

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

somatropine

UMATROPE 6 mg/3 mL,  
12 mg/3 mL et 24 mg/ 3mL,

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 d'UMATROPE (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 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 ;

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– enfants 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 ;</li> <li>– taille &lt; – 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.</li> </ul> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– apparition ou évolution d'un processus tumoral ;</li> <li>– après la première année de traitement, une vitesse de croissance &lt; + 1 DS ;</li> <li>– vitesse de croissance &lt; 2 cm/an ;</li> <li>– soudure des épiphyses sur les radiographies.</li> </ul> <p>Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance &lt; 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.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>MODERE</b> dans l'indication du retard de croissance (taille actuelle &lt; -3 DS et taille parentale ajustée &lt; -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance &lt; -2DS, 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> <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 d'UMATROPE (somatropine) est estimée à 2 200 enfants non déficitaires en GH nés petits pour l'âge gestationnel.
<b>Recommandations particulières</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Demande particulière inhérente à la prise en charge</b></li> </ul> <p>Médicament d'exception</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Autre demande</b></li> </ul> <p>La Commission rappelle l'importance du respect des conditions de prescription établis par la FIT pour la prescription d'UMATROPE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.3 Profil de tolérance	9
3.3.1 Synthèse des données issues de l'étude SAGhE européenne	9
3.3.2 Synthèse des données de tolérance	10
3.4 Données d'utilisation	10
3.5 Commodité d'emploi ou modification du parcours de soins	10
3.6 Programme d'études	10
<b>4. Discussion</b>	<b>10</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>11</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	11
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	12
5.3 Service Médical Rendu	12
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	13
5.5 Population cible	13
5.6 Demande de données	13
5.7 Autres recommandations de la Commission	13
<b>6. Annexes</b>	<b>14</b>
6.1 Revue de la littérature	14
6.1.1 Méthode	14
6.1.2 Résultats	14

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	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 UMATROPE (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.
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>UMATROPE 6 mg / 3 mL, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <p>– 1 cartouche en verre - 1 seringue préremplie de 3,15 mL (CIP : 34009 342 158 7 2)</p> <p><b>UMATROPE 12 mg / 3 mL, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <p>– 1 cartouche en verre - 1 seringue préremplie de 3,15 mL (CIP : 34009 342 159 3 3)</p> <p><b>UMATROPE 24 mg / 3 mL, poudre et solvant pour solution injectable</b></p> <p>– 1 cartouche en verre - 1 seringue préremplie de 3,15 mL (CIP : 34009 342 160 1 5)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	LILLY FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédures centralisées) : 21/11/1995</p> <p>Plan de Gestion des Risques (PGR)</p>
Conditions et statuts	<p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <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</li> </ul>

	<p>exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament de renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé (spécialistes et services d'endocrinologie, de maladies métaboliques, de pédiatrie).</li> </ul> <p>– <b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>Le schéma posologique et d'administration doit être personnalisé pour chaque patient ; cependant, pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :</p> <p>La posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée (soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à + 1,0 SDS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est &lt; 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est &gt; 14 ans (pour les filles) ou &gt; 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'une hormone de l'antéhypophyse et analogues.
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>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></p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, UMATROPE (somatropine) a l'AMM aux Etats-Unis : "<i>Humatrope is indicated for the treatment of growth failure in children born small for gestational age (SGA) who fail to demonstrate catch-up growth by age two to four years</i>".</p> <p>En Europe, UMATROPE (somatropine) est pris en charge au Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Belgique, Espagne et aux Pays-Bas.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>UMATROPE (somatropine) est également indiqué 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, associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX-Containing gene) confirmé par un test ADN</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>	La CT a évalué UMATROPE (somatropine) dans l'indication 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 04/07/2007)

<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 UMATROPE (somatropine) dans cette indication 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 lors des renouvellements d'inscription (Avis du 03/10/2012 et du 17/06/2015).</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 en GH<sup>7</sup>, réalisée en 2011 par la HAS, actualisée avec la dernière mise à jour des données de

<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.



