

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

somatropine

**OMNITROPE 5 mg/1,5 ml,
10 mg/1,5 ml et
15 mg/1,5 ml,
solution injectable****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023**

- Hormone de croissance
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 4 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au maintien du remboursement uniquement :**

- chez l'enfant avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance < -2 DS et 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,
- dans le traitement substitutif des adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 3 octobre 2012 (renouvellement d'inscription), la place d'OMNITROPE (somatropine) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM. La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique¹ pour chaque indication et les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de somatropine peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

L'intérêt du traitement doit être réévalué régulièrement.

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

¹ FIT pour la spécialité OMNITROPE.

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 ≤ -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.

Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par somatropine doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Déficit somatotrope sévère 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.

Service médical rendu (SMR)	<p>Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel</p> <p>MODERE dans l'indication du retard de croissance (taille actuelle < -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 < -2DS, 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.</p> <p>(Auparavant le SMR était faible dans cette indication).</p> <p>Traitemen substitutif chez l'adulte présentant un déficit sévère en hormone de croissance</p> <p>MODERE</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO C portant sur une cohorte de 880 enfants SGA traités par OMNITROPE (somatotropine) mettant en évidence l'atteinte d'une taille définitive (taille cible ou jugée satisfaisante) pour 29,6% des patients avec un profil de tolérance conforme au profil connu d'OMNITROPE (somatotropine),– des données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par somatotropine et le signal de surrisque de

	<p>mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,</p> <ul style="list-style-type: none"> – du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés, <p>la Commission considère que les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes sur l'amélioration du service médical rendu d'OMNITROPE (somatropine) dans l'indication du retard de croissance de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel (ASMR V par rapport GENOTONORM (somatropine)).</p> <p>Traitemen substitutif chez l'adulte présentant un déficit sévère en hormone de croissance</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO A France portant sur une cohorte de 100 adultes traités par OMNITROPE (somatropine) qui a répondu à la demande de la Commission de fournir des données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du déficit sévère en hormone de croissance (GH) de l'adulte, – des données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par OMNITROPE (somatropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs, – du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés, <p>la Commission considère les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes sur l'amélioration du service médical rendu d'OMNITROPE (somatropine) dans l'indication du déficit sévère en hormone de croissance (GH) de l'adulte (ASMR V par rapport GENOTONORM (somatropine)).</p>
Population cible	<p>La population cible prévalente maximale d'OMNITROPE (somatropine) est estimée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2 200 enfants non déficitaires nés petits pour l'âge gestationnel, – environ 3 000 adultes avec un déficit sévère en hormone de croissance.
Recommandations particulières	<p>– Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception</p> <p>– Autres demandes</p> <p>La Commission rappelle l'importance du respect des conditions de prescription établis par la FIT pour la prescription de OMNITROPE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.</p>

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel	8
2.1 Généralités	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Environnement médical du déficit somatotrope sévère de l'adulte	10
3.1 Généralités	10
3.2 Prise en charge actuelle	11
3.3 Couverture du besoin médical	12
4. Synthèse des données	12
4.1 Données disponibles	12
4.2 Synthèse des données d'efficacité	13
4.3 Profil de tolérance	14
4.4 Données d'utilisation	16
4.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
4.6 Programme d'études	23
5. Discussion	23
6. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
6.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
6.2 Comparateurs cliniquement pertinents	26
6.3 Service Médical Rendu	26
6.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
6.5 Population cible	29
7. Autres Recommandations de la Commission	29
7.1 Demande de données	29
7.2 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	Réévaluation, chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel et chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère, à la demande de la Commission de la Transparence (CT) suite aux résultats finaux des études observationnelles, post-commercialisation PATRO Adults et PATRO Children, mises en place dans le cadre d'engagements post-AMM suite à l'autorisation de mise sur le marché d'OMNITROPE (somatropine) en Europe.
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>somatropine (H01AC01)</p> <p>OMNITROPE 5 mg/1,5 ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> — 1 cartouche en verre de 1,5 ml pour SurePal 5 (CIP : 34009 275 524 0 3) — 5 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal 5 (CIP : 34009 275 525 7 1) — 10 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal 5 (CIP : 34009 275 526 3 2) <p>OMNITROPE 10 mg/1,5 ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> — 1 cartouche en verre de 1,5 ml pour SurePal 10 (CIP : 34009 275 528 6 1) — 5 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal 10 (CIP : 34009 275 529 2 2) — 10 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal 10 (CIP : 34009 275 530 0 4) <p>OMNITROPE 15 mg/1,5 ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> — 1 cartouche en verre de 1,5 ml pour SurePal (CIP : 34009 216 877 8 1) — 5 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal (CIP : 34009 216 878 4 2) — 10 cartouches en verre de 1,5 ml pour SurePal (CIP : 34009 216 879 0 3)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	SANDOZ (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indications de l'AMM :</p> <p>« Nourrissons, enfants et adolescents</p> <ul style="list-style-type: none"> — Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDS de la vitesse de croissance (VC) < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus ». <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</p> <p>« Enfants avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance < -2 DS et 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 ».</p> <p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> — Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. — Déficit acquis à l'âge adulte : Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et

	<p>présentant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance chez ces patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Déficit acquis dans l'enfance : Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2 au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.»
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – OMNITROPE 5 mg/1,5 ml : 20/04/2007 – OMNITROPE 10 mg/1,5 ml : 19/09/2007 – OMNITROPE 15 mg/1,5 ml : 16/06/2011 <p>Plan de Gestion des Risques (PGR)</p> <p>Médicament biologique similaire de la spécialité GENOTONORM (somatropine).</p>
Conditions et statut	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicament d'exception</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Population pédiatrique :</p> <p>Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel</p> <p>La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte.</p> <p>Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :</p> <p>Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.</p> <p>Chez les patients adultes présentant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.»</p> <p>« Pour plus de précisions, se référer au RCP ».</p>

Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'une hormone de l'antéhypophyse et analogues.
Mécanisme d'action	L'hormone de croissance humaine (Growth Hormone : GH), ou somatropine, est une substance produite jour et nuit par l'antéhypophyse et libérée dans la circulation sanguine. Elle joue un rôle important dans le métabolisme et favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité des os, participe à la sensation de bien-être. Chez l'enfant, l'hormone de croissance stimule la croissance. Son action se fait soit directement sur les tissus cibles (os, muscles, tissus adipeux), soit par l'intermédiaire des facteurs de croissance IGF (insuline like growth factors), particulièrement l'IGF-1 qui stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée) ² .
Information au niveau international	Aucune information n'a été transmise par le laboratoire.
Autres indications de l'AMM	Les spécialités de la gamme OMNITROPE (somatropine) sont également indiquées dans le traitement des enfants souffrant d'un retard de croissance lié à un déficit somatotrope, à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi (Cf RCP pour le libellé des indications de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a évalué OMNITROPE (somatropine) dans les indications faisant l'objet de cette réévaluation et a octroyé un SMR modéré et une ASMR de niveau V par rapport au GENOTONORM (somatropine) (Avis du 03/01/2007).</p> <p>La CT a réévalué OMNITROPE (somatropine) dans l'indication « retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel » et a octroyé un SMR faible et une ASMR de niveau V par rapport au GENOTONORM (somatropine) (Avis du 07/12/2011).</p> <p>La CT a maintenu ses conclusions sur le SMR lors du renouvellement d'inscription (Avis du 03/10/2012).</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance - GRANDIR (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

2.1 Généralités

Description de la maladie

Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée. Le terme de SGA ne fait pas référence à la croissance fœtale mais simplement au poids ou à la taille de l'enfant à la naissance. Il n'implique donc pas nécessairement un problème de

² Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. Endocr Rev. févr 1993;14(1):20-39.

croissance intra utérin sous-jacent même si la majorité des enfants nés SGA ont subi un retard de croissance intra utérin.^{3 4}

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La petite taille pour l'âge gestationnel est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les enfants nés SGA ont un risque accru d'altérations du développement neurologique, des fonctions cognitives et des performances scolaires.⁵ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Les personnes nées SGA ont également, au cours de l'adolescence et de la vie adulte, un risque augmenté de diverses pathologies comme les cardiopathies ischémiques, le syndrome métabolique, le diabète de type II, l'insuffisance rénale et les altérations de la fonction reproductive^{5 6} petite taille persistante dans l'enfance ne concerne qu'environ 10 % des enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Épidémiologie

Selon l'évaluation du service rendu à la collectivité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire⁷, réalisée en 2011 par la HAS, actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021⁸, la population cible prévalente maximale d'OMNITROPE dans l'indication de l'AMM (taille en DS < - 2,5), est d'environ 14 000 patients.

2.2 Prise en charge actuelle

Les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par hormone de croissance. La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses. Les critères d'instauration du traitement par GH qui doivent tous être réunis, sont :

- taille justifiant l'instauration du traitement $\leq - 3$ DS pour l'âge chronologique ;
- poids et/ou taille à la naissance inférieure à $- 2$ DS pour l'âge gestationnel ;
- enfant n'ayant pas rattrapé son 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 GH 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. Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par hormone de croissance doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

³ Sävendahl L, A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):E213-7. doi: 10.1210/jc.2011-2882. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238393.

⁴ Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone & IGF Research.* 1 avr 2008;18(2):89-110.

⁵ Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15(1):1-6.

⁶ Asao K, Kao WHL, Baptiste-Roberts K, Bandeen-Roche K, Erlinger TP, Brancati FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Diabetes Care* 2006;29(7):1632-7.

⁷ HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

⁸ Insee, naissances totales par sexe (dernière mise à jour en février 2021) – Tableau « Naissances par sexe depuis 1901 » Disponibles sur : <https://www.insee.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-feconde/naissances sexe/>.

- **Traitements médicamenteux**

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans cette indication

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 SDS et taille des parents ajustée < - 1 SDS) 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 à l'âge de 4 ans ou plus	22/07/2015 Renouvellement d'inscription	Faible ⁹	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)
SAIZEN (somatropine) Merck Serono		20/07/2022 Réévaluation	Modéré ⁹	ASMR V par rapport aux spécialités NORDITROPINE et GENOTONORM (avis du 01/03/2006)
UMATROPE (somatropine) Lilly		17/06/2015 Réévaluation	Faible ⁹	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)
NORDITROPINE FLEXPRO (somatropine) Novo Nordisk		6/07/2022 Réévaluation	Modéré ⁹	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 6/07/2022)

- **Traitements non-médicamenteux**

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par les spécialités disponibles uniquement à base de somatropine. Leur administration par voie sous-cutanée est quotidienne. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus.

3. Environnement médical du déficit somatotrope sévère de l'adulte

3.1 Généralités

Description de la maladie

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 alors fréquemment associé à d'autres déficits hormonaux.

⁹ 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 la taille pour l'âge chronologique est inférieure ou égale à - 3 DS et à - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit somatotrope acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients¹⁰.

3.2 Prise en charge actuelle

D'après les recommandations internationales^{11,12}, 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. D'après les dernières recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et de l'American College of Endocrinology (ACE) publiées en 2019¹³, le déficit en GH chez l'adulte est une pathologie bien définie associée à une morbidité et une mortalité excessive.

Le principal objectif du traitement substitutif chez l'adulte avec un déficit sévère en hormone de croissance est d'inverser les conséquences métaboliques néfastes de la carence hormonale (sur la composition corporelle, les facteurs lipidiques et le risque cardiovasculaire) et d'améliorer la qualité de vie.

La prise en charge actuelle des adultes atteints de déficit en hormones de croissance repose sur le traitement par hormone de croissance à base de somatropine.

¹⁰ Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, Bachelot I, Chanson P, Rudelli CC, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. déc 1999;141(6):595-600.

¹¹ 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.

¹² Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ;96:1587-1609.

¹³ Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. Endocr Pract. nov 2019;25(11):1191-232.

- **Traitements médicamenteux**

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans cette indication

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance chez l'adulte.	18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 31/05/2000)
SAIZEN (somatropine) Merck Serono		20/07/2022 Réévaluation	Modéré	ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 20/07/2022)
UMATROPE (somatropine) Lilly		18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 31/05/2000)
NORDITROPINE FLEXPRO (somatropine) Novo Nordisk		18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III dans la stratégie thérapeutique (avis du 31/05/2000)
NUTROPINAQ (somatropine) Ipsen		18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR V par rapport aux autres hormones de croissance déjà sur le marché (avis du 15/09/2004)

- **Traitements non-médicamenteux**

Sans objet.

3.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par les spécialités disponibles uniquement à base de somatropine. Leur administration par voie sous-cutanée est quotidienne. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observation dans le traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope.

