



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 07/11/2007 (JO du 16/11/2007).

OMNITROPE 10 mg/1,5 ml, solution injectable

B/1 cartouche de 1,5 ml (CIP : 382 944-3)

B/5 cartouches de 1,5 ml (CIP : 382 946-6)

B/10 cartouches de 1,5 ml (CIP : 382 947-2)

OMNITROPE 5 mg/1,5 ml solution injectable

B/1 cartouche de 1,5 ml (CIP : 380 548-3)

B/5 cartouches de 1,5 ml (CIP : 380 550-8)

B/10 cartouches de 1,5 ml (CIP : 380 551-4)

OMNITROPE 15 mg/1,5 ml, solution injectable

1 cartouche en verre de 1,5 ml (CIP : 216 877-8)

5 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 216 878-4)

10 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 216 879-0)

Laboratoire SANDOZ SAS

Somatropine

Code ATC : H01AC01 (HORMONES DE L'ANTE HYPOPHYSE ET ANALOGUES)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Date de l'AMM : 19/09/2007 et 20/04/2007 (procédure centralisée)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Somatropine

1.2. Originalité

Médicament biologique similaire ou « biosimilaire » de la spécialité GENOTONORM®, conformément aux recommandations européennes.

1.3. Indications

« Enfants :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope et retard de croissance lié à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS (score de déviation standard) et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance (VC) < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

Adultes :

Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

Les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance chez ces patients.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire ni d'irradiation encéphalique), deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-1 (< -2 SDS), ce qui peut être considéré comme un test.

Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies. »

1.4. Posologie

- Déficit en GH de l'enfant : 0,025 - 0,035 mg/kg/jour (soit 0,7 à 1,0 mg/m²/jour)
- Syndrome de Turner : 0,045 - 0,050 mg/kg/jour (soit 1,4 mg/m²/jour)
- Insuffisance rénale chronique : 0,045 - 0,050 mg/kg/jour (soit 1,4 mg/m²/jour)
- Enfants nés petits pour l'âge gestationnel : 0,035 mg/kg/jour (soit 1,0 mg/m²/jour)
- Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant : 0,035 mg/kg/jour (soit 1,0 mg/m²/jour)

- Déficit en GH de l'adulte : 0,15 - 0,30 mg/jour (soit 1,0 mg/m²/jour)

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Tableau 1 : SMR des spécialités d'hormone de croissance dans les indications d'Omnitrope

	Déficit en GH chez l'enfant	Déficit en GH chez l'adulte	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chronique de l'enfant	Syndrome de Prader-Willi	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel*
Génotonorm	important	modéré	important	important	important	faible
Norditropine	important	modéré	important	important	-	faible
Nutropinaq	important	modéré	important	important	-	-
Saizen	important	modéré	important	important	-	faible
Umatrope	important	modéré	important	important	-	faible
Zomacton	important	-	important	-	-	-
Omnitrope	important	modéré	important	important	important	faible

*La Commission de la transparence a restreint le périmètre du SMR lorsque la taille est < -3DS alors que l'AMM concerne les tailles < -2,5DS.

Tableau 2 : ASMR des spécialités d'hormone de croissance dans les indications d'Omnitrope

	Déficit en GH chez l'enfant	Déficit en GH chez l'adulte	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chronique de l'enfant	Syndrome de Prader-Willi	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel
Génotonorm	II (oct 1996)	III (mai 2000)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	V (déc 2011)
Norditropine	V (mai 2000)	III (janv 2000)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	-	V (déc 2011)
Nutropinaq	V (sept 2004)	V (sept 2004)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	-	-
Saizen	II (oct 1996)	III (mai 2002)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	-	V (déc 2011)
Umatrope	II (oct 1996)	III (mai 2000)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	-	V (déc 2011)
Zomacton	II (oct 1996)	-	IV (déc 2011)	-	-	-
Omnitrope	V (janv 2007)	V (janv 2007)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	IV (déc 2011)	V (déc 2011)

3 MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

H :	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01 :	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01A :	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
H01AC :	Somatropine et analogues
H01AC01 :	Somatropine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les spécialités d'hormone de croissance recombinante humaine ou somatropine (rh-GH).

Tableau 4 : Indications des spécialités contenant de l'hormone de croissance

	Déficit en GH de l'enfant	Déficit en GH de l'adulte	Syndrome de Turner	IR chez l'enfant pré pubère	IR chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés SGA
Génotonorm	+	+	+	+	+	+	non	+
Norditropine	+	+	+	+	non	non	non	+
Nutropinaq	+	+	+	+	non	non	non	non
Saizen	+	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope	+	+	+	+	non	non	+	+
Zomacton	+	non	+	non	non	non	non	non

3.3. Médicaments à même visée-thérapeutique

néant

4 DONNEES DE REMBOURSEMENT

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française¹, le nombre de sujets ayant eu au moins une dispensation d'hormone de croissance en 2011 est estimé à 17 607 (IC 95 % [14 888 ; 20 327]). La répartition par spécialité est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu au moins une dispensation d'hormone de croissance en 2011 d'après les données de l'EGB extrapolées à la population française

Spécialité	Nombre (%)	Nombre extrapolé à la population française	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
GENOTONORM	44 (27)	4 812	3 390	6 234
NORDITROPINE SIMPLEXX	41 (25)	4 484	3 111	5 856
NUTROPINAQ	22 (14)	2 406	1 401	3 411
OMNITROPE	13 (8)	1 422	649	2 195
SAIZEN	19 (12)	2 078	1 144	3 012
UMATROPE	20 (12)	2 187	1 229	3 146
ZOMACTON	3 (2)	328	-43	699
Total	161	17 607	14 888	20 327

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu au moins une dispensation d'hormone de croissance en 2011 d'après les données de l'EGB extrapolées à la population française.

L'âge médian des patients était de 14 ans (minimum : < 1 an ; maximum : 68 ans).

La répartition des patients par âge et sexe est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des patients par catégorie d'âge et sexe[§]

Age (ans)	Sexe masculin (%*)	Sexe féminin (%*)	Total (% [†])
< 10	21 (54)	18 (46)	39 (24)
[10-14[22 (58)	16 (42)	38 (24)
[14-17[23 (68)	11 (32)	34 (21)
[17-25[4 (57)	3 (43)	7 (4)
>=25	18 (42)	25 (58)	43 (27)
Total	88 (55)	73 (45)	161 (100)

[§] 4 valeurs manquantes ; * % en ligne ; [†] % en colonne

¹ L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

5 CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Les nouvelles données concernant les spécialités d'hormone de croissance recombinante humaine rh-GH, à base de somatropine) indiquées chez les enfants et les adultes déficitaires en GH obtenues depuis la précédente réinscription d'une spécialité de rh-GH par la Commission de la transparence en 2007 et la réévaluation chez les enfants non déficitaires depuis l'avis du 7 décembre 2011 sont présentées ci-après.

6 REEVALUATION DE LA rh-GH CHEZ L'ENFANT NON DÉFICITAIRE

En décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités de rh-GH indiquées chez l'enfant non déficitaire en GH (petite taille liée à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, à un syndrome de Prader Willi, à un déficit en gène SHOX ou chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel, sur la base du rapport de la HAS « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire » (consultable sur <http://www.has-sante.fr>).

Les nouvelles données obtenues depuis les avis du 7 décembre 2011 ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

7 REEVALUATION DE LA rh-GH CHEZ L'ENFANT DÉFICITAIRE

7.1. Le déficit en GH de l'enfant

Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant est, dans la moitié des cas, d'origine inconnue. Dans les autres cas il peut être secondaire à une pathologie organique : tumeur cérébrale ou hypothalamo-hypophysaire, à une irradiation crânio-spinale ou corporelle totale ou être d'origine congénitale. Le déficit en GH peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires.

Pour la prescription de rh-GH, le diagnostic du déficit en hormone de croissance doit être objectivé lors de deux épreuves de stimulation distinctes à des dates différentes dont au moins une couplée (ex : insuline/arginine).

7.2. Rappel des résultats d'efficacité initiaux

En 1996, la rh-GH a été pour la première fois admise au remboursement pour le déficit de l'enfant. Les données disponibles à ce moment avaient montré un gain en taille en fin d'essai sur des durées maximales de 3 ans, de l'ordre de +1 à +2 SDS.

7.3. Nouvelles données

Les nouvelles données fournies par les laboratoires dans le déficit en GH de l'enfant sont détaillées laboratoire par laboratoire en annexe 1.

