

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

somatropine

**GENOTONORM 0,6 mg,  
0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg,  
1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg,  
2,0 mg, 5,3 mg et 12 mg,  
solution injectable**

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

- Hormone de croissance
- Enfant ( $\geq 4$  ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le « 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. »**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

Les nouvelles données fournies ne modifient pas la place de GENOTONORM (somatropine) dans la stratégie thérapeutique.

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 thérapeutique<sup>1</sup> 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.

Dans le 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

<sup>1</sup> FIT pour la spécialité GENOTONORM.

conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté. Les critères d'instauration du traitement par rhGH qui doivent tous être réunis, sont :

- taille justifiant l'instauration du traitement  $\leq -3$  DS pour l'âge chronologique ;
- taille à la naissance inférieure à  $-2$  DS pour l'âge gestationnel ;
- enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance  $< 0$  DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus ;
- taille  $< -1$  DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

Les enfants traités par rhGH seront suivis tous les 3 mois en consultation dont une fois par an avec le spécialiste pour évaluer l'efficacité de ce traitement et l'intérêt de sa poursuite. Les critères d'arrêt du traitement sont :

- apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- après la première année de traitement, une vitesse de croissance  $< +1$  DS ;
- vitesse de croissance  $< 2$  cm/an ;
- soudure des épiphyses sur les radiographies.

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.

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>MODERE</b> dans l'indication du retard de croissance (taille actuelle <math>&lt; -3</math> DS et taille parentale ajustée <math>&lt; -1</math> DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance <math>&lt; -2</math> DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance <math>&lt; 0</math> 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>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du service médical rendu (ASMR)</b>	Sans objet.
<b>Population cible</b>	La population cible prévalente maximale de GENOTONORM (somatropine) est estimée à 2 200 enfants non déficitaires en GH nés petits pour l'âge gestationnel.
<b>Recommandations particulières</b>	<p>– <b>Demande particulière inhérente à la prise en charge</b></p> <p>Médicament d'exception</p> <p>– <b>Autre demande</b></p> <p>La Commission rappelle l'importance du respect des conditions de prescription établis par la FIT pour la prescription de GENOTONORM (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Revue de la littérature	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Synthèse des données issues de l'étude SAGhE européenne	11
3.3.2 Synthèse des données de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Commodité d'emploi ou modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
<b>4. Discussion</b>	<b>12</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>13</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	15
5.6 Demande de données	15
5.7 Autres recommandations de la Commission	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Avril 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	<p>La Commission de la Transparence a réévalué 3 spécialités à base de somatropine, à savoir SAIZEN 5,83 mg/ml et 8 mg/ml (avis du 20 juillet 2022), NORDITROPINE 5 mg, 10 mg, 15 mg (avis du 6 juillet 2022), OMNITROPE 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml et 15 mg/1,5 ml (avis du 19 juillet 2023), et a notamment relevé que les signaux de surmortalité et de survenue de tumeurs, précédemment identifiés n'avaient pas été confirmés pour les spécialités à base de somatropine. Dans ce contexte, la Commission a souhaité également réévaluer le Service médical rendu (SMR) des spécialités GENOTONORM (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable dans l'indication du traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM :</b></p> <p>« Retard de croissance (taille actuelle &lt; - 2,5 SDS et taille des parents ajustée &lt; - 1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance &lt; - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance &lt; 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. »</p> <p><b>Périmètre de remboursement limité :</b></p> <p>« Retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée &lt; -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance &lt; -2 DS et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance &lt; 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>somatropine (H01AC01)</p> <p><b>GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 cartouche bicompartimentée en verre (CIP : 34009 349 755 0 9)</li> <li>– 1 cartouche bicompartimentée en verre dans stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 418 2 3)</li> <li>– 5 cartouches bicompartimentées en verre dans stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 419 9 1)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM 12 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 cartouche bicompartimentée en verre (CIP : 34009 341 996 9 1)</li> <li>– 1 cartouche bicompartimentée en verre dans stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 420 7 3)</li> <li>– 5 cartouches bicompartimentées en verre dans stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 421 3 4)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUEL 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 844 1 7)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUEL 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 845 8 5)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 846 4 6)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 847 0 7)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 848 7 5)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 849 3 6)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 850 1 8)</li> </ul> <p><b>GENOTONORM MINIQUECK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 7 cartouches bicompartimentées en verre avec seringue (CIP : 34009 343 851 8 6)</li> </ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	PFIZER (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– GENOTONORM 5,3 mg : 11/03/1991</li> <li>– GENOTONORM 12 mg : 18/11/1992</li> <li>– GENOTONORM MINIQUECK : 09/07/1997</li> </ul> <p>Plan de Gestion des Risques (PGR)</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</li> <li>• 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</li> </ul> </li> <li>– <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul> </li> </ul>