4. Synthèse des données

4.1 Données disponibles

La réévaluation des spécialités OMNITROPE (somatropine) dans le traitement du déficit sévère en GH de l'adulte et dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) fait suite à la disponibilité des résultats finaux des études post-inscriptions PATRO Adults et PATRO Children, conduites à la demande de l'EMA et demandées par la Commission de la Transparence dans ses précédents avis :

- l'étude PATRO Children réalisée chez des enfants SGA ayant un retard de croissance traités par OMNITROPE (somatropine) (cf. paragraphe 4.3.1),
- l'étude PATRO Adults réalisée chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope sévère traités par OMNITROPE (somatropine) (cf. paragraphe 4.3.2).

- Etude de Swerdlow A et al¹⁴., réalisée sur la cohorte européenne SAGhE (2017) dont l'objectif était de compléter les données de tolérance de l'étude française de Carel JC et al.¹⁵, notamment en termes de risque de développement de cancer chez les enfants traités par hormone de croissance. Une synthèse des résultats de cette étude est présentée dans le présent avis (cf. paragraphe 4.5.3);

Les études suivantes ont également été fournies par le laboratoire dans son dossier mais ne sont pas présentées dans le présent avis :

- Etude observationnelle de Schnabel D et al.¹⁶ réalisée dans le cadre de l'étude non interventionnelle PATRO Children dont l'objectif était d'évaluer le point de vue et la préférence d'enfants atteints de troubles de la croissance et traités par OMNITROPE (somatropine), à l'égard d'un système d'auto-injection appelé SurePal. S'agissant d'une étude non-clinique, les résultats de celle-ci sont considérés comme non pertinents dans le cadre de cette réévaluation et ne sont pas décrits dans le présent avis ;
- Deux études^{17 18 19} ayant évalué, chez les enfants nécessitant un traitement par rhGH, l'impact en termes d'efficacité et de tolérance du remplacement du traitement de référence par le biosimilaire OMNITROPE (somatropine). L'objectif de cette étude a été d'évaluer le changement des paramètres auxologiques tels que la taille, le score de déviation standard (HSDS), la vitesse et le score de déviation standard de la vitesse à partir du moment de leur passage à OMNITROPE (somatropine) jusqu'à 15 mois après le passage à OMNITROPE (somatropine). Les courbes de croissance des patients traités par rhGH n'ont pas été affectées négativement par le passage à OMNITROPE (somatropine) et les vitesses de croissance sont restées conformes aux attentes avant le changement.

4.2 Synthèse des données d'efficacité

4.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 janvier 2007 et du 7 décembre 2011)

Les données cliniques précédemment évaluées sont décrites dans les avis du 03 janvier 2007²⁰ et du 7 décembre 2011²¹.

¹⁴ Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 févr 2017.

¹⁵ JC, Carel. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study 2012 . *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, Vol. 97 : 416-25.

¹⁶ D, Schnabel. Acceptance of reusable self-injection device for recombinant human growth hormone : final data from a questionnaire-based, cross sectional, international, multicenter, observational study in pediatric patients. *Medical Devices : Evidence and Research* .

¹⁷ Flodmark C-E, Lilja K, Woehling H, Järhölm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. 3:35-43., 2013.

¹⁸ Rashid N, Saenger P, Wu Y-L, Woehling H, Frankel M, Lifshitz F, et al. Switching to Omnitrope from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biol Ther*. 2014, 4(1-2):27-39.

¹⁹ Erratum to: Switching to Omnitrope from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. . *Biol Ther*. 2014, 4(1-2):81.

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : OMNITROPE. Avis du 3 janvier 2007

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : OMNITROPE. Avis du 7 décembre 2011

4.3 Profil de tolérance

4.3.1 Données issues des études post-inscriptions sollicitées par la CT

Tolérance dans l'étude PATRO Adults

Au total, 81,0% des patients (81/100 patients) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours du suivi (cf. tableau 3).

Tableau 3 : Evénements indésirables

Événements indésirables	Total n (%)
Au moins un EI	81 (81,0)
EI graves	31 (31,0)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	8 (8,0)
Décès	1 (1,0)

Les 426 EI déclarés ont été principalement d'intensité légère (10,0% des patients) à modérée (12,0%) et 6,0% des patients ont rapporté des EI d'intensité sévère. Les EI les plus fréquents ont été des céphalées (15,0%), une arthralgie (14,0%), une asthénie (13,0 %) et une prise de poids (7,0%).

Un total de 61 EI graves survenus chez 31 patients (19,5%) ont été rapportés.

Un décès à la suite de la survenue d'une pneumonie d'inhalation a été rapporté au cours de cette étude. Ce décès n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur et le promoteur de l'étude.

Un total de 7 cas de néoplasie dont 4 tumeurs malignes ont été rapportés (tumeur rénale, cancer de la prostate, cancer cutané basocellulaire, maladie de Hodgkin). Aucun cas de trouble cérébrovasculaire n'a été signalé dans cette étude.

Il a été rapporté le développement d'un diabète de type 2 (mellitus) d'intensité légère à modérée chez 2 patients et 1 cas (1,0%) de trouble du métabolisme glucidique (MedDRA).

Tolérance dans l'étude PATRO Children

Au total, 75,0% des patients (660/880 patients) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours du suivi avec un traitement d'environ 3,5 (Ecart interquartile [EI] : 2,0 à 5,5) années (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Evénements indésirables

Événements indésirables	Total n (%)
Au moins un EI	660 (75,0)
EI grave	172 (19,5)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	31 (3,5%)
Décès	0 (00,0)

Les 3041 EI déclarés ont été principalement d'intensité légère (47,0%) à modérée (44,3%) ; 10,3% des patients ont rapporté un EI sévère. Les EI les plus fréquents ont été des céphalées (14,0%), une arthralgie (10,9%) et douleur au site d'injection (6,9%).

Un arrêt prématuré du traitement à l'étude a été rapporté chez 31 patients (3,5 %) en raison de la survenue d'au moins un EI (12 cas d'inefficacité thérapeutique, 5 douleurs au site d'injection, et douleur à la poitrine, trouble de tolérance au glucose, résistance à l'insuline, palpitations, atrésie de l'artère pulmonaire, trouble cardiaque, augmentation des transaminases, hypertension intracrânienne avec 1 cas chacun).

Des EI graves (335 cas) ont été rapportés chez 172 patients (19,5%).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

Aucun cas de néoplasie, ni de trouble cérébrovasculaire ou de tumeur bénigne n'a été signalé dans cette étude.