Parmi celles-ci, les nouvelles données portant sur la taille adulte ou sur des durées de traitement prolongées, sont les suivantes :

- des données de suivi à long terme sous forme de suivis de cohorte de l'ensemble des patients traités.
 - la cohorte KIGS² (cf annexe 1) de patients traités par GENOTONORM. Dans cette cohorte, le gain de taille entre début et fin de traitement a été de + 1,5 à + 2,5 SDS selon l'étiologie du déficit en GH, sauf dans les cas de tumeurs malignes où la taille a été stable à -0,1 SDS.
 - la cohorte GENESIS (cf annexe 1) de patients traités par UMATROPE. Il s'agit de données observationnelles de suivi au cours du traitement recueillies par le laboratoire LILLY. Dans cette cohorte, le gain de taille entre début et fin de traitement a été de + 1,44 ± 1,18 SDS pour les patients traités jusqu'à l'âge adulte (1439/9697 de la cohorte) (données non publiée).

Ces données présentent les limites d'une cohorte observationnelle et non comparative, avec de très nombreux perdus de vue, en particulier le suivi est interrompu à l'arrêt du traitement. Elles permettent cependant de confirmer le gain de taille à l'âge adulte, bien que l'ordre de grandeur de ce gain soit surestimé, car mesuré uniquement sur les enfants traités le plus longtemps.
- des études de cohorte sur des effectifs limités ont également analysé la taille adulte :
 - extraits du registre de France Hypophyse³ de 44 patients traités plus de 14 ans par rh-GH jusqu'à l'obtention de la taille adulte. A l'âge moyen de 22 ans la taille moyenne était de -0,3 SDS +/-1,3 pour une taille attendue de -0,4 SDS +/-0,8).
 - Etude rétrospective non comparative de Rachmiel⁴, qui a analysé la taille adulte de 96 enfants traités par rh-GH. Les résultats ont montré que 84% des enfants ont atteint une taille adulte normale supérieure à -2 SDS (-1,04 ± 1,00 SDS) avec un gain de taille de +1,8 ± 1,2 SDS.
- Un essai clinique ouvert⁵ OMNITROPE versus GENOTONORM pendant 7 ans dans le déficit de l'enfant n'a pas montré de différence de taille entre les groupes. Le gain de taille après 7 ans de traitement est de l'ordre de +2 SDS.
- Par ailleurs, d'autres essais cliniques et suivi de cohorte ont été fournis à plus court terme. Parmi ceux-ci deux essais complètent les données sur la taille :
 - l'essai clinique de Salerno⁶ a comparé en ouvert les facteurs de risque cardiovasculaires biologiques entre un groupe traité et un groupe non traité et a montré une amélioration du profil lipidique chez les patients traités (cholestérol total : 3.5 mmol/l ± 0,1 dans le groupe traité vs 4,2 mmol/l ± 0,1 dans le groupe non traité, p<0,0001).
 - l'étude de Coelho⁷ a montré que l'augmentation des doses pendant la puberté n'a pas d'effet significatif sur la taille finale de patients présentant un déficit en GH.

² Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 years of KIGS. Michael B Ranke, David A Price, Edward O Reiter. 2007, chap 3, 10, 11 et 17

³ Besignor C et al, Taille finale des déficits somatotropes traités précocement : un modèle thérapeutique. Arch Pédiatr 2009 ;16 : 548-50.

⁴ Rachmiel M. et al. Final height in children with idiopathic growth Hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. Hormone research 2007; 68:236-243

⁵ Romer T et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. Hormone Research. 2009; 72:359-69

⁶ Salerno M et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91:1288-95.

⁷ Coelho R et al. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. Horm Res 2008 ; 70 : 85 - 8

7.4. Recommandations pour la pratique clinique

Aucune recommandation récente n'a été publiée en France sur le traitement des enfants ayant un déficit en hormone de croissance.

En Grande Bretagne, en 2010, la rh-GH a été réévaluée par le NICE⁸ chez les enfants déficitaires en hormone de croissance. En termes d'efficacité, le gain sur la taille finale est estimé dans ce rapport entre 8 et 11 cm dans le déficit en hormone de croissance de l'enfant.

7.5. Tolérance

Un risque de cancer associé à l'utilisation de rh-GH a été suspecté en raison du mécanisme d'action de l'IGF-1, principal médiateur de l'hormone de croissance, qui stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Les essais cliniques, les données de pharmacovigilance et les premières études épidémiologiques n'ayant pas permis de trancher sur la réalité de ce risque, deux nouvelles études épidémiologiques ont été réalisées, à l'échelon français et européen, et publiées en 2012. Ces études portent majoritairement sur des sujets déficitaires.

7.5.1. Etude Santé Adulte GH Enfant (SAGhE)⁹ française

Il s'agit d'une étude observationnelle publiée en janvier 2012, menée sur la base du registre de France-Hypophyse, mis en place par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (INCa), dont l'objectif est d'obtenir des données sur le risque à long terme chez des jeunes adultes ayant reçu de l'hormone de croissance biosynthétique dans leur enfance.

L'analyse a été menée chez 6 928 patients de plus de 18 ans, traités par hormone de croissance entre 1985 et 1996 alors qu'ils étaient enfants. Il s'agissait de patients ayant un déficit isolé idiopathique (n = 5 162), une dysfonction neurosécrétoire (n = 534) mais aussi une petite taille idiopathique (n=871) ou des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (n=335).

Les résultats ont montré un excès de risque de mortalité toutes causes confondues de 93 décès, *versus* 70 attendus, dans une population de référence en France de taille normale. Soit un Standardized mortality ratio (SdMR = 1,33 (IC 95 % : [1,08 - 1,64]). Dans une analyse multivariée ajustée sur la taille, l'utilisation de doses supérieures à 50 µg/kg/j a été associée à une augmentation de la mortalité (SdMR = 2,94 IC 95% : [1,22 – 7,07]). Les décès par cancer de tout type n'étaient pas plus élevés. Cependant la mortalité par cancer osseux a été augmentée (SdMR = 5,00 IC 95% : [1,01 – 14,63]) ainsi que la mortalité par hémorragie méningée ou intracérébrale (SdMR = 6,66 IC 95% : [1,79 – 17,05]). Dans ces deux derniers cas, les effectifs étaient très faibles (3 décès par cancer osseux et 4 décès de causes cérébrovasculaires).

⁸ TA188 Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children: guidance - 22 July 2010 - guidance.nice.org.uk

⁹ Carel JC, Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ; 97 :416-25

7.5.2. Résultats préliminaires de l'Etude SAGhE européenne

L'étude SAGhE a été étendue secondairement à plusieurs pays européens¹⁰ : Belgique, Pays-Bas et Suède. L'étude a été menée sur le même schéma que l'étude SAGhE française, à partir des registres des enfants traités par rh-GH existant dans chacun des pays étudiés. Les causes de décès ont été relevées à partir des sources disponibles de manière différente dans chaque pays.

L'analyse a été menée chez 2 543 adultes de plus de 18 ans, traités par hormone de croissance entre 1985 et 1997 alors qu'ils étaient enfants. Il s'agissait de patients ayant un déficit isolé, une petite taille idiopathique ou des enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Les résultats ont montré que parmi les 21 décès identifiés, 12 étaient dus à des accidents, 4 étaient des suicides et 1 patient est décédé d'une pneumopathie avec défaillance organique multiple. Aucun cancer n'a été relevé.

7.5.3. Autres données de tolérance

Chez l'enfant, d'après le RCP, que la pathologie sous jacente soit déficitaire ou non, les effets indésirables à moyen terme sont les suivants :

- Céphalées (rares) et hypertension intracrânienne bénigne (rare), généralement en début de traitement, disparaissant progressivement à l'arrêt du traitement.
- Rétention hydrique (peu fréquente) : susceptible d'entraîner œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie. Ces effets sont généralement transitoires et dose dépendants.
- Epiphysiolyse de la tête fémorale (epiphysiolysis capitis femoris) ou nécrose de la tête fémorale (rare). Elle survient plus fréquemment en début de traitement et chez les patients déficitaires.
- Apparition d'anticorps anti somatotropine (peu fréquent). Aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.
- Résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de rares cas, à une hyperglycémie et à un diabète.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance¹¹ fournis par les laboratoires ont identifié deux nouveaux effets indésirables inattendus, attribuable au traitement :

- erreurs de doses dus à une confusion entre les présentations de NORDIPEN et NORDITROPINE Simplexx. Le RCP n'a pas été modifié.
- « un risque plus élevé de second néoplasme (malin ou bénin) a été rapporté chez des patients traités par somatotropine, ayant survécu à un cancer durant leur enfance. Parmi ces seconds néoplasmes, les tumeurs intracrâniennes, en particulier, ont été les plus fréquentes. » Cette mise en garde a été ajoutée dans la rubrique 4.4 du RCP de UMATROPE en juin 2011. Il est à noter qu'une mention de même teneur existe également pour NUTROPINAQ.

Les résultats des études de suivi présentées par les laboratoires n'ont pas fait état de nouveau problème de pharmacovigilance.

¹⁰ Sävendahl L. 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.