l'INSEE en février 2021<sup>8</sup>, la population cible prévalente maximale d'UMATROPE dans l'indication remboursable (taille en DS < - 2,5), 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 UMATROPE (somatotropine) 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
GENOTONORM (somatotropine) 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	10/04/2024 Réévaluation	Modéré <sup>9</sup>	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)
SAIZEN (somatotropine) 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 (somatotropine) 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 UMATROPE (somatropine). Le laboratoire a fourni :

- une revue bibliographique des études réalisées chez des enfants SGA ayant un retard de croissance traités par UMATROPE (somatropine) Ces résultats, ne portant pas spécifiquement sur les enfants SGA, ne sont pas présentés dans cet avis (cf. Annexes). ;
- les résultats d'une analyse sur la cohorte du registre GeNeSIS (The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) publiés en 2022<sup>10</sup>. Pour rappel, lors de la précédente évaluation d'UMATROPE (somatropine) dans son avis du 17/06/2015, la Commission de la Transparence avait évalué les données finales portant sur les enfants SGA issues de la cohorte GeNeSIS-SGA France.

Par ailleurs, une synthèse des données issues de l'étude SAGhE européenne, 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, est décrite (cf. paragraphe 3.3.1).

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

<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.



## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Synthèse des données issues de l'étude SAGhE européenne

L'étude SAGhE<sup>11</sup> 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<sup>12</sup>.

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.

<sup>11</sup> *Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe*

<sup>12</sup> Poidvin A. et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83:780-86

### 3.3.2 Synthèse des données de tolérance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier PSUR couvrant la période du 01/04/2022 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 les plus fréquents<sup>13</sup> chez l'enfant sont la douleur au niveau du site d'injection (réaction), Œdème (local et généralisé), une hyperglycémie modérée, l'hypersensibilité aux solvants (métacrésol/glycérol), l'hypothyroïdisme, l'apparition d'anticorps anti-hormone de croissance, la progression d'une scoliose.

Le résumé des risques du PGR d'UMATROPE (somatropine) (version 5.0, 10/04/2012) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Trouble du métabolisme du glucose et diabète de type 2</li><li>– Progression de la scoliose chez l'enfant</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Néoplasme de novo</li><li>– Second néoplasme chez des patients ayant survécu à un néoplasme durant l'enfance</li><li>– Récidive ou progression d'un néoplasme préexistant</li><li>– Pancréatite chez l'enfant</li><li>– Hémorragie intracrânienne et anévrisme intracrânien</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Mésusage potentiel dans un but illicite ou usage thérapeutique non conforme à l'AMM</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 d'UMATROPE (somatropine) est similaire aux autres 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 données issues des études identifiées dans la revue bibliographique réalisée par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes sur le profil d'efficacité et de tolérance de ce médicament. 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

<sup>13</sup> Effets indésirables fréquents pouvant apparaître chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10

causalité entre le traitement par UMATROPE (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, UMATROPE (somatropine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

**Compte tenu des nouvelles données fournies et de l'absence de nouvelle donnée clinique, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'UMATROPE (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 d'UMATROPE (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 UMATROPE (somatropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'UMATROPE (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 UMATROPE (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,

UMATROPE (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 UMATROPE (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 en GH<sup>14</sup> actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021<sup>15</sup>, la population cible prévalente maximale d'UMATROPE (somatropine) s'élève à 2 200 patients<sup>16</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 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 d'UMATROPE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.

<sup>14</sup> HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

<sup>15</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>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence : SAIZEN. Avis du 20 juillet 2022

## 6. Annexes

### 6.1 Revue de la littérature

#### 6.1.1 Méthode

Une recherche bibliographique a été réalisée via l'interrogation des bases Medline et Embase, entre juillet 2019 et le 29 septembre 2023 afin d'identifier les publications concernant l'efficacité et/ou la tolérance de la somatropine dans l'indication de l'enfant SGA.

Les mots clés utilisés pour la recherche étaient les suivants : human growth hormone or growth hormone or somatropin) and (small for gestational age or infant, small for gestational age or SGA.