Il a été rapporté le développement d'un diabète de type 1 (mellitus) chez un patient et 10 cas (1,1%) de trouble du métabolisme glucidique (MedDRA).

4.3.2 Synthèse des données issues de l'étude SAGhE européenne

L'étude SAGhE européenne, est une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, réalisée sur bases de données, qui avait pour objectif d'étudier le risque de mortalité au long cours associé à un traitement par GH chez des patients adultes traités par GH durant leur enfance^{14 15}.

Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée dans huit pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suède, Suisse et Royaume-Uni). Les patients ont été répartis a priori en fonction du risque de mortalité perçu avant le traitement de leur maladie sous-jacente et suivis pour la mortalité spécifique à la cause. Les personnes-années considérées comme à risque de mortalité et les taux attendus des données de la population générale ont été utilisés pour calculer les ratios de mortalité standardisés (RSM). Les causes de décès ont été relevées à partir des sources disponibles de manière différente dans chaque pays.

La cohorte comprenait 24 232 patients traités par l'hormone de croissance humaine recombinante pendant l'enfance, avec plus de 400 000 patients- années. Ce nombre de personnes-années a été utilisé en regard des taux nationaux dans la population générale pour calculer différents ratios de mortalité standardisés ou RSM (incidence, mortalité, surmortalité). Chez les patients à faible risque avec un déficit isolé en hormone de croissance ou une petite taille idiopathique, la mortalité toutes causes confondues n'a pas augmenté de manière significative (RSM = 1,1 ; IC95 % [0,9-1,3]). Chez les enfants à faible risque nés petits pour l'âge gestationnel, un surcroit de mortalité toutes causes confondues statistiquement significatif a été observé lorsqu'elle était analysée pour tous les pays (RSM = 1,5 ; IC95% [1,1-1,9]), mais ce résultat était porté par la sous-cohorte française. (RSM = 1,7 ; IC95% [1,2-2,4]). Chez les patients à risque modéré ou élevé, la mortalité a augmenté (RSM = 3,8 [3,3-4,4] et 17,1 [15,6-18,7], respectivement). La mortalité n'a pas été associée à des doses moyennes quotidiennes ou cumulatives d'hormone de croissance humaine recombinante pour aucun des groupes à risque. La mortalité due aux maladies des systèmes circulatoire et hématologique a augmenté dans tous les groupes à risque.

Une augmentation des doses moyennes quotidiennes ou cumulées de GH, quel que soit le groupe à risque, n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité.

Un surrisque de mortalité a été observée avec certaines causes sous-jacentes chez les patients à faible risque (maladies du sang et des organes hématopoïétiques et/ou maladies du système circulatoire et/ou maladies cérébrovasculaires). Chez les patients à risque modéré et élevé, la mortalité était augmentée pour plusieurs catégories de causes spécifiques, probablement en raison du diagnostic sous-jacent au sein de ces groupes à risque.

L'interprétation des résultats doit être faite avec précaution en raison des limites méthodologiques de l'étude (absence d'un groupe témoin non traité, absence d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, hétérogénéité de prise en charge dans les différents pays participants).

Si ces résultats constituent un signal de sécurité difficilement négligeable, ils ne permettent pas, étant donné le schéma et le caractère observationnel de l'étude, d'établir une relation de causalité entre la mortalité et le traitement par GH. La conclusion de l'étude préconise la poursuite d'une surveillance à plus long terme. Dans ce contexte, la Commission souligne l'intérêt de la surveillance des biomarqueurs et notamment le rapport molaire IGF-1/IGF-BP3 chez les patients traités par GH qui pourrait être systématisé.

4.3.3 Données issues du PGR

Les risques importants et potentiels identifiés ainsi que les informations manquantes associées à l'utilisation d'OMNITROPE (somatropine) mentionnés dans le PGR (version numéro 11 datant du 20 mai 2014) sont les suivants :

Risques importants identifiés	Intolérance au glucose au cours de la phase de traitement Immunogénicité (développement d'anticorps anti-rhGH) Imunogenicité (développement d'anti corps anti rhGH)
Risques importants potentiels	Développement de cancers (néoplasmes bénins, malins, non précisé) Possibilité d'interaction clinique pertinente avec des composés connus pour être métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple, les stéroïdes sexuels, corticostéroïdes, anticonvulsivants et cyclosporine)
Informations manquantes	Néant.

4.4 Données d'utilisation

4.4.1 Etude post-inscription PATRO Children France dans le retard de croissance chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent né petit pour l'âge gestationnel (SGA)

Dans son avis d'inscription du 03 janvier 2007, la Commission a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient nés SGA soit mis en place dès l'instauration du traitement par OMNITROPE (somatropine).

4.4.1.1 Méthode

L'étude non interventionnelle PATRO Children non comparative, multicentrique, prospective avait pour objectif de suivre des nourrissons, enfants ou adolescents nés petits pour l'âge gestationnel atteints d'un déficit en GH et traités par OMNITROPE (somatropine) et de décrire les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, l'observance et la durée de traitement, l'effet sur la croissance et la taille définitive, la tolérance et la qualité de vie.

L'étude a inclus tous les patients enfants avec un retard de croissance, traités par OMNITROPE (somatropine) en France, qu'il s'agisse d'une première prescription ou d'un renouvellement de prescription.

L'étude a été mise en place dans 58 centres hospitaliers d'endocrinologie et cabinets spécialisés. La durée prévue de suivi des patients était de 5 ans.

Les enfants SGA avec un retard de croissance devaient être suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte, l'arrêt du traitement ou la fin de l'étude en 2016.

4.4.1.2 Résultats

Effectifs

Au total, 880 patients traités par OMNITROPE (somatropine) ont été inclus dans 55 centres français entre août 2008 et novembre 2019.

Parmi eux, 374 patients (42,5%) ont arrêté prématurément l'étude. La durée médiane de suivi a été de 18,89 mois ([EI] 8,18 à 36,02 mois), et l'exposition médiane au traitement depuis son instauration a été de 3,5 ans (EI : 2,0 à 5,5 ans).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 880 patients, 772 (87,7%) étaient naïfs de tout traitement par GH, 108 (12,3 %) avaient été préalablement traités par GH et 49,5% des patients étaient des garçons.