¹¹ PSUR Genotonorm 11 aout 2004 au 31 mars 2008

PSUR Saizen : 08 Mars 2011 au 07 Mars 2012

PSUR Omnitrope : 28 mars 2011 au 29 février 2012

PSUR Norditropine : 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012

PSUR Nutropinaq : 16 février 2009 au 15 février 2012

PSUR Zomacton : 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2009 et avril 2009 au 1^{er} novembre 2009

PSUR Umatrope : 9 avril 2010 au 31 mars 2011

7.6. Conclusion des données chez l'enfant déficitaire en GH

Les études fournies par les laboratoires confirment les résultats initiaux en termes d'efficacité sur la taille de l'enfant ayant un déficit en hormone de croissance.

Les nouveaux effets indésirables relevés dans les PSUR et les études de suivi (erreur de dose et risque plus élevé de second néoplasme) ne modifient pas le profil de tolérance de la rh-GH. Dans une étude épidémiologique française (SAGhE), un surcroît de mortalité (SdMR = 1,33) a été observé chez les adultes ayant été traité par rh-GH dans leur enfance. Ces malades étaient majoritairement déficitaires en GH. Ce signal n'a pas été confirmé dans les résultats préliminaires de l'étude SAGhE européenne. Des résultats complémentaires sont attendus.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par la rh-GH dans le déficit en GH de l'enfant par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 3 janvier 2007.

8 REEVALUATION DE LA rh-GH CHEZ L'ADULTE DEFICITAIRE

8.1. Le déficit en GH de l'adulte

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

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

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

D'après les recommandations internationales de 2007^{12,13}, le déficit en GH est défini biochimiquement. Cependant, un déficit ne doit pas être recherché en dehors d'un contexte clinique évocateur.

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

¹² Ho KK Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157:695-700

¹³ Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2011 J Clin Endocrinol Metab. 96 (6) : 1587-1609

8.2. Rappel des résultats d'efficacité initiaux de l'hormone de croissance

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

Les conclusions étaient que le traitement par rh-GH :

- tend à normaliser la répartition masse musculaire/masse grasse
- a un effet positif significatif sur l'augmentation de la densité minérale osseuse sans démonstration de l'efficacité sur la prévention de survenue des fractures,
- améliore de manière significative la qualité de vie selon des critères fondés sur la perception de l'état général et du bien être.

La Commission avait donné un avis défavorable à l'inscription dans cette indication chez l'adulte.

En 1997, le laboratoire avait mis les données existantes en perspective de la sévérité des problèmes de morbidité et morbimortalité chez les sujets insuffisants hypophysaires.

La Commission avait souhaité de nouvelles données d'efficacité et de tolérance et proposé une réunion d'experts afin d'aider les laboratoires à s'engager dans les études nécessaires.

En 2000, les 3 spécialités UMATROPE, GENOTONORM et NORDITROPINE ont été inscrites (SMR modéré et ASMR III).

8.3. Nouveaux essais cliniques d'efficacité fournis par les laboratoires

Dans cette demande de renouvellement d'inscription, les laboratoires ont fourni des nouveaux essais cliniques et des méta-analyses sur l'efficacité de la rh-GH chez l'adulte. Celles-ci sont détaillées laboratoire par laboratoire en annexe 2.

Trois études randomisées contrôlées ouvertes sur de petits effectifs chez des patients passant de l'enfance à l'âge adulte ont été réalisées :

- Conway¹⁴ a montré sur 160 jeunes adultes, une augmentation de la DMO sur la colonne vertébrale à 2 ans entre un groupe traité et un groupe non traité par rh-GH de 6,0 % vs 2,0%, (IC95% 1,5 – 5,5 ; p<0,001).
- Attanasio en 2004¹⁵, a comparé 2 doses de rh-GH (0,025 et 0,0125 mg/kg/j) pendant 2 ans à un groupe contrôle sur un total de 149 patients. Il a montré une augmentation de la masse maigre de 5,1 kg ± 3,9 (p < 0,001) et de 5,2 kg ± 4,4 (p < 0,001) avec chacune des doses par rapport au groupe contrôle parallèlement à une diminution de la masse grasse de 1,6 kg ± 5,8 (p = 0,029) et 1,1 kg ± 4,0 (p = 0,029) sans différences entre les 2 doses.
- Attanasio en 2005¹⁶ a suivi la qualité de vie (échelle QLS-H) de 3 groupes (2 groupes traités par 0,025 et 0,0125 mg/kg/j et 1 groupe contrôle). Au total 66 patients ont été inclus. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes traités et le groupe contrôle.

¹⁴ Conway GS et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2009 ;160 : 899-907.

¹⁵ Attanasio et al., Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4857-62.

¹⁶ Attanasio et al., Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4525-29

Deux méta-analyses ont porté sur la force musculaire sans pouvoir démontrer d'effet :

- La méta-analyse de Rubeck¹⁷ a recherché les effets musculaires d'un traitement par rh-GH. 15 essais cliniques ont été retrouvés et 306 patients traités pendant 3 à 12 mois. La capacité aérobie a augmenté de 8,9% +/-0,8 (p<0,001). La force musculaire n'a pas augmenté significativement. La masse musculaire a augmenté de 7,1% +/-1,6 (p<0,001).
- La méta-analyse de Widdowson¹⁸ a recherché l'effet de la rh-GH sur la force musculaire chez des patients adultes ayant un déficit en GH. 8 essais ont été identifiés comprenant 231 patients ayant reçu de la rh-GH en moyenne sur 6,7 mois. Les résultats n'ont pas montré de bénéfice du traitement par rh-GH sur la force musculaire.

Deux études non comparatives sur de faibles effectifs, ont été présentées par les laboratoires. Elles portent sur l'efficacité de la rh-GH chez l'adulte sur les critères métaboliques et osseux ainsi que sur la répartition masse grasse/masse maigre (Van der Klauw²⁶, Bravenbauer²⁷). Mais les caractéristiques méthodologiques (principalement l'absence de comparaison) de ces études n'ont pas permis de montrer des résultats significatifs et pertinents.

8.4. Autres données de la littérature sur des critères de morbi-mortalité

En 2004, une méta-analyse française publiée par P. Maison et Al.¹⁹ a montré que le traitement par rh-GH chez l'adulte réduit significativement le LDL cholestérol (-0,5 mmol/l), le cholestérol total (-0,3 mmol/l), la pression artérielle diastolique (-1,8 mmHg), la masse grasse (-3,1 kg), et qu'elle augmente significativement la glycémie à jeun, la masse maigre (+2,7 kg) et l'insulinémie (+8,7 pmol/l). Cependant, le résultat sur le risque cardiovasculaire global, lié à des modifications de facteurs de risque intermédiaires qui varient dans des sens opposés, ne peut pas être évalué.

En 2004, Svensson²⁰ a fait une comparaison indirecte entre une population adulte déficitaire traitée par rh-GH et non traitée par rh-GH en comparant les résultats de 2 études.

La première étude a comparé en Suède la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et tumorale d'une cohorte rétrospective de 1 411 adultes âgés en moyenne de 57 ans, ayant un déficit hypophysaire non substitué en rh-GH, à celle d'une population normale. Cette population déficitaire non traitée avait une surmortalité toute cause (RR = 3,80 IC 95% : [2,93-3,83]), un excès d'infarctus du myocarde (RR = 1,40 IC 95% : [1,10-1,75]), un excès d'événements cérébro-vasculaires (RR = 2,74 IC 95% : [1,71-3,02]) et un excès de tumeur maligne (RR = 1,50 IC 95% : [1,16-1,91]) par rapport à la population générale.

La deuxième étude était une cohorte prospective de 289 patients âgés en moyenne de 46 ans ayant un déficit hypophysaire traités par rh-GH pendant 5 ans. Aucune différence n'a pu être montrée entre les patients traités et la population générale en termes de mortalité [RR = 0,84 (IC95% : 0,36 à 1,66)] et de survenue de tumeur maligne [RR 0,88 (IC95% : 0,35 à 1,80)]. Le taux d'infarctus du myocarde chez les patients traités était plus bas que la population de référence, mais le nombre d'événement était seulement de 2.

La comparaison indirecte de ces 2 résultats montre une surmortalité chez les patients déficients non traités qui n'est pas retrouvée chez les patients traités. Mais à partir de 2 études de schémas différents, la comparaison ne peut être qu'indicative.

¹⁷ Rubeck KZ. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo-controlled trials. *Clin Endocrinol* 2009 Dec;71 (6):860-6.

¹⁸ Widdowson WM. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis *Clin Endocrinol* 2010 Jun;72(6):787-92.

¹⁹ Maison P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2192-99.

²⁰ Svensson J. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3306-12.

8.5. Etudes complémentaires post inscription

8.5.1. Contexte

En 2000 la Commission de la transparence a demandé à tous les laboratoires concernés, qu' « un suivi longitudinal de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement ».