#### 6.1.2 Résultats

Titre publication	Objectif	Principaux résultats
<b>Growth response of syndromic versus non-syndromic children born small for gestational age (SGA) to growth hormone therapy: a Belgian study. Becker and al. 2023</b>	Etude ayant pour but d'identifier les différences entre les patients atteints de SGA syndromique ou non-syndromique : caractéristiques des patients et réponse au traitement par hormone de croissance (GH).	Comparativement aux patients atteints de SGA non-syndromique (n=230), les patients atteints de SGA syndromique (n=42) étaient plus petits à l'initiation de traitement par GH (SDS -3,39 (-5,6/-2,62) vs -3,07 (-3,74/-2,62), ont commencé un traitement plus tôt (médiane (P10/P90)] 7,43 (4,3/12,37) vs 10,21 (5,43/14,03), ont reçu des doses plus élevées de GH (0,047 mg/kg/jour (0,039/0,064) vs 0,043 (0,035/0,056). A l'âge adulte, les patients atteints de SGA syndromique restaient de taille inférieure à ceux atteints de SGA non-syndromique (-2,59 SDS (-4,99/-1,57) vs -2,32 (-3,3/-1,2) bien que le gain de taille ait été comparable (delta SDS +0,76 (-0,70/1,48 vs +0,86 (-0,12/1,86)).
<b>Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review. Kuhl and al. 2023</b>	Revue de la littérature afin d'évaluer les effets d'un traitement par GH sur la composition corporelle (masse maigre et masse grasse)	4 études répondaient aux critères de sélection et 3 d'entre elles comportaient un groupe contrôle. Une augmentation significative de la masse maigre a été observée dans le groupe traité par la GH par rapport à la période précédant le traitement et par rapport au groupe témoin non traité. Trois études ont montré une diminution significative de la masse grasse à la fin de la période d'intervention, et dans deux études, cette diminution s'est produite dans le groupe de contrôle.
<b>Adult height and health-related quality of life in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone. Rodriguez and al. 2023</b>	Comparaison de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement par GH chez les patients SGA ayant atteint leur taille adulte (n=50) par rapport à la population générale. Etude transversale conduite dans 4 hôpitaux espagnols. La qualité de vie a été mesurée avec l'échelle générique SF-36 et un questionnaire spécifique du déficit en GH, le QoL-AGHDA.	Les patients inclus dans l'étude étaient en moyenne âgés de 21,2 (2,8) ans et avaient arrêté leur traitement par GH depuis en moyenne 6,5 (2,8) ans. Les résultats sur la SF-36 montraient que les sujets adultes avaient une dégradation de leur qualité de vie liée à la santé (HRQoL) principalement sur la dimension de la santé mentale. Dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la HRQoL et la taille finale obtenue, la durée de traitement par GH et la puberté. Une corrélation entre la mesure de l'évaluation de la qualité de vie avec le questionnaire QoL-AGHDA et plusieurs dimensions du questionnaire SF-36, a été observée. Toutefois, le questionnaire QoL-AGHDA s'est avéré moins sensible que la SF-36 pour détecter une dégradation de la HRQoL, ainsi seuls 25% des patients avaient un score en dessous de la moyenne témoignant d'une dégradation de leur HRQoL.
<b>Childhood growth hormone treatment and metabolic and cardiovascular risk in adults</b>	Analyse longitudinale du profil métabolique et cardiovasculaire de patients adultes ayant reçu une GH pour un SGA et comparaison des paramètres biologiques chez les adultes d'environ 30 ans traités par GH pour SGA	Durant le suivi de 12 ans chez les patients traités par GH pour un SGA : <ul style="list-style-type: none"><li>– La sensibilité à l'insuline avait augmenté, même après un ajustement de la masse grasse. Consécutivement, la réponse insulínique aiguë a diminué, tandis que la fonction des cellules <math>\beta</math> est restée similaire. L'efficacité glycémique a augmenté au cours du suivi.</li><li>– La masse grasse, la graisse du tronc et la graisse des membres ont augmenté, tandis que la masse maigre a diminué de manière. La diminution</li></ul>