<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient.</p> <p>L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies.</p> <p>[...]</p> <p>la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est &lt; 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est &gt; 14 ans (pour les filles) et &gt; 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses. »</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'une hormone de l'antéhypophyse et analogues.
<b>Mécanisme d'action</b>	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) <sup>2</sup>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier GENOTONORM (somatropine) à l'AMM aux Etats-Unis :</p> <p>« <i>GENOTROPIN is a recombinant human growth hormone indicated for:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Pediatric: Treatment of children with growth failure due to growth hormone deficiency (GHD), Prader-Willi syndrome, Small for Gestational Age, Turner syndrome, and Idiopathic Short Stature</i></li> <li>– <i>Adult: Treatment of adults with either adult onset or childhood onset GHD »</i></li> </ul> <p>En Europe, GENOTONORM (somatropine) est pris en charge en Allemagne, Irlande, Grèce, Finlande et en Espagne.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>GENOTONORM (somatropine) a également l'indication dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des enfants souffrant d'un retard de croissance lié : à un déficit en hormone de croissance normale endogène, à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi.</li> <li>– substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.</li> </ul> <p>(Cf. RCP pour le libellé des indications de l'AMM).</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a évalué GENOTONORM (somatropine) dans l'indication faisant l'objet de cette réévaluation et a octroyé un SMR modéré et une ASMR de niveau V par rapport à la spécialité MAXOMAT (somatropine) (Avis du 21/07/2007).</p> <p>La CT a maintenu ses conclusions lors du renouvellement d'inscription (Avis du 16/02/2005).</p>

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

	<p>La CT a réévalué GENOTONORM (somatropine) dans l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » et a octroyé un SMR faible et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. (Avis du 07/12/2011).</p> <p>La CT a maintenu ses conclusions lors des renouvellements d'inscription et réévaluations (Avis du 03/10/2012 et du 22/07/2015)</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 10 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : contribution écrite des associations GRANDIR et SILVER RUSSELL PAG France.</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### 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 croissance intra utérin sous-jacent même si la majorité des enfants nés SGA ont subi un retard de croissance intra utérin.<sup>3 4</sup>

#### 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.<sup>5</sup> 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<sup>5 6</sup> 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 déficitaire<sup>7</sup>, réalisée en 2011 par la HAS, actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE

<sup>3</sup> Säwendahl 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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



en février 2021<sup>8</sup>, la population cible prévalente maximale de GENOTONORM (somatropine) dans l'indication remboursable (taille en DS < - 3), est d'environ 2 200 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 ≤ - 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.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### ➔ Traitements médicamenteux

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de GENOTONORM (somatropine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du 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. Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
UMATROPE (somatropine) Lilly France	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	10/04/2024 Réévaluation	Modéré <sup>9</sup>	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)
SAIZEN (somatropine) Merck Serono		20/07/2022 Réévaluation	Modéré <sup>9</sup>	ASMR V par rapport aux spécialités NORDITROPINE et GENOTONORM (avis du 01/03/2006)
OMNITROPE (somatropine) Sandoz		19/07/2023 Réévaluation	Modéré <sup>9</sup>	ASMR V par rapport à GENOTONORM (avis du 07/12/2011)

<sup>8</sup> 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/>.

<sup>9</sup> 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.



### ➔ 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. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

Il n'a pas été fourni de nouvelle étude clinique avec GENOTONORM (somatropine).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les résultats d'une analyse sur la cohorte intégrale du registre international KIGS (The Kabi/Pfizer International Growth Database) publiés en 2022<sup>10</sup>. Ces résultats, ne portant pas spécifiquement sur les enfants SGA, ne sont pas présentés dans cet avis. Pour rappel, lors de la précédente évaluation de GENOTONORM (somatropine) dans son avis du 22/07/2015, la Commission de la Transparence avait évalué les données finales portant sur les enfants SGA issues de l'étude KIGS SGA française ;
- Les résultats de l'étude SAGhE européenne publiés en 2020<sup>11</sup> (cf. paragraphe 3.3.1) ;
- Les résultats de deux études issues d'une revue bibliographique<sup>12,13</sup> (cf. paragraphe 3.2.1).