En réponse à cette demande, les laboratoires ont mis en place des études de cohorte observationnelles de patients traités par hormone de croissance, suivis pendant 5 ans. Les patients ont été inclus dans ces études à partir de 2003, pour les plus anciennes (Genotonorm, Norditropine, Umatrope et Saizen) et 2005 pour Nutropinaq.

Il n'y a pas eu d'étude commune mise en place mais différentes études ont été réalisées par chacun des laboratoires, sur leur produit en particulier, avec un cahier de recueil dont une grande partie était commune entre laboratoires. De plus, l'analyse a été effectuée selon un plan identique. Il convient de préciser que ces études n'ont pas mesuré la qualité de vie des patients traités.

Des résultats préliminaires ont été reçus pour 5 spécialités d'hormone de croissance (Norditropine, Genotonorm, Saizen, Umatrope et Nutropinaq). Pour Omnitrope, le protocole de l'étude a été validé en 2009 et au 13/02/2012, 2 patients avaient été inclus (pour 100 attendus). Pour cette spécialité on ne dispose donc pas de résultats à ce jour.

Les résultats présentés ci-dessous portent donc sur 5 des 6 spécialités ayant l'indication chez l'adulte (Norditropine, Genotonorm, Saizen, Umatrope et Nutropinaq). Pour Nutropinaq, seuls les résultats à l'inclusion sont actuellement disponibles ; les quatre autres spécialités (Norditropine, Genotonorm, Saizen, Umatrope) disposant également de données de suivi.

La prescription de rh-GH est encadrée par une fiche d'information thérapeutique (FIT).

8.5.2. Caractéristiques des résultats

Les résultats présentés par les différents laboratoires sont des résultats intermédiaires.

Pour ces études, on ne dispose pas d'analyse poolée de l'ensemble des patients adultes traités par rh-GH. Cependant, dans la mesure où une grande partie des données recueillies est commune et le plan d'analyse identique, les résultats sont présentés de manière groupée.

Il est nécessaire de souligner les points suivants avant de pouvoir envisager la lecture des résultats :

- l'exhaustivité des centres et des patients inclus dans ces études n'est pas argumentée ;
- pour certaines études, les arrêts de traitement n'ont pas été renseignés ;
- nous ne disposons pas d'information précise sur le nombre des patients perdus de vue aux différents temps de suivi ;
- les données manquantes sont fréquentes au cours du suivi.
- La description des patients inclus dans certains rapports intermédiaires successifs présente des différences d'un rapport à l'autre, ceci remettant en cause le contrôle qualité effectué sur les données recueillies.

Au total, il convient de regarder ces résultats avec une extrême prudence.

8.5.3. Principales caractéristiques des patients au moment du diagnostic

L'âge moyen des patients au diagnostic du déficit en GH est d'environ 32 ans, sauf pour Saizen où les patients sont plus jeunes (19 ans en moyenne).

Dans ces études, pour la majorité des patients le déficit est apparu à l'âge adulte (59 à 83% des cas), à l'exception de Saizen où, pour 56% des cas, le déficit est apparu pendant l'enfance.

Dans la majorité des cas, l'étiologie de la pathologie hypophysaire est acquise (de 71 à 88% des cas) ; il s'agit dans ce cas le plus souvent d'une tumeur (59 à 80% des cas) et plus précisément d'un adénome (44 à 72% des cas).

Concernant les tests de stimulation, 30 à 55% des patients selon les études ont eu au moins un test réalisé et validé.

Au diagnostic, le taux d'IGF-1 était bas pour 43 à 60% des patients, normal dans 17 à 60% des cas et non déterminé dans environ un quart des cas.

Dans 41 à 83% des cas, le diagnostic du déficit en GH a été effectué et a été documenté, les autres cas correspondant le plus souvent à un diagnostic porté pendant l'enfance ou à l'âge adulte mais non documenté.

Le plus souvent, les patients inclus dans ces études présentaient d'autres déficits hormonaux (90 à 96% des cas) : déficit en hormone thyroïdo-stimulante (78 à 85%), en hormone adrénocorticotrope (67 à 81%), en hormone lutéinisante (80 à 84%), moins souvent en hormone antidiurétique (24 à 29%). Dans près de 85% des cas, les patients recevaient des traitements hormonaux substitutifs associés pour traiter ces déficits.

Le plus souvent, les patients présentaient 3 déficits associés (entre 39% et 46% des cas).

8.5.4. Principales caractéristiques des patients et de leur traitement à l'inclusion dans l'étude

L'âge moyen des patients est de 32 à 42 ans lors de leur inclusion dans l'étude. Le sex-ratio varie de 0,83 à 1. L'IMC des patients est de 26,4 (+/- 5,8) à 27,9 (+/- 5,9) et le rapport taille/hanche de 0,90 à 0,92.

La dose moyenne de rh-GH prescrite par jour est de 0,30 à 0,38 mg/jour et le nombre d'injections prescrit par semaine est de 7 dans 88 à 97% des cas, tel que préconisé dans la FIT.

A l'inclusion, le taux d'IGF-1 était bas pour 7 à 50% des patients, normal pour 22 à 75%, élevé pour 2 à 7% d'entre eux et non déterminé pour 5 à 43%.

8.5.5. Principaux résultats de suivi des patients

Selon les études, les taux de suivi des patients varient de 49% à 78% à 1 an, de 42 à 69% à 2 ans, de 25 à 58% à 3 ans et de moins de 50% dans tous les cas à 4 ans. Un peu moins d'un tiers des patients a eu au moins 3 ans de suivi. La durée moyenne de suivi est de 1,5 à 2,2 ans selon la spécialité considérée. Aussi, les résultats de suivi des patients sont encore trop parcellaires et doivent être interprétés avec prudence.

En ce qui concerne les paramètres cliniques et biologiques de suivi (IMC, Rapport taille/hanche, Pression artérielle systolique et diastolique, Cholestérol total, HDL-Cholestérol, LDL-Cholestérol, Triglycérides et Glycémie), leurs valeurs semblent relativement stables dans le temps, sur les 3 premières années de suivi.

Il peut être noté que, globalement les co-prescriptions de traitements à visée antidiabétique, antihypertensive, hypolipémiante, semblent relativement fréquentes durant les trois premières années de suivi.

Les arrêts définitifs de traitement ont concerné 2,5 à 13,2% des patients au cours du suivi. Les motifs d'arrêt définitif sont liés dans un quart des cas à des problèmes liés à l'injection, dans un autre quart à des événements indésirables, pour un autre quart à une inefficacité et pour le dernier quart une autre raison est invoquée (non précisée).

Les événements indésirables ont concerné, selon les études, entre 28 et 58% des patients et dans 13 à 27% des cas, ils ont été reliés au traitement. Les EIG ont concerné 6 à 47% des patients selon les études.

Au total, les résultats de ces études post-inscriptions sont de trop faible qualité méthodologique pour pouvoir être pris en compte, notamment absence de garantie sur l'exhaustivité des inclusions des centres et des patients ainsi que sur la qualité des données etc, suivi des patients sur des durées trop courtes.

Toutefois les premiers résultats sur les paramètres cliniques et biologiques ne semblent pas montrer d'impact sur la morbidité des patients traités, d'autant plus que d'autres traitements à visée cardiovasculaire sont souvent co-prescrits.

Concernant les conditions d'utilisation, le traitement semble être utilisé, dans la majorité des cas, selon les recommandations de la FIT (indications, posologie et fréquence des injections).

8.6. Recommandations pour la pratique clinique

Les laboratoires s'appuient sur la recommandation américaine de l'Endocrine Society¹³ de 2011, sur l'évaluation et le traitement de l'adulte déficitaire en hormone de croissance. Cependant, les 5 experts ayant participé à cette recommandation ont tous sauf 1 des liens déclarés avec un ou plusieurs laboratoires commercialisant une hormone de croissance.

L'« endocrine society » recommande en particulier de :

- retester à l'âge adulte les patients souffrant d'un déficit acquis pendant l'enfance lorsqu'ils sont candidats pour continuer le traitement (niveau de preuve élevé).
- le traitement par rh-GH chez les patients adultes souffrant de déficit en GH offre des bénéfices cliniques significatifs sur la composition corporelle et la capacité à l'exercice physique (niveau de preuve modéré).
- le traitement par rh-GH chez les patients adultes souffrant de déficit en GH offre des bénéfices cliniques significatifs concernant l'intégrité du squelette (niveau de preuve faible).
- Dans le cas d'un déficit en GH persistant après la fin de la croissance, il est recommandé de continuer le traitement par rh-GH après atteinte de la taille finale pour obtenir une maturation squelettique et musculaire complète au cours de la période de transition (niveau de preuve faible).
- Bien que la mortalité soit augmentée chez les patients en hypopituitarisme et que le déficit en GH soit impliqué dans cette élévation de la mortalité, le traitement par rh-GH n'a pas encore démontré une amélioration de la surmortalité (niveau de preuve très faible).
- Le traitement du déficit en GH de l'adulte par de la rh-GH augmente la qualité de vie de la majorité des patients (niveau de preuve faible).
- Il est recommandé que le traitement par rh-GH soit contre indiqué en cas de tumeur maligne active (niveau de preuve très faible).
- Il est recommandé d'ajuster le traitement antidiabétique chez les patients diabétiques traités par rh-GH (niveau de preuve modéré).
- Il est suggéré que les fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes soient surveillées durant le traitement par rh-GH (niveau de preuve faible).