<p><b>born small for gestational age after growth hormone cessation in the Netherlands: a 12-year follow-up study. Goedegebuure and al. 2022</b></p>	<p>par rapport à un groupe non-traité par GH (patients diagnostiqués SGA mais non-traités ou patients non atteints de SGA).</p>	<p>de la masse maigre était surtout marquée pendant les 5 premières années puis s'est stabilisé par la suite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Des augmentations du cholestérol total, de LDL-cholestérol et des triglycérides ont été observées, ainsi qu'une baisse significative du HDL-cholestérol. Les concentrations moyennes de lipides sériques étaient néanmoins dans les valeurs moyennes.</li> <li>– La pression artérielle systolique et diastolique étaient supérieures mais restaient dans les valeurs normales</li> </ul> <p>A l'âge de 30 ans environ, chez les patients traités par GH pour un SGA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La sensibilité à l'insuline, l'efficacité glycémique et la réponse insulinaire aiguë étaient similaires par rapport aux patients non traités par GH.</li> <li>– Les taux de masse grasse, de graisse du tronc étaient similaires entre les groupes après correction par la taille adulte, l'âge et le sexe.</li> <li>– Les taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol étaient similaires par rapport aux patients non traités pour un SGA. Par contre, par rapport à ces derniers, les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol étaient significativement plus élevés, quand le taux de HDL-cholestérol était plus significativement plus bas. Les taux de triglycérides étaient similaires avec les patients non traités par GH.</li> <li>– La pression artérielle systolique et diastolique étaient similaires par rapport aux patients non traités par GH.</li> <li>– Le tissu adipeux viscéral ou sous-cutané, ainsi que la graisse hépatique, après correction pour l'âge, le sexe et la taille adulte étaient similaires que pour les patients non traités par GH.</li> </ul>
<p><b>Determinants of Final Height in Patients Born Small for Gestational Age Treated with Recombinant Growth Hormone. Aadler and al 2021.</b></p>	<p>Identification des facteurs prédictifs de la taille finale atteinte chez les patients traités par GH pour un SGA.</p> <p>Etude rétrospective conduite en France au sein de l'hôpital Bicêtre portant sur 252 patients ayant débuté un traitement par GH et traités pendant au moins 12 mois entre 1987 et 2000.</p>	<p>L'analyse multivariée qui portait sur 191 patients a permis d'identifier 8 facteurs prédictifs permettant de prédire 46% de la taille finale atteinte : cause du SGA, traitement par GH pendant une durée &gt; 2 ans, taille à la naissance, taille au moment de l'initiation de traitement par GH, taux d'IGF-1 à l'initiation du traitement par GH, vitesse de croissance au cours de la première année de traitement, âge et taille au début de la puberté.</p>
<p><b>What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. Dunger and al. 2020.</b></p>	<p>Revue de la littérature (entre janv 1996 et sept 2017) afin d'identifier et de résumer les données publiées sur le risque métabolique et cardiovasculaire, le risque d'altération de la fonction cardiaque, de la capacité intellectuelle, de la qualité de vie, du développement pubertaire et de la solidité osseuse chez les enfants nés SGA et l'impact d'un traitement par GH sur ces risques. 46 publications/440 répondaient aux critères de sélection définis par les auteurs.</p>	<p>Au total, l'impact potentiel d'un traitement par GH sur le risque métabolique et le risque de développer un DT2 est encourageant, dans la mesure où les effets à court terme du traitement par GH sur la glycémie à jeun et la résistance à l'insuline n'ont pas entraîné d'augmentation du risque de DT2 à l'âge adulte (les antécédents familiaux semblent être un facteur de risque plus important).</p> <p>Le suivi des sujets traités par GH démontre clairement qu'à l'arrêt du traitement, la composition corporelle notamment la masse grasse, la sensibilité à l'insuline et la fonction cellulaire <math>\beta</math> étaient comparables entre les sujets précédemment traités par GH et les sujets non traités nés SGA.</p>
<p><b>Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. Labarta and al. 2020.</b></p>	<p>Etudier l'efficacité et l'influence sur le métabolisme du traitement par GH chez les enfants nés SGA.</p> <p>Etude rétrospective conduite dans 13 hôpitaux en Espagne.</p>	<p>Etude rétrospective, observationnelle, multicentrique menée chez 305 patients nés SGA, traité par GH pendant une durée moyenne de 5,03 ans (+/- 1,73 ans) à une posologie moyenne de 37 +/- 8 µg/kg/jour. L'âge moyen à l'initiation du traitement était de 7.1 ans (+/-2,78 ans). Une évaluation auxologique et métabolique (incluant le profil glucidique et lipidique) était réalisée.</p> <p>La taille et le poids se sont améliorés de manière significative jusqu'à la fin du traitement, passant respectivement de -2,72 (IC95% : -2,81 à -2,63) SDS à -1,16 (IC95% : -1,44 à -0,88) et de -1,62 (IC95% : -1,69 à -1,55) SDS à -0,94 (IC95% : -1,14 à -0,74). Le gain de taille moyen était de 1,27 (IC95% : 0,99-1,54) SDS pour les patients dont les données étaient disponibles à la fin du traitement (n=46). Les patients prépubères ont présenté un gain de taille plus important que les enfants pubères (moyenne [IC95%] = 1,44 [IC95% : 1,14-1,74] vs. 0,73 [IC95% : 0,22-1,24], p=0,02). Le gain de taille (SDS) pendant le traitement est négativement corrélé à l'âge chronologique et positivement corrélé à la durée du traitement, le gain de taille pendant la première année de traitement, au nombre d'années de traitement en période</p>