L'âge médian d'instauration de traitement par OMNITROPE (somatropine) était de 9,29 ans (EI : 5,28 à 11,6). Une proportion de 16,5% des patients a débuté le traitement avant l'âge de 4 ans, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la fiche d'information thérapeutique (FIT).

La vitesse de croissance médiane avant l'instauration du traitement était de -1,7 SDS (-3,1 à -0,6). Une proportion de 3,9% des patients avec des données disponibles (58,4%) avaient une vitesse de croissance > 0 SDS à l'inclusion, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La taille médiane pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement était de -2,02 SDS (EIE : -3,11 à -0,82) (information manquante pour 43 patients).

La différence médiane entre la taille cible et la taille réelle était de -1,51 SDS (-2,3 à -0,72).

L'indice de masse corporelle médian à l'instauration du traitement était de 15,20 kg/m² (EI : 14,1 à 16,70).

Parmi les patients pour lesquels des données de naissance étaient renseignées, soit 819 patients avec des données sur la taille et le poids (61 patients pour lesquels les données sont manquantes) : 642 patients soit 73,0 % des patients avaient un poids ou une taille de naissance inférieur aux valeurs normales (< -2 SDS).

Ainsi, 27% des enfants traités par OMNITROPE (somatropine) avec des données de poids et taille renseignées à la naissance (essentielles pour établir ou confirmer le diagnostic de SGA) ne remplissaient ni les conditions de taille ni de poids pour le diagnostic de SGA.

Au total, 95,3% des patients ont été suivis pendant au moins 1 an, 66,6% pendant au moins 3 ans, 37,3% pendant au moins 5 ans et 4,3% pendant au moins 10 ans.

Posologie prescrite

La dose médiane d'OMNITROPE (somatropine) prescrite à l'inclusion était de 0,037 mg/kg/jour ([EI] : 0,034 à 0,045), la dose recommandée est de 0,035 mg/kg/jour. Globalement, 48,5% des patients ont reçu une dose comprise entre 0,035 et 0,067 mg/kg/jour, 8,5% ont reçu une dose égale à la dose recommandée dans le RCP et 21,5% ont reçu une dose inférieure à la dose préconisée dans le RCP de 35 µg/kg/jour. Cette donnée était manquante pour 189 patients (21,5%).

Durant l'étude, la dose prescrite est globalement restée supérieure à la dose préconisée chez la majorité des patients.

Observance au traitement

L'observance a été définie comme le rapport entre le nombre d'injections réalisées et le nombre total d'injections théoriques prescrites, selon les déclarations du patient.

L'observance moyenne globale a été >95% à chaque visite, excepté après 48 mois de suivi (94,6%) et 72 mois de suivi (93,3%).

Le pourcentage de patients ayant oublié au moins une injection depuis la visite précédente a été compris entre 30 et 40 % après 3 mois à 2 ans de suivi et entre 20 et 30 % après 3 à 6 ans de suivi.

Arrêts de traitement

La durée médiane d'exposition au traitement par OMNITROPE (somatropine) entre l'instauration et l'arrêt du traitement était de 3,5 ans (EI : 2,0 à 5,5 ans).

La durée médiane d'exposition au traitement par GH entre l'instauration et l'arrêt du traitement était de 4,0 ans (EI : 2,1 à 6,3 ans).

L'arrêt définitif du traitement par OMNITROPE (somatropine) est survenu chez 372 patients (42,3%). Près de 9,0% des patients ont été perdus de vue (n=79).

Les principales raisons de l'arrêt définitif ont été les demandes des prescripteurs pour 2,7%, une taille satisfaisante (proche de la date définitive) atteinte pour 101 patients (27,2%) et une taille adulte atteinte pour 12,7%.

Les autres raisons ont été l'inefficacité du traitement (3,2%), une taille satisfaisant le patient (3,2%), la prescription d'un autre traitement par GH (3,0%), le souhait du patient de ne pas poursuivre les injections (5,6%), un événement indésirable (31 patients : 3,5% des patients) et une mauvaise observance (13,2%).

Taux d'IGF-1

Le pourcentage de patients avec un taux au-dessus de +2 SDS a augmenté au cours des 5 ans de suivi : 20,9 % après 1 an, 26,8 % après 2 ans, 28,4 % après 3 ans, 33,8 % après 4 ans et 35,0 % après 5 ans. Parmi les patients suivis pendant 6 ans, 28,0 % avaient un taux au-dessus de +2 SDS.

Taille définitive

Selon l'investigateur, 269 (30,6%) patients ont atteint une taille définitive. Parmi eux : 113 (42,0%) patients ont atteint leur taille définitive (taille adulte/maturité osseuse) et 121 (45,0%) patients ont atteint une taille considérée comme proche de la taille finale. De plus après reclassement de la catégorie « autres raisons » pour 35 patients (17,0%) la raison de l'arrêt du traitement était l'atteinte de la taille définitive (taille adulte/maturité osseuse) ou atteinte d'une taille considérée comme proche de la taille finale.

L'âge médian des patients ayant atteint leur taille définitive était de 15,47 ans (EI : 14,55 ; 16,63).

La taille médiane a progressivement augmenté au cours du suivi, avec une variation de + 0,7 SDS (EI : -0,06 à +1,28) chez les patients naïfs et de -0,85 (EI : -1,65 à -0,21) chez les patients préalablement traités par GH ayant atteint une taille définitive, d'après l'évaluation du prescripteur, par rapport aux valeurs basales.

Parmi ces patients l'écart médian entre H SDS et H SDS cible a été de -1,11 (EI : -1,93 à -0,26) à l'inclusion, de - 0,61 (EI : -1,38 à +0,17) après 1 an et a atteint -0,13 (EI : -1,00 à +0,56) après 5 ans de traitement par somatropine (OMNITROPE).

La vitesse de croissance a globalement augmenté durant la première année de traitement puis a diminué au cours du suivi.

Qualité de vie

Il n'était pas prévu d'évaluation de la qualité de vie dans l'étude PATRO Children.

4.4.2 Etude post-inscription PATRO Adults France dans le déficit somatotrope sévère de l'adulte

Dans son avis d'inscription du 03 janvier 2007, la Commission a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement par somatropine.

4.4.2.1 Méthode

L'étude non interventionnelle PATRO Adults non comparative, multicentrique, prospective avait pour objectif de suivre des patients adultes atteints d'un déficit en GH et traités par OMNITROPE (somatropine) et de décrire les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, l'observance au traitement, la tolérance et la qualité de vie.