Le NICE a publié en 2003 (mise à jour 2006)²¹ un rapport d'évaluation de la rh-GH chez les adultes déficitaires. Ses conclusions sont les suivantes :

L'hormone de croissance recombinante ne peut être donnée à un adulte ayant un déficit que lorsqu'il répond aux 3 critères suivant :

- il présente un déficit sévère, défini par un pic de GH < 3ng/ml au cours d'un test de tolérance à l'insuline ou un seuil de GH validé de façon croisée pour un test équivalent.
- il a une altération ressentie de la qualité de vie, démontrée par un score d'au moins 11 sur le questionnaire spécifique d'évaluation du déficit en GH (QoL-AGHDA).
- il reçoit déjà les autres traitements substitutifs hypophysaires dont il a besoin. »

²¹ National Institute for Clinical Excellence. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. August 2003, Review date : July 2006. www.nice.org.uk

En termes d'efficacité, le NICE se fonde sur 17 essais cliniques randomisés et 9 études post inscription évaluant la qualité de vie. Les échelles de qualité de vie utilisées ont été au nombre de 23. L'échelle la plus fréquemment utilisée (dans 10 essais) a été la NHP²². L'échelle QoL-AGHDA²³ a été utilisée dans deux essais.

En 2010, la Malaisie²⁴ a publié des recommandations qui précisent que chez l'adulte, l'hormone de croissance ne doit être utilisée que chez les patients ayant des symptômes cliniques de déficit en GH, une altération prouvée de la qualité de vie et un déficit en GH confirmé.

8.7. Tolérance

Les données du RCP et des PSUR exposées dans le chapitre précédent pour le déficit des enfants, concernent globalement l'ensemble des patients recevant l'hormone de croissance, quel que soit leur âge.

Le RCP précise que chez les adultes qui ont un déficit en hormone de croissance, des œdèmes, des douleurs musculaires, des douleurs et des affections articulaires ont été rapportés en début de traitement et étaient le plus souvent transitoires.

La fréquence des effets indésirables est plus faible chez les adultes traités par hormone de croissance qui ont un déficit somatotrope depuis l'enfance que ceux ayant un déficit acquis à l'âge adulte.

Plusieurs études concernant la tolérance de la rh-GH chez l'adulte ont été fournies par les laboratoires :

- Dans une étude de suivi chez l'adulte²⁵, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été par ordre de fréquence : arthralgie, myalgie, céphalée, dépression, asthénie et paresthésie.

A plus long terme, il n'existe aucune donnée spécifique sur le risque de cancer de l'adulte.

- Une étude de cohorte récente (2011) réalisée par Attanasio²⁹ en 2011 fournie dans le dossier de plusieurs laboratoires, a porté sur le risque de majoration du diabète.

Il s'agit d'une étude, réalisée par le laboratoire Lilly qui a inclus 6672 patients en Europe et aux Etats-Unis dans le cadre de l'étude de suivi chez l'adulte HypoCCS mise en place par le laboratoire. Les patients étaient âgés en moyenne de 45 ans, non diabétiques à l'inclusion. L'incidence globale a été de 2,1/1000 patients années (IC95% : [8,4 à 10,9]), en Europe l'incidence était de 7,0/1000 patients années (IC95% : [5,6 à 8,3]), comparable à celle de la population de référence. L'étude n'a pas retrouvé de corrélation entre la dose de rh-GH et l'incidence du diabète.

- Deux études cas témoins (Mackenzie³⁰ et Olsson³¹) avaient pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par rh-GH sur l'incidence des récurrences tumorales ou des tumeurs secondaires après une irradiation crânienne. La durée de suivi a été de 14,5 ans et 10 ans dans la première étude, les résultats ont montré un risque de récurrence ou de tumeur secondaire de 10% dans les 2 groupes. Dans la deuxième étude le taux de survie sans progression à 10 ans a été de 74% chez les patients traités et de 70% chez les patients non traités, différence non significative.

²² NHP : Nottingham Health. Echelle validée en France dans la population générale.

Bucquet D, Condon S, Richie K. The french version of the NHP: a comparison of items weights with those of the source version. Soc Sci Med 1990 ; 30 : 829-35.

²³ Echelle de 0 à 25, de qualité de vie spécifique du déficit en hormone de croissance.

²⁴ The use of Growth hormone in children and adults. Novembre 2010. <http://www.moh.gov.my>

²⁵ SAIZEN, étude MEGHA, données intermédiaires du laboratoire déposées en 2012.

8.8. Conclusion des données chez l'adulte déficitaire

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte entraîne une asthénie et une augmentation du risque cardiovasculaire.

Les données initiales sur l'efficacité de la rh-GH chez les adultes déficitaires portaient uniquement sur des critères intermédiaires : répartition masse grasse/masse maigre, densité minérale osseuse, qualité de vie/bien être. L'amélioration de ces paramètres était modeste. De nouvelles données portant sur la morbi-mortalité étaient attendues.

Les nouvelles études fournies par les laboratoires de faible qualité méthodologique confirment cependant ces résultats modestes sur des critères intermédiaires.

Les données de la littérature et celles fournies par les laboratoires ne permettent pas d'objectiver l'effet de la rh-GH sur la mortalité ou sur les événements cardiovasculaires ou tumoraux, graves.

Les effets indésirables à cours terme les plus fréquents sont identiques à ceux observés chez l'enfant. A long terme, aucune étude épidémiologique ne permet de suspecter chez l'adulte un risque de cancer. Il existe une légère augmentation de la glycémie à jeun et de l'insulinémie qui doivent être mises en regard de l'amélioration modérée des facteurs de risque cardiovasculaire.

Les résultats des études de suivi demandées en 2002 par la Commission de la Transparence sont encore partiels, de faible qualité et ne comportent pas de données de qualité de vie. Les résultats intermédiaires disponibles ne montrent pas d'impact du traitement sur la morbidité des patients traités.

Le NICE recommande l'utilisation de l'hormone de croissance dans le déficit de l'adulte de manière limitée aux patients ayant un déficits sévères et biologiquement prouvés, une atteinte de la qualité de vie, et recevant déjà les autres traitements substitutifs hypophysaires dont ils ont besoin.

Au total, près de 15 ans après l'évaluation initiale, les données disponibles sur l'efficacité de la rh-GH dans le déficit de l'adulte restent de qualité médiocre et les doutes quant à son efficacité à long terme sur la morbi-mortalité ne sont pas levés.

9 REEVALUATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

9.1. SMR dans le déficit de l'enfant

Le déficit somatotrope de l'enfant est une maladie d'origine variable (idiopathique ou secondaire à une atteinte hypophysaire) qui peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Il évolue vers une petite taille et des symptômes variables, qui associent principalement prise de poids, risque métabolique, asthénie et dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant une action sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à un déficit somatotrope constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Du fait de la gravité sociale de cette maladie rare, l'amélioration de sa prise en charge constitue une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'impact sur la morbidité (gain de taille) est modéré. En l'absence de données disponibles, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable.

En conséquence, ces spécialités présentent un intérêt de santé publique faible dans cette indication.

Le service médical rendu par OMNITROPE chez les enfants ayant un déficit en GH **reste important.**

9.2. SMR dans le déficit de l'adulte

Le déficit somatotrope de l'adulte est une pathologie au long cours, d'origine variée, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.

Le rapport efficacité tolérance dans cette indication est modéré

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour le déficit somatotrope.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine.

Intérêt de santé publique :

Le déficit somatotrope sévère chez l'adulte constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de ce déficit n'est pas une priorité de santé publique.

Au vu du faible niveau de preuve des études présentées, l'impact de ces spécialités sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités n'est pas établi.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les hormones de croissance dans cette indication chez l'adulte n'est pas quantifiable.

Le service médical rendu par OMNITROPE chez les adultes ayant un déficit en GH **reste modéré.**

9.3. SMR dans le retard de croissance lié à un syndrome de Turner

Le syndrome de Turner d'origine génétique est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, de dysmorphies, de trouble du développement pubertaire et de la fertilité, de malformations de certains organes (cœur, vaisseaux, rein en particulier) et d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité sur la taille adulte de l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner a été démontrée dans une étude et confirmée dans d'autres études sur les autres paramètres de taille. Le gain de taille est modeste. Les études observationnelles confirment l'efficacité observée dans les essais cliniques.