<sup>10</sup> Maghnie et al. «Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy : Results From the Full KIGS Cohort,» The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, p. 3287–3301, 2022.

<sup>11</sup> Säwendahl et al. «Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study,» Lancet Diabetes Endocrinol, pp. 683-692, 2020.

<sup>12</sup> Boguszewski et al. «Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age-data from KIGS,» The Journal of clinical endocrinology and Metabolism, 2014.

<sup>13</sup> De Schepper et al. «A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study,» Clinical and endocrinology, vol. 84, pp. 353 - 360, 2015.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Revue de la littérature

#### 3.2.1.1 Méthode

Une recherche bibliographique a été réalisée via une interrogation des bases Medline et de sites institutionnels français, entre le 01/01/2014 et le 14/06/2019, en anglais et en français afin d'identifier les publications concernant l'efficacité et/ou la tolérance de la somatropine dans l'indication concernée par la présente demande.

Les mots clés utilisés pour la recherche étaient les suivants : « Growth Hormone Deficiency », « Prader-Willi Syndrome », « Turner Syndrome », « Chronic Renal Insufficiency », « Children Born Small for Gestational Age », « Adult-Onset Growth Hormone Deficiency », « Childhood Onset Growth Hormone Deficiency ».

#### 3.2.1.2 Résultats

Au total, 15 études ont été identifiées dont deux concernent l'indication SGA. Ces deux publications sont résumées ci-après.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Etude	Principaux résultats
<b>Three-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Very Young Children Born Small for Gestational Age—Data from KIGS23.</b>  <b>Margaret C. S. Boguszewski, Anders Lindberg, and al. 2014 Aug;99(8):2683-8<sup>14</sup>.</b>	Etude rétrospective analysant le registre international KIGS (1987-2012)	620 patients SGA traités par GH et suivis pendant 3 ans. Deux cohortes ont été analysées : <ul style="list-style-type: none"><li>156 patients âgés de 2 à 4 ans (médiane : 3,3 ans)</li><li>464 patients âgés de 4 à 6 ans (médiane : 4,9 ans)</li></ul>	Critères évalués <ul style="list-style-type: none"><li>Vitesse de croissance</li><li>Taille médiane (exprimée en déviation standard - SDS)</li><li>Poids médian (exprimé en SDS)</li></ul>	La vitesse de croissance a significativement augmenté dans les deux groupes.  Dans la cohorte 2-4 ans, la taille moyenne et le poids moyen ont augmenté entre l'inclusion et la 3ème année de traitement, avec respectivement : [-3.9 SDS vs -2.2 SDS, p=0.01] et [-3.8 SDS vs -2.1 SDS, p=0.01]  Ces deux paramètres ont également augmenté entre l'inclusion et la 3ème année au sein de la cohorte 4-6 ans, avec respectivement de [-3.4 et -2.0 p=0.01] pour la taille et [-3.1 et -1.6, p=0.01] pour le poids.
<b>A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study<sup>24</sup>.</b>  <b>De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE and al. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Mar;84(3):353-60<sup>15</sup>.</b>	Etude randomisée, multicentrique, comparative portant sur 43 patients SGA pendant une durée de 2 ans.	43 patients SGA âgés de 19 à 29 mois répartis en deux cohortes : <ul style="list-style-type: none"><li>21 patients traités par GH (posologie : 0.035 mg/kg/jour)</li><li>22 patients non traités par GH</li></ul>	Critères évalués <ul style="list-style-type: none"><li>Evaluation de la taille (exprimée en SDS) entre la baseline et la 2ème année de traitement</li><li>Vitesse de croissance</li><li>Indices de développement mentaux et psychomoteur (réalisés)</li></ul>	La taille moyenne était significativement plus élevée (p<0.001) dans la cohorte des patients SGA traités par GH en comparaison aux patients SGA non traités à 12 mois [1.03 vs 0.14 SDS] et à 24 mois [1.63 vs 0.43 SDS].  La vitesse de croissance était significativement plus élevée (p<0.001) à 12 mois dans la cohorte « GH » versus la cohorte « non GH ». A l'inverse, cette différence ne différait pas de manière significative entre les deux groupes à 24 mois.  Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux

<sup>14</sup> C. M. e. a. Boguszewski, «Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age-data from KIGS,» The Journal of clinical endocrinology and Metabolism, 2014.

<sup>15</sup> J. e. a. De Schepper, «A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study,» Clinical and endocrinology, vol. 84, pp. 353 - 360, 2015.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 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

Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.