L'étude a inclus tous les patients adultes avec un déficit en hormone de croissance, traités par OMNITROPE (somatropine) en France, qu'il s'agisse d'une première prescription ou d'un renouvellement de prescription.

L'étude a été mise en place dans 10 centres hospitaliers d'endocrinologie. La durée initialement prévue de suivi des patients était de 5 ans.

4.4.2.2 Résultats

Effectif

Au total, 100 patients adultes ont été inclus entre juillet 2011 et novembre 2019, et ont été suivis sur une période d'au moins 3 ans (jusqu'en janvier 2021). Les patients ont été classés selon l'âge d'acquisition du déficit somatotrope :

- pendant l'enfance (46,0%, n=46) ;
- à l'âge adulte (54,0%, n=54).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 100 patients inclus, le traitement par hormone de croissance a été instauré avant l'inclusion dans l'étude pour 53 patients (53,0%). Les 47 autres patients n'avaient jamais été traités par hormone de croissance.

Les spécialités à base d'hormone de croissance les plus fréquemment reçues étaient NORDITROPIINE (n=11 ; 11,0%) et SAIZEN (n=10 ; 10,0%).

Parmi les patients qui étaient déjà sous traitement et :

- ayant acquis un déficit somatotrope pendant l'enfance, la durée médiane de traitement était de 16,8 ans (min ; max 8,3 ; 27,4) à l'inclusion.
- ayant acquis un déficit somatotrope à l'âge adulte, la durée médiane de traitement était de 12,5 ans (min ; max : 7,6 ; 16,2) à l'inclusion.

La totalité des patients inclus (n=100) avait un diagnostic documenté du déficit en hormone de croissance, et 91,0% avait au moins 1 déficit hypophysaire associé [déficit en TSH (87,9% ; n=80), déficit en LH (hormone lutéinisante) (64,8% ; n=59) et déficit en ACTH (hormone adrénocorticotrope) (62,6% ; n=57)]. Parmi eux, 40 patients (44,0%) et 14 patients (15,4%) avaient respectivement 3 et 4 déficits hormonaux associés au déficit en GH.

L'information concernant les valeurs d'IGF-1 à l'inclusion était disponible pour 48,3% (n=45) des patients de la population d'évaluation de l'efficacité (n=87).

Une proportion de 17,2% des patients avaient un taux d'IGF-1 compris dans la plage normale [-2 SDS ; +2 SDS]. Un taux d'IGF-1 < -2 SDS était observé chez 48,3% des patients ; 2,3% des patients avaient un taux d'IGF-1 > +2 SDS.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-après en fonction du statut du déficit et de l'existence d'un traitement préalable avec hormone de croissance.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion chez les patients avec un déficit acquis pendant l'enfance

	Jamais traité par GH (N=5)	Déjà traités par GH (N=41)	Total (N=46)
Age (ans)			
Médiane (min ; max)	21,0 (19 ; 29)	26 (16 ; 51)	25,5 (16 ; 51)
Sexe			
Hommes, n (%)	4 (80,0)	26 (63,4)	30 (65,2)
Hommes : Taille (cm)			
Médiane (min ; max)	168,0 (158,7 ; 180,0)	173,0 (144,0 ; 188,0)	173,0 (144,0 ; 188,0)
Femmes : Taille (cm)			
Médiane (min ; max)	167,0 (167,0 ; 167,0)	160,0 (150,5 ; 167,0)	160,0 (150,5 ; 167,0)
Hommes : Indice de masse corporelle (kg/m ²)			
Médiane (min ; max)	29,3 (26,2 ; 52,7)	24,4 (16 ; 47,3)	25,7 (16,0 ; 52,7)
Femmes : Indice de masse corporelle (kg/m ²)			
Médiane (min ; max)	20,8 (20,8 ; 20,8)	26,6 (17,7 ; 44,1)	25,6 (17,7 ; 44,1)
Age à l'instauration d'un traitement par GH (ans)			
Médiane (min ; max)	21,0 (19,0 ; 29,0)	10,0 (1,0 ; 29,0)	11,0 (1,0 ; 29,0)

Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion chez les patients avec un déficit acquis à l'âge adulte

	N'ayant jamais été traité par GH (N=42)	Déjà été traité par GH (N=12)	Total (N=54)
Age (ans)			
Médiane (min ; max)	46,5 (19,0 ; 80,0)	60 (37,0 ; 66,0)	47,5 (19,0 ; 80,0)
Sexe			
Hommes, n (%)	18 (42,9)	4 (33,3)	22 (40,7)
Hommes : Taille (cm)			
Médiane (min ; max)	174,0 (153,0 ; 183,0)	175,0 (170,0 ; 178,0)	174,0 (153,0 ; 183,0)
Femmes : Taille (cm)			
Médiane (min ; max)	162,0 (151,0 ; 175,0)	154,0 (151,0 ; 163,0)	159,8 (151,0 ; 175,0)

Hommes : Indice de masse corporelle (kg/m ²)			
Médiane (min ; max)	25,9 (15,8 ; 42,8)	24,3 (21,6 ; 27,1)	25,6 (15,8 ; 42,8)
Femmes : Indice de masse corporelle (kg/m ²)			
Médiane (min ; max)	24,8 (18,1 ; 51,4)	30,4 (21,1 ; 34,8)	25,2 (18,1 ; 51,4)
Age à l'instauration d'un traitement par GH (ans)			
Médiane (min ; max)	46,5 (19,0 ; 80,0)	47,0 (24,0 ; 54,0)	47,0 (19,0 ; 80,0)

Test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (diagnostic)

Au total, 50 patients ont réalisé un ou plusieurs tests de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance :

- 46 (46,0%) ont eu 1 test de stimulation ;
- 2 (2,0%) ont eu 2 tests de stimulation ;
- 2 (2,0%) ont eu au moins un test sans résultat disponible.

Pour les 50 autres patients sans résultat de test :

- 20 patients (20,0 %) avec GHD acquis pendant l'enfance et 24 patients (24,0 %) avec GHD acquis à l'âge adulte, aucun test de stimulation de la GH n'a été effectué.
- 6 patients (6,0 %) (GHD acquis pendant l'enfance : 5 patients, GHD acquis à l'âge adulte : 1 patient), aucune information sur la réalisation ou non d'un test de stimulation de la GH n'était disponible.