Il existe un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans leur enfance. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à un syndrome de Turner constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille finale des enfants est au mieux modéré. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de survenue de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance chez les filles atteintes de syndrome de Turner confirmé par analyse chromosomique.

Prenant en compte l'ensemble des données étudiées le service médical rendu par OMNITROPE dans le syndrome de Turner **reste important**.

9.4. SMR dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est une maladie rare et grave dont l'évolution est variable selon l'étiologie et peut parfois entraîner le décès de l'enfant. La petite taille n'est qu'un élément de cette maladie, elle peut participer à une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité de l'hormone de croissance dans l'insuffisance rénale chronique a été démontrée sur la taille en fin d'essai et confirmée par d'autres études sur les autres paramètres de taille. Les études observationnelles confirment l'efficacité observée dans les essais cliniques. Sur la courte période d'étude avant la greffe, le gain de taille est faible mais participe à la prise en charge globale nécessaire.

Il existe un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans leur enfance. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à une insuffisance rénale chronique constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille des enfants est au mieux modéré. L'impact du traitement sur la taille adulte n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une assez longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.

Prenant en compte l'ensemble des données étudiées le service médical rendu par OMNITROPE dans l'insuffisance rénale chronique **reste important**.

9.5. SMR dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille.

L'efficacité sur la taille adulte de l'hormone de croissance dans le SGA a été démontrée dans une étude et confirmée dans d'autres études sur les autres paramètres de taille. Le gain de taille est faible. Les études observationnelles confirment cette faible efficacité observée dans les essais cliniques.

Il existe un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans leur enfance. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille finale des enfants est au mieux faible. L'impact du traitement sur la taille adulte n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance 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.

Le service médical rendu par OMNITROPE 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 le retard de croissance (taille actuelle) est inférieur ou égal à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS **reste faible**.

9.6. SMR dans le retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader Willi est une maladie rare d'origine génétique qui associe retard de croissance statural et pubertaire, difficultés d'apprentissage et troubles du comportement, en particulier, alimentaire avec une obésité. Seule une faible proportion de ces patients (de l'ordre de 20 à 30%) ne sont pas déficitaires en hormone de croissance. Le poids et les caractéristiques morphologiques des individus affectent le plus la qualité de vie des personnes ayant un Sd de Prader Willi. L'espérance de vie des personnes ayant un syndrome de Prader Willi est limitée en raison de nombreuses complications de la maladie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille et la composition corporelle dans le syndrome de Prader Willi est démontrée sur des essais cliniques à court terme. Certaines études montrent que la rh-GH favorise le développement psychomoteur de l'enfant.

Il existe un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisés l'hormone de croissance dans leur enfance. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le syndrome de Prader Willi constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille des enfants est au mieux faible. L'impact du traitement sur la taille adulte et sur la proportion de masse grasse et maigre n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, les spécialités d'hormone de croissance ne présentent pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du syndrome de Prader Willi.

Le service médical rendu par OMNITROPE dans le syndrome de Prader Willi **reste important**.

9.7. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription d'OMNITROPE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'ensemble de ses indications.

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

9.7.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions de l'AMM

9.7.2. Taux de remboursement : 100 %

9.7.3. Médicament d'exception : Les spécialités de rh-GH restent médicaments d'exception

ANNEXE 1

Indication du déficit de l'enfant

DONNEES FOURNIES PAR CHACUN DES LABORATOIRES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

1. GENOTONORM / LABORATOIRE PFIZER

- la cohorte KIGS (*Kabi International Growth Study*) : il s'agit de la base de données internationale du laboratoire PFIZER mise en place en 1987. Son objectif était d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la tolérance de l'hormone de croissance biosynthétique. En 2007, d'après les données publiées par Ranke², près de 60 000 patients avait été inclus toutes indications confondues.
 - Parmi eux 28 088 enfants avaient un déficit idiopathique, 7137 patients avaient un déficit organique. Lorsque le déficit était organique il était acquis (principalement des tumeurs hypophysaire) dans 67 % des cas et congénital dans 33% des cas.
 - La dose moyenne administrée est de 0,026 chez les filles à 0,029 mg/kg/jour chez les garçons (conforme à la posologie de l'AMM).
 - Les résultats sur la taille ont été exprimés en gain de taille (comparaison avant/après) entre la taille initiale et la taille obtenue sous traitement. Dans le déficit idiopathique, le gain de taille à 3 ans est +1,5 SDS (4802 patients), le gain de taille sur la taille adulte est de +1,7 SDS (déficit isolé, 1221 patients) et de +2,5 SDS (déficit multiple, 686 patients). Dans le déficit organique acquis (383 patients), le gain de taille à l'âge adulte est variable selon la cause du déficit entre +1,7SDS et -0,1SDS. Dans les tumeurs malignes il n'y a pas de gain de taille en SDS à l'âge adulte par rapport à la taille initiale (pas de changement de couloir de croissance).

Ces résultats présentent les limites d'une cohorte observationnelle et non comparative, avec de très nombreux perdus de vue, qui tentent à surestimer les résultats.

- L'essai cas contrôle de Salerno⁶, qui a comparé un groupe de 30 enfants de petite taille et ayant un déficit somatotrope traités tous les jours par 0,030 mg/kg/j de rh-GH à 30 enfants de taille normale et non traités. L'objectif de cette étude était de comparer les facteurs de risques cardiovasculaires entre les 2 groupes. Les résultats à deux ans montrent dans le groupe rh-GH une amélioration de l'indice de masse ventriculaire, une amélioration du profil lipidique (cholestérol total : 3.5 mmol/l ± 0,1 dans le groupe traité vs 4,2 mmol/l ± 0,1 dans le groupe non traité, p<0,0001) mais une réduction de la sensibilité à l'insuline (majoration de l'insulinémie dans le groupe traité sans différence de la glycémie entre les 2 groupes).

2. NORDITROPINE/ Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

Chez l'enfant déficitaire, le laboratoire a fourni uniquement 1 étude de dose présentant la vitesse de croissance sur une durée de 1 an. Cette étude non pertinente du fait de sa faible durée de traitement et de son schéma n'est pas présentée dans l'avis.

3. UMATROPE / LABORATOIRE LILLY France

Dans l'indication de l'enfant déficitaire, seules les nouvelles études portant sur la taille adulte sont décrites dans cet avis. Il s'agit de 2 études observationnelles qui confirment l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte dans cette indication. Par ailleurs 1 étude comparant la vitesse de croissance d'UMATROPE à une hormone de croissance non commercialisée en France pendant 1 an, n'a pas été retenue.

- L'étude de cohorte canadienne rétrospective de Rachmiel⁴, portant sur 96 enfants traités pour un déficit en GH, par Umatrope, Nutropinaq ou Saizen, à la posologie fixe de 0,03 mg/kg/jour avait pour objectif d'évaluer la taille adulte après traitement. Dans 65% des cas, le déficit était idiopathique. La durée moyenne du traitement a été de 11,9 ans. Les résultats ont montré que 84% des enfants ont atteint une taille adulte normale supérieure à -2SDS ($-1,04 \pm 1,00$ SDS) avec un gain de taille de $+1,8 \pm 1,2$ SDS. Une augmentation régulière de la taille en SDS a été observée.
- Les résultats à la date de septembre 2008, de l'étude post commercialisation GENESIS réalisée par le laboratoire et non publiés. Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative qui a inclus 9 697 enfants traités par UMATROPE pour un déficit en hormone de croissance au cours de laquelle les enfants ont été suivis jusqu'à l'arrêt du traitement. Les résultats sur la cohorte française sur les patients avec un déficit en hormone de croissance ont montré initialement un âge de début de traitement de 9 - 10 ans en moyenne, une petite taille initiale de l'ordre de -2,50 à -2,40 SDS. La taille adulte est connue pour 1 439 patients (tous pays, environ 15% des patients) dont 127 patients français. La durée moyenne du traitement a été de 3 ans pour les patients de la cohorte française et plus de 4 ans pour les patients de l'ensemble de l'étude. Les résultats sur la taille adulte moyenne (tous pays) montrent une taille adulte dans les limites de la normale de $-1,02 \pm 1,13$ SDS, avec un gain de taille moyen par rapport à la taille initiale de $+1,44 \pm 1,18$ SDS.