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 surcroît 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.

### 3.3.2 Synthèse des données de tolérance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier PSUR couvrant la période du 01/04/2020 au 31/03/2023. Aucun risque important n'a été identifié et aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance durant cette période.

Selon le RCP, les effets indésirables<sup>16</sup> les plus fréquents chez l'enfant sont l'arthralgie et les réactions au site d'injection.

Le résumé des risques du PGR de GENOTONORM (somatropine) (30/04/2013) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>– Altération du métabolisme du glucose</li><li>– Altération de la fonction thyroïdienne</li><li>– Hypertension intra-crânienne</li></ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"><li>– Néoplasie</li><li>– Hémorragie intra-crânienne et anévrismes intra-crâniens</li></ul>
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"><li>– Sécurité chez les patients âgés</li><li>– Sécurité chez les patients pédiatriques</li><li>– Sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique</li><li>– Sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale</li><li>– Sécurité chez les femmes enceintes et/ou allaitant</li><li>– Sécurité pour l'utilisation à long terme ≥ 3 ans</li></ul>

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Commodité d'emploi ou modification du parcours de soins

Le schéma d'administration journalier de GENOTONORM (somatropine) est similaire aux alternatives disponibles dans l'indication évaluée, toutes à base de somatropine.

### 3.6 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'est disponible. Les résultats des deux études identifiées portant sur le GENOTONORM (somatropine)<sup>17 18</sup> dans le cadre de la revue bibliographique réalisée par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes sur le profil d'efficacité connu de ce médicament. Le profil de tolérance de GENOTONORM (somatropine) dans ces études

<sup>16</sup> Effets indésirables fréquents pouvant apparaître chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10

<sup>17</sup> De Schepper J, et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study24. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Mar;84(3):353-6017.

<sup>18</sup> Margaret C. S. et al..Three-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Very Young Children Born Small for Gestational Age—Data from KIGS23.2014 Aug;99(8):2683-818.

descriptives apparaît conforme au profil connu. Une nouvelle analyse des données de l'étude SAGhE européenne a été publiée en 2020. Cette étude a été menée dans 8 pays européens (dont la France) et avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez des patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent. Une analyse de la sous-population des patients français a été réalisée. Les nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, présentent toutefois des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par GENOTONORM (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.

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, GENOTONORM (somatropine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

**Compte tenu des nouvelles données fournies et de l'absence de nouvelle étude clinique il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de GENOTONORM (somatropine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.**

## 5. 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 :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les nouvelles données fournies ne modifient pas la place de GENOTONORM (somatropine) dans la stratégie thérapeutique. 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 thérapeutique 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.

Dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par rhGH. La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses. L'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté. Les critères d'instauration du traitement par rhGH qui doivent tous être réunis, sont :

- taille justifiant l'instauration du traitement  $\leq -3$  DS pour l'âge chronologique ;
- taille à la naissance inférieure à  $-2$  DS pour l'âge gestationnel ;
- enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance  $< 0$  DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus ;
- taille  $< -1$  DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

Les enfants traités par rhGH seront suivis tous les 3 mois en consultation dont une fois par an avec le spécialiste pour évaluer l'efficacité de ce traitement et l'intérêt de sa poursuite. Les critères d'arrêt du traitement sont :

- apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- après la première année de traitement, une vitesse de croissance  $< + 1$  DS ;
- vitesse de croissance  $< 2$  cm/an ;
- soudure des épiphyses sur les radiographies. 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.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ 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 GENOTONORM (somatropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de GENOTONORM (somatropine) dans cette indication est modéré, compte tenu des résultats issus des études observationnelles identifiées dans la littérature, 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 GENOTONORM (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,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie en l'absence de nouvelle donnée fournie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de soins ou de vie en l'absence de donnée fournie,

GENOTONORM (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 GENOTONORM (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 pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 5.5 Population cible

Selon l'évaluation en 2011 par la HAS du service rendu à la collectivité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire<sup>19</sup> actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021<sup>20</sup>, la population cible prévalente maximale de GENOTONORM (somatotropine) s'élève à 2 200 patients<sup>21</sup> 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 est estimée à 2 200 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

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

→ **Recommandation particulière au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

La Commission de la Transparence maintient sa recommandation de statut de médicament d'exception 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

<sup>19</sup> HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

<sup>20</sup> 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/>.

<sup>21</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence : SAIZEN. Avis du 20 juillet 2022

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.

→ **Autre demande**

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