Parmi ces patients :

- 31 patients (62 %) étaient atteints de tumeurs cérébrales indiquant une pathologie hypothalamique ou hypophysaire,
- 29 patients (58 %) avaient trois déficits hormonaux supplémentaires ou plus (sans compter la prolactine),
- 21 (42 %) patients avaient un taux initial d'IGF-1 inférieur à la normale ou un IFG-1 SDS < -2.

Il est à noter que d'après les recommandations^{11,12} si un patient a au moins trois déficits en hormones hypophysaires (sans compter la prolactine) associés à un taux d'IGF-1 inférieur à la normale ou IFG-1 SDS < -2, le test de stimulation de la GH peut être omis.

Les principaux tests de stimulation effectués ont été le test d'hypoglycémie insulinique dans 27,0% des cas (27 tests), suivi du test GHRH-Arginine dans 9,0% des cas.

Parmi les patients pour lesquels un diagnostic de déficit en GH acquis à l'âge adulte et dans l'enfance a été confirmé, respectivement, 29 (53,7%) et 21 (45,7%) des patients avaient eu un test de première intention (test d'hypoglycémie insulinique).

Posologie à l'inclusion et au cours du suivi

La dose médiane de GH prescrite à l'inclusion était de 0,30 mg/j (0,20 à 0,51) chez les patients ayant un déficit acquis pendant l'enfance et 0,20 mg/j (0,20 à 0,30) chez les patients avec un déficit acquis

à l'âge adulte. Les doses de traitement préconisées dans le RCP sont respectivement 0,20 mg/jour et 0,15 mg/jour.

Parmi les patients avec un déficit acquis pendant l'enfance, quatre patients (4,0%) ont reçu une dose de traitement égale à la dose recommandée dans le RCP de 0,20 mg/jour. Ces patients étaient tous naïfs de tout traitement.

La GH a été prescrite sous forme de 7 (médiane, [EI] = 7,0 [7,0 ; 7,0]) injections par semaine, ce qui est conforme au schéma d'administration préconisé dans le RCP.

Durée de suivi des patients

Au total, 93,0% des patients ont été suivis pendant au moins 1 an, 48,0% pendant au moins 3 ans, 24,0% pendant au moins 5 ans et 3,0% pendant au moins 10 ans.

Durée de traitement des patients

La médiane a été de 2,3 ans (Ecart interquartile [EI] : 1,1 à 4,3 ans).

Avec pour les patients ayant acquis un :

- Déficit acquis pendant l'enfance : médiane de 2,3 ans (EI : 1,3 à 4,1 ans)
- Déficit acquis à l'âge adulte : médiane de 2,2 ans (EI : 1,0 à 4,8 ans)

Dosage d'IGF-1 au cours du suivi

Un dosage d'IGF-1 a été effectué pour environ la moitié des patients à chaque visite.

Les valeurs médianes de l'IGF-1 ont augmenté de +0,34 SDS à la visite des 2 ans et ont diminué à 5 ans de -0,09 SDS.

Une augmentation de la proportion de patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+ 2 SDS) a été observée au cours des 6 ans de suivi : +15,7% à 1 an (n=87) et +18,1% à 5 ans (n=17). Ces pourcentages étaient numériquement plus faibles chez les patients atteints de déficits acquis pendant l'enfance.

Le pourcentage de patients chez qui la dose a été augmentée dans les 6 mois suivant une mesure de l'IGF-1 a diminué au cours du suivi, quel que soit la période d'apparition du déficit. Ainsi, le nombre de patients ayant une dose suffisante de GH a augmenté au cours du suivi.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par l'investigateur au travers du questionnaire QLS-H (*Questions on Life Satisfaction*)²². À l'inclusion, des données sur la qualité de vie étaient disponibles pour 34 patients, avec un score QLS-H médian de 9,0, et un score QLS-H médian supérieur chez les patients prétraités (naïfs : score QLS-H médian de -1,0 ; prétraités : score QLS-H médian de 12,5).

Aucune donnée sur la qualité de vie n'est disponible pour le suivi et la fin de traitement. En raison du faible taux de remplissage (données manquantes de 77,8% à 100% selon les analyses), et du caractère ouvert et observationnel de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée.

²² QLS-H (Questions on Life Satisfaction) – Hypopituitarism. : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

Arrêt de traitement

Au total, 70 patients (70%) ont arrêté prématûrement le traitement par OMNITROPE (somatropine), après une durée médiane de 2,3 ans (0 à 12 mois). L'arrêt faisait suite à une décision du patient dans 15,0% des cas et à une « autre raison » dans 70,0 % des cas. Dans cette catégorie, le motif d'arrêt a été majoritairement la décision de l'investigateur (65 patients).

Les autres motifs d'arrêt ont été notamment : le souhait du patient de ne pas poursuivre les injections (15,0 %), la survenue d'un événement indésirable (8,0%) et le changement vers une autre hormone de croissance (2,0%).

4.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

OMNITROPE (somatropine) présente un schéma d'administration journalier similaire aux autres alternatives disponibles, toutes à bases de somatropine. Il s'agit d'une présentation prête à l'emploi.

4.6 Programme d'études

Sans objet.

5. Discussion

La réévaluation des spécialités OMNITROPE (somatropine) dans le traitement du déficit sévère en GH de l'adulte et dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) fait suite à la disponibilité des résultats finaux des études post-inscriptions PATRO Adults et PATRO Children chez l'enfant SGA, demandées par la Commission de la Transparence dans son avis du 3 janvier 2007²⁰. Ces 2 études ont permis de répondre à la demande de la Commission de la Transparence. Aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'est disponible.

Les résultats de l'étude post-inscription PATRO Children décrivent les caractéristiques de 880 patients pédiatriques SGA traités par OMNITROPE (somatropine), l'observance au traitement, la durée du traitement, les motifs d'arrêt, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants, et la survenue d'effets indésirables.

Les résultats de l'étude post-inscription PATRO Adults décrivent les caractéristiques de 100 patients adultes traités par OMNITROPE (somatropine), le profil des patients traités, les conditions d'instauration, de suivi de ce traitement et la survenue d'effets indésirables.

Dans l'étude PATRO Children, les caractéristiques des patients à l'inclusion présentent une proportion non négligeable de données manquantes et une instauration du traitement avant l'âge de 4 ans a été relevée pour 11,9% de patients. Pour les deux études, les résultats ont mis en évidence que les critères d'instauration de traitement par somatropine, prévus par l'AMM et la FIT, n'ont pas toujours été respectés, en particulier l'âge d'instauration chez l'enfant et la réalisation d'un test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance chez l'adulte.