4. ZOMACTON/ laboratoire FERRING SAS

- 1 étude de cohorte française de 2009, rétrospective³, a inclus des enfants ayant un déficit en GH isolé ou combiné, traités avant l'âge de 1 an et pendant plus de 15 ans. Tous les enfants du registre France Hypophyse correspondant à ces critères ont été inclus dès lors que leur profil de croissance était connu (soit 44/59 patients). Au moment du diagnostic, la taille était de -2,6 SDS \pm 1,9. Le rattrapage maximal a eu lieu pendant les 3 premières années où les enfants ont compensé environ 3/5 de leur déficit statural. A l'âge moyen de 22 ans la taille moyenne était pratiquement équivalente -0,3 SDS \pm 1,3 à la taille attendue -0,4 SDS \pm 0,8.
- 1 étude, randomisée contrôlée⁷ a comparé l'administration de deux doses d'hormone de croissance au cours de la puberté. Le nombre d'enfants inclus a été de 49, répartis dans 2 groupes recevant soit 0,7 mg/m²/jour soit 1,4 mg/m²/jour. Avant la randomisation, ils avaient tous été traités au moins 1 an par 0,7 mg/m²/jour de rh-GH. La durée totale du traitement par rh-GH a été de plus de 5 ans pour l'ensemble des patients. Les résultats sur le gain de taille finale en SDS par rapport à la taille attendue, ne se sont pas montrés différents : +1,1SDS dans le premier groupe et +1,2SDS dans le deuxième groupe ; p = 0,81. En conclusion l'augmentation des doses pendant la puberté n'a pas eu d'effet significatif sur la taille finale de patients présentant un déficit en GH.
- Le laboratoire a également fourni l'étude de Rachmiel⁴ (cf. ci-dessus).

5. NUTROPINAQ/ laboratoire IPSEN PHARMA

2 études post inscription ont été mises en place par le laboratoire dont l'objectif était de recueillir des données de prescription et d'efficacité des patients ayant reçu Nutropinaq (Nutropin aux Etats-Unis).

L'étude observationnelle nord américaine NCGS a inclus 5003 enfants entre 2004 et 2008.

- l'âge moyen à l'inclusion des déficits idiopathiques a été de 11,4 ans, celui des déficits organiques a été de 9,0 ans.
- La taille à l'inclusion des déficits idiopathiques a été de $-2,2 \pm 1,0$ SDS et celle des déficits organiques a été de $-2,0 \pm 1,6$ SDS.
- Les doses d'hormone de croissance utilisées ont été en moyenne de $0,316 \pm 0,081$ mg/kg/j dans le déficit idiopathique et de $0,282 \pm 0,105$ mg/kg/j dans le déficit organique.

Résultats : pour les déficits idiopathiques le gain de taille à 1 an a été $0,7 \pm 0,6$ SDS (1001 enfants) et de $0,4 \pm 0,4$ SDS à 2 ans (336 enfants). Pour les déficits organiques le gain de taille à 1 an a été $0,9 \pm 1,1$ SDS (300 enfants) et de $0,4 \pm 0,7$ SDS à 2 ans (138 enfants).

L'étude européenne iNCGS a porté sur 440 enfants Les données européennes montrent des résultats similaires à l'étude de suivi américaine :

- l'âge moyen à l'inclusion des déficits idiopathiques a été de 10,6 ans, celui des déficits organiques a été de 10,0 ans.
- La taille à l'inclusion des déficits idiopathiques a été de $-2,4 \pm 0,9$ SDS et celle des déficits organiques a été de $-2,2 \pm 1,2$ SDS.
- Les doses d'hormone de croissance utilisées ont été en moyenne de $0,216 \pm 0,044$ mg/kg/j dans le déficit idiopathique et de $0,212 \pm 0,047$ mg/kg/j dans le déficit organique.

Résultats : pour les déficits idiopathiques le gain de taille à 1 an a été $0,7 \pm 0,4$ SDS (85 enfants) et de $0,4 \pm 0,4$ SDS à 2 ans (336 enfants). Pour les déficits organiques le gain de taille à 1 an a été $0,7 \pm 0,4$ SDS (23 enfants).

Au total : les résultats observés sont du même ordre de grandeur dans les deux études et plus faibles que les résultats observés dans les études d'efficacité initiale où les critères d'inclusion étaient plus stricts (+ 1,1 SDS en 1 an dans l'étude L0368g et + 2,2 SDS en 4 ans dans l'étude 87070). Par ailleurs, les nombreux perdus de vue dès la première année et la faible durée de suivi ne permettent pas de confirmer ces résultats sur la taille adulte.

6. OMNITROPE / laboratoire SANDOZ SAS

4 études ont été jointes au dossier. Seules les 3 nouvelles études portant sur des durées supérieures ou égales à 4 ans sont présentées :

- Etude de Romer⁵ publiée en 2009. Il s'agit d'une étude en ouvert chez des patients déficitaires qui fait suite aux études EP2K-99-PhIII et EP2K-00-PhIII Fo déjà examinée par la commission de la Transparence lors de l'inscription d'Omnitrope, qui ont montré la non infériorité d'Omnitrope par rapport à Genotonorm. La période globale de traitement a porté sur 7 ans. Le nombre d'enfants traités pendant 7 ans dans les 2 groupes a été de 49. Ils avaient en moyenne 7,6 ans à l'inclusion. En début d'étude la taille moyenne était de $-3,06 \pm 0,80$ SDS. La taille en fin d'essai (à 7 ans) a été de $-0,78$ SDS dans le groupe traité par Omnitrope et de $-1,01$ SDS dans le groupe Genotonorm. La taille finale projetée était en moyenne de $172,5 \pm 6,4$ cm chez les garçons et de $160,0 \pm 5,7$ cm chez les filles.
- Etude EP2K-00-PhIIIb-E non publiée: il s'agit d'une étude ouverte non comparative, ayant porté sur 70 enfants déficitaires traités pendant 4 ans par Omnitrope. L'âge moyen à l'inclusion était de 8.7 ± 2.4 ans. Seuls 31 enfants ont été suivis pendant 4 ans. La taille initiale était de 118.72 ± 12.52 cm soit $-2,24 \pm 0,40$ SDS, la taille en fin d'essai a été de $148,8 \pm 12,0$ cm soit $0,91 \pm 0,86$ SDS.

- Etude EP2K-02-PhIII-Lyo non publiée : il s'agit d'une étude ouverte non comparative, ayant porté sur 51 enfants déficitaires traités pendant 4 ans par Omnitrope. L'âge moyen à l'inclusion était de $7,6 \pm 2,6$ ans. La taille initiale était de $111,9 \pm 15,5$ cm soit $-3,21 \pm 1,00$ SDS. La taille en fin d'essai a été de $142,84 \pm 14,02$ cm soit $-1,11 \pm 1,03$ SDS. 2 autres essais cliniques ouverts sur 4 ans avec OMNITROPE confirment ces résultats.

7. SAIZEN / LABORATOIRE MECK SERONO

Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfice risque chez l'enfant déficitaire.

ANNEXE 2

INDICATION DU DEFICIT DE L'ADULTE

DONNEES FOURNIES PAR CHACUN DES LABORATOIRES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

Ne sont présentées ci dessous que les méta-analyses et les essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité de la rh-GH sur des effectifs suffisants (>30) sur des critères cliniques pertinents. De plus, en termes de tolérance, ont été retenus des suivis de large cohorte s'appuyant sur une comparaison à une population non traitée.

Les études de suivi post inscriptions ne sont présentées que dans le chapitre correspondant.

En aout 2012, une actualisation des données dans le déficit de l'adulte a été demandée aux laboratoires commercialisant l'hormone de croissance. Ces données complémentaires sont décrites le cas échéant à la suite de la description du dossier initial.

1. GENOTONORM / LABORATOIRE PFIZER

L'étude randomisée en ouvert de Conway¹⁴ en 2009, a évalué l'effet de 2 ans de traitement par rh-GH sur la densité moyenne osseuse (DMO) chez 160 jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans, ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance. Les patients ont été randomisés en 2 groupes de patients traités (109) et non traités (51). La dose administrée a été progressive, initialement de 0,2 mg/jour, elle a été augmentée à 1 mois et 3 mois, jusqu'à 1,0 mg/j chez les hommes et 1,4 mg/jour chez les femmes.

La DMO a été évaluée à l'état initial, puis 6, 9, 12, 18 et 24 mois. Les résultats sur les vertèbres lombaires, ont montré une plus grande amélioration de la DMO à 2 ans dans le groupe traité que dans le groupe non traité : la variation de la DMO depuis l'état initial jusqu'à 24 mois dans le groupe traité versus groupe contrôle a été de 0,05 g/cm² vs 0,02 g/cm², la différence entre les 2 groupes a été estimée à 3,5% de la DMO initiale (IC95% :1,5 – 5,5 ; p<0,001).

En aout 2012, aucun autre essai clinique n'a été fourni sur l'efficacité de la rh-GH.