pré pubertaire et à l'écart entre la taille initiale et l'objectif de taille finale. La glycémie, l'insulinémie et la triglycémie ont augmenté de manière significative mais sont restés dans la fourchette de valeurs normales attendues. Les enfants qui en bénéficiaient le plus sont ceux qui avaient un plus grand écart entre la taille SDS et l'objectif de taille, un retard de l'âge osseux/âge chronologique, une durée de traitement plus longue et un début de traitement pré-pubertaire.

**Glomerular filtration rate, blood pressure and microalbuminuria in adults born SGA: A 5-year longitudinal study after cessation of GH treatment. Goedegebuure and al. 2019.**

Evaluation chez des patients SGA (n=261) de l'impact d'un traitement par GH sur la fonction rénale, au travers de la comparaison du débit de filtration glomérulaire (DFG), de la pression artérielle et le rapport albumine/créatinine déterminés à l'arrêt du traitement par GH, puis à 6 mois, 2 ans et 5 ans par la suite, par rapport à des sujets témoins nés SGA mais non traités appariés selon l'âge (n=570). Etude réalisée aux Pays-Bas entre 202 et 2010.

Après un suivi longitudinal de 5 ans, une diminution du DFG a été observée pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par GH, mais le DFG se stabilise ensuite et reste dans les valeurs normales attendues. Cinq ans après l'arrêt du traitement, le DFG, la pression artérielle et le rapport albumine/créatinine urinaire semblaient similaires chez les jeunes adultes traités par GH nés SGA et chez les témoins non traités mais nés SGA.

**Adult height after growth hormone treatment at pubertal onset in short adolescents born small for gestational age: Results from a Belgian registry-based study. Thomas and al. 2018**

Evaluation de l'efficacité d'un traitement par GH chez des patients nés SGA ayant débuté leur traitement au début de la puberté. Une comparaison des données de croissance de 47 patients nés SGA ayant débuté leur traitement par GH au début de la puberté (groupe PUB) par rapport à 27 patients nés SGA ayant débuté leur traitement par GH au moins un an avant leur puberté (groupe PrePUB) a été réalisée.

Etude réalisée à partir du registre belge BELGROW mis en place en 1985 pour le suivi des patients traités par GH.

Le groupe PUB a obtenu un gain de taille total moyen (+/-SD) de 0,8 +/- 0,7 SDS et une taille adulte de -2,5 +/- 0,7 SDS après 4,1 +/- 1,1 ans de traitement par GH avec un dosage de 41,8 +/- 8,4 µg/kg/jour. Ces résultats étaient comparables à ceux du groupe PrePUB, qui a été traité pendant une plus longue période (5,8 +/- 2,1 ans), ce qui a entraîné un gain de taille total de 1,1 +/- 0,7 SDS et une taille adulte de -2,1 +/- 1,0 SDS. L'analyse de régression multiple a montré un gain de taille significativement plus faible chez les patients pubères, les filles et les patients de plus faible poids au début du traitement par GH. Une taille adulte supérieure à -2 SDS et supérieure à la limite inférieure de taille des parents a été atteint respectivement chez 28% et 70% des patients PUB et 44% et 67% des patients PrePUB (NS). L'indice de masse corporelle était positivement corrélé à l'indice de taille au début du traitement par GH.