De plus, il est à noter pour les deux études :

- Une durée médiane de suivi relativement courte (2,3 années pour PATRO Adults, 3,5 pour PATRO Children) à mettre en perspective avec des durées de traitement « au long cours » dans ces 2 indications ;
- Une absence de données interprétables chez l'adulte et d'évaluation de la qualité de vie chez l'enfant ;

- Une absence d'évaluation des effets métaboliques d'OMNITROPE (somatropine), par le biais notamment de la composition corporelle, dans les 2 indications concernées ;
- Des doses médianes d'OMNITROPE (somatropine) prescrites supérieures à celles recommandées.

Les deux études post-inscription portant sur 880 enfants SGA et 100 adultes avec un déficit en hormone de croissance n'ont pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. Le profil de tolérance d'OMNITROPE (somatropine) dans ces 2 études descriptives apparaît conforme au profil connu.

L'ensemble des spécialités à base d'hormone de croissance fait l'objet d'un recul d'utilisation important avec un suivi de pharmacovigilance renforcé dans un contexte où des signaux de surmortalité ou de survenue de tumeurs avaient été identifiés. Ces signaux ne sont, à ce jour, pas confirmés.

En conclusion, compte tenu de ces nouvelles données, OMNITROPE (somatropine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

6. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

6.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 3 octobre 2012 (renouvellement d'inscription), la place d'OMNITROPE (somatropine) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM. La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique²³ pour chaque indication et les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de somatropine peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

L'intérêt du traitement doit être réévalué régulièrement.

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 ≤ -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.

²³ FIT pour la spécialité OMNITROPE.

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.

Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par somatotropine doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Déficit somatotrope sévère 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.

6.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 6.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

6.3 Service Médical Rendu

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

- Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée.
 - Les spécialités OMNITROPE (somatropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables d'OMNITROPE (somatropine) dans cette indication est modéré, compte tenu des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO Children mettant en évidence une augmentation progressive de la taille médiane et de l'étude SAGhE européenne dont les limites méthodologiques ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre le signal de surrisque de mortalité et le traitement par OMNITROPE (somatropine), et de l'absence de nouveau signal de tolérance.
 - Il existe des alternatives médicamenteuses qui sont toutes à base de somatropine.
 - Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa prévalence estimée à 2 200 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de nouvelle donnée clinique de morbi-mortalité ou de qualité de vie,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie sur la base des nouvelles données observationnelles disponibles,

- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de soins ou de vie en l'absence de données fournies,

OMNITROPE (somatropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OMNITROPE (somatropine) est modéré dans l'indication du retard de croissance (taille actuelle < -3 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication mentionnée ci-dessus et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

6.3.2 Traitement substitutif des adultes présentant un déficit somatotrope sévère

- Le déficit sévère en hormone de croissance (GH) de l'adulte, est une pathologie au long cours, d'origine variée, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.
- Les spécialités OMNITROPE (somatropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication reste modéré, compte tenu des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO Adults et de l'étude observationnelle SAGhE européenne dont les limites méthodologiques ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre le signal de surrisque de mortalité et le traitement par OMNITROPE (somatropine).
- Il existe des alternatives médicamenteuses qui sont toutes à base de somatropine.
- Les spécialités OMNITROPE (somatropine) sont des médicaments de première intention.
- Intérêt de santé publique :**

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa prévalence estimée à 3 000 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de nouvelle donnée clinique de morbi-mortalité,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie sur la base des nouvelles données observationnelles disponibles,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de soins ou de vie en l'absence de données fournies,

OMNITROPE (somatropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OMNITROPE (somatropine) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

6.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO C portant sur une cohorte de 880 enfants SGA traités par OMNITROPE (somatropine) mettant en évidence l'atteinte d'une taille définitive (taille cible ou jugée satisfaisante) pour 29,6% des patients avec un profil de tolérance conforme au profil connu d'OMNITROPE (somatropine),
- des données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par somatropine et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,
- du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère que les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes sur l'amélioration du service médical rendu d'OMNITROPE (somatropine) dans l'indication du retard de croissance de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel (ASMR V par rapport à GENOTONORM (somatropine)).

6.4.2 Déficit somatotrope sévère chez l'adulte

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription PATRO A France portant sur une cohorte de 100 adultes traités par OMNITROPE (somatropine) qui a répondu à la demande de la Commission de fournir des données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du déficit sévère en hormone de croissance (GH) de l'adulte,
- des données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par OMNITROPE (somatropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,

- du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes sur l'amélioration du service médical rendu par OMNITROPE (somatropine) dans l'indication du déficit sévère en hormone de croissance (GH) de l'adulte (ASMR V par rapport GENOTONORM (somatropine)).

6.5 Population cible

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Selon l'évaluation en 2011 par la HAS du service rendu à la collectivité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire²⁴ actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021²⁵, la population cible prévalente maximale d'OMNITROPE (somatropine) s'élève à 2 200 patients²⁶ dans l'indication remboursable (taille en DS < - 3), dans l'indication de l'AMM (taille en DS < - 2,5), elle est de 14 000 patients.

La population cible prévalente maximale d'OMNITROPE (somatropine) est estimée à 2 200 patients.

Traitement substitutif chez les adultes avec un déficit somatotrope

Un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte²⁰. Par ailleurs, des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit somatotrope acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients²⁷.

Sur la base de ces chiffres, la population cible d'OMNITROPE (somatropine) pour le traitement du déficit somatotrope sévère chez l'adulte est estimée à environ 3 000 adultes.²⁶

7. Autres Recommandations de la Commission

7.1 Demande de données

Sans objet.

7.2 Autres recommandations de la Commission

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁴ HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

²⁵ Insee, naissances totales par sexe (dernière mise à jour en février 2021) – Tableau « Naissances par sexe depuis 1901 » Disponibles sur : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/naissances-sexe/>.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : SAIZEN. Avis du 20 juillet 2022

²⁷ Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, Bachelot I, Chanson P, Rudelli CC, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. déc 1999;141(6):595-600.

Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Médicament d'exception

La Commission de la Transparence maintient sa recommandation de remboursement de l'hormone de croissance pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2DS et 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.

Autres demandes

La Commission rappelle l'importance du respect des conditions de prescription établis par la FIT pour la prescription de OMNITROPE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.