2. NORDITROPINE/ Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

Le laboratoire a présenté 2 études publiées sur des paramètres métaboliques anthropométriques et osseux :

- l'étude de Van der Klauuw²⁶ publiée en 2006, a évalué le bénéfice à long terme d'un traitement par rh-GH sur les critères anthropométriques et métaboliques de patients adultes déficitaires. L'étude a duré 7 ans et a inclus 88 patients atteints de déficit sévère avec pic de rh-GH 3,3 µg/L, les patients ont été traités par rh-GH à la dose initiale de 0,2 mg/kg/j adaptée secondairement de manière à respecter un IGF-1 circulante entre 0 et 2 SDS. A la fin de l'étude, la dose d'équilibre était de 0,5 mg/kg/j. Les résultats chez les 67 patients qui ont terminé l'étude ont été les suivants : l'IMC a été significativement augmenté de 25,5 ± 3,3 à 27,1kg/m²±3,9 (p<0,001), l'effet sur la pression artérielle était non significatif, une augmentation de la glycémie a été observée tout au long du suivi de 4,4 mmol/L ± 0,7 à 5,0±1,0 (p<0,001) , le LDL cholestérol a significativement diminué de 4,73 mmol/L ±1,1 mmol/L à 3,5 ±0,9 mmol/L (p<0,001) après exclusion des patients traités par hypolipémiant.

²⁶ A.A Van Der Klauuw et al; Sustained effects of recombinant GH replacement therapy after 7 years of treatment in adults with <GH deficiency. Eur J Endocrinol 2006;155: 701-708

- l'étude de Bravenbauer²⁷ publiée en 2005 a montré l'effet de la rh-GH à 5 ans sur le métabolisme osseux dans l'indication du déficit en hormone de croissance chez l'adulte. L'étude a inclus 50 hommes adultes, ayant un pic de GH < 7µg/L. Les doses de rh-GH ont varié selon les années, entre 0,63 à 0,43 mg/m²/j, titrées les 3 dernières années sur le taux d'IGF-1. Les résultats montrent une augmentation de la densité et du contenu minéral osseux, en particulier sur l'os cortical. Le résultat les plus significatifs à 5 ans versus état initial est la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du trochanter : 0,74 ± 0,14 avant le traitement et 0,83±0,14 après 5 ans de traitement.

En aout 2012, le laboratoire a également fourni l'étude publiée de Conway¹⁴.

3. UMATROPE / LABORATOIRE LILLY France

Deux études ont été publiées dans le cadre du déficit de la période de transition de l'enfance à l'âge adulte.

Cette période s'étend généralement entre l'obtention de la taille adulte et l'âge de 25 ans. L'hormone de croissance a un rôle dans la composition corporelle et l'acquisition de la masse musculaire adulte ainsi que l'acquisition du pic de masse osseuse.

Attanasio 2004¹⁵

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée ouverte sur 2 ans ayant inclus des patients déficitaires traités par rh-GH dans l'enfance et ayant complété leur traitement par rh-GH après obtention de leur taille finale : 58 patients ont reçu 0,025 mg/kg/j, 59 patients ont reçu 0,0125 mg/kg/j, 32 patients n'ont rien reçu. Les critères d'évaluation étaient l'évolution de la masse grasse et de la masse maigre. A 2 ans, les résultats ont montré dans les 2 groupes traités par rapport au groupe contrôle, une augmentation de la masse maigre : +5,1 ± 3,9 kg (p < 0,001) avec 0,50 mg/kg/j et + 5,2 ± 4,4 kg (p < 0,001) avec 0,025 mg/kg/j ainsi qu'une diminution de la masse grasse dans les 2 groupes : - 1,6 ± 5,8 kg (p = 0,029) avec 0,50 mg/kg/j et -1,1 ± 4,0 kg (p = 0,029) avec 0,025 mg/kg/j.

Attanasio 2005¹⁶

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée, ouverte sur 2 ans portant sur la qualité de vie des patients déficitaires traités par rh-GH dans l'enfance et ayant complété leur traitement par rh-GH après obtention de leur taille finale. 25 patients ont reçu 0,025 mg/kg/j, 28 patients ont reçu 0,0125 mg/kg/j, 13 patients n'ont rien reçu. Les critères étaient la qualité de vie évaluée par l'échelle QLS-H.²⁸ 66 patients ont été inclus. Les résultats montrent une différence non significative entre le groupe contrôle et les groupes traités, à 1 an comme à 2 ans.

En août 2012, le laboratoire a fourni une étude de cohorte récente, réalisé par Attanasio²⁹ en 2011 sur le risque de majoration du diabète.

Il s'agit d'une étude, réalisée par le laboratoire Lilly qui a inclus 6672 patients en Europe et aux Etats-Unis dans le cadre de l'étude de suivi chez l'adulte HypoCCS mise en place par le laboratoire. Les patients étaient adultes, âgés en moyenne de 45 ans, non diabétiques à l'inclusion et n'avait pas encore reçu de rh-GH à l'âge adulte. La prévalence du diabète a été de 8,2% (IC95% : [7,6 à 8,9]), l'incidence globale a été de 2,1/1000 patients années (IC95% : [8,4 à 10,9]), en Europe l'incidence était de 7,0/1000 patients années (IC95% : [5,6 à 8,3]),

²⁷ Nathalie Bravenboer, Paulien J Holzmann, Jan C Ter Maaten, Lotte M Stuurman, Jan C Roos, Paul Lips. Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men. J Bone Miner Res 2005;20:1778-1784

²⁸ L'échelle de qualité de vie QLS-H est un auto questionnaire validé en 9 items de mesure de la qualité de vie centré sur les plaintes des patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance. Herschbach P, Development and psychometric properties of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with growth hormone deficiency. Eur J Endocrinol. 2001;145:255-65

²⁹ Attanasio AF. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency : a surveillance database analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96 (7):2255-61.

comparable à celle de la population de référence. L'étude n'a pas retrouvé de corrélation entre la dose de rh-GH et l'incidence du diabète.

4. NUTROPINAQ/ laboratoire IPSEN PHARMA

En aout 2012, le laboratoire IPSEN a fait une recherche bibliographique portant sur les études cliniques et les méta-analyses sur l'efficacité et la tolérance de la somatotropine dans les indications de l'AMM.

- étude Attanasio²⁹ de 2011 décrite dans le paragraphe ci dessus portait sur l'incidence de diabète dans le suivi d'une cohorte de patients traités par rh-GH.
- L'étude de Mackenzie³⁰ avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par rh-GH sur l'incidence des récives tumorales ou des tumeurs secondaires détectées par IRM après une irradiation crânienne. Il s'agissait d'une étude rétrospective par paire appariée. 110 paires de patients ont été formées. La durée de suivi médiane a été de 14,5 ans. Les résultats ont montré un risque de récive ou de tumeur secondaire de 10% dans les 2 groupes. Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes.
- L'étude cas témoins d'Olsson³¹ avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par rh-GH sur l'incidence des récives tumorales après une radiothérapie pour adénome. 121 patients traités par rh-GH ont été inclus appariés à 114 patients non traités. La durée de suivi moyenne a été de 10 +/- 4 ans. Les résultats ont montré un taux de survie sans progression à 10 ans de 74% chez les patients traités et de 70% chez les patients non traités, différence non significative.
- La méta-analyse de Rubeck¹⁷ a recherché les effets d'un traitement par rh-GH sur la capacité de l'exercice aérobique, la force musculaire, la masse musculaire. 15 essais cliniques ont été retrouvés et 306 patients traités pendant 3 à 12 mois. La capacité aérobique a augmenté de 8,9+/- 0,8% (p<0,001). La force musculaire n'a pas augmenté significativement. La masse musculaire a augmenté de 7,1 +/-1,6% (p<0,001).
- La métanalyse de Widdowson¹⁸ a recherché l'effet de la rh-GH sur la force musculaire chez des patients adultes ayant un déficit en rh-GH. 8 essais ont été identifiés comprenant 231 patients ayant reçu de la rh-GH en moyenne sur 6,7 mois. Les résultats n'ont pas montré de bénéfice du traitement par rh-GH sur la force musculaire.

5. OMNITROPE / laboratoire SANDOZ SAS

Aucune étude chez l'adulte n'a été fournie avec Omnitrope.

6. SAIZEN / LABORATOIRE MERCK SERONO

Lors du dépôt de dossier le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfice risque chez l'adulte déficitaire.

En aout 2012, le laboratoire a également déposé

- La méta-analyse de Rubeck¹⁷ qui a étudié les effets musculaires de la rh-GH, (cf ci-dessus).
- l'étude de Conway¹⁴ (cf ci-dessus).

³⁰ Mackenzie S. Long-term safety of growth hormone replacement after CNS irradiation J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep; 96(9):2756-61.

³¹ Olsson DS. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161(5):663-9