



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 OCTOBRE 2020

Somatropine

NORDITROPINE FLEXPPO 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable
NORDITROPINE SIMPLEXX 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable
NORDITROPINE NORDIFLEX 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan est symptomatique et multidisciplinaire. Elle vise à diagnostiquer précocement et prendre en charge les différentes anomalies et complications médicales associées : cardiopathies et arythmies, dénutrition et retard de croissance, anomalies neurosensorielles et difficultés cognitives, anomalies orthopédiques, etc. Une éducation thérapeutique et un suivi médical spécialisé est indispensable chez ces patients.

L'objectif du traitement du retard de croissance est d'une part de normaliser la taille pendant l'enfance, et d'autre part de normaliser la taille à l'âge adulte. Un traitement par hormone de croissance peut être envisagé en l'absence de déficit hormonal pour favoriser la croissance à court et à long terme^{6,8}. Il

existe à ce jour plusieurs spécialités à base de somatropine : GENOTONORM, NUTROPINAQ, OMNITROPE, UMATROPE, SAIZEN, NORDITROPINE et ZOMACTON ; mais seule NORDITROPINE dispose d'une AMM dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan. Un suivi régulier de l'évolution de la croissance et du squelette doit être effectué tous les six mois pendant la phase de croissance.

Place du médicament

NORDITROPINE (somatropine) est un traitement de première intention qui doit être réservé aux enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS selon les courbes de la population générale. Il est le seul médicament à base de somatropine à avoir l'AMM en France dans cette indication.

Chez ces patients, la Commission recommande d'instaurer le traitement par NORDITROPINE :

- **après résolution des troubles alimentaires associées ou non à une insuffisance pondérale, dans un contexte où ces troubles sont communs avant l'âge de 2 ans et que les données cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la somatropine portent sur des enfants prépubères âgés d'au moins 3 ans ;**
- **après avoir établi un diagnostic génétique, permettant d'optimiser la prise en charge du syndrome de Noonan ;**
- **à la plus faible dose du RCP soit à 0,033 mg/kg/jour. La posologie doit être adaptée à chaque patient et pourra être ajustée tous les 6 mois selon la réponse clinique (vitesse de croissance et taille) et la tolérance au traitement, par une surveillance des taux d'IGF-1.**

Par ailleurs, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie et les risques associés à l'administration de ce médicament, la Commission recommande que la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie.

Conformément à son RCP, le traitement par NORDITROPINE (somatropine) doit être interrompu au moment de la fermeture épiphysaire.

La Commission rappelle que les effets à long terme de la somatropine ne sont pas connus (recul maximal de 4 ans de traitement dans une étude clinique, peu de données sur la taille adulte).

► Recommandations particulières

La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité conserve le statut de médicament d'exception. Elle rappelle de ce fait l'importance du respect des préconisations de la fiche d'information thérapeutique (FIT) pour la prescription de NORDITROPINE (somatropine) dans toutes ses indications.

Elle recommande que :

- la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie, en raison de la complexité de la prise en charge cette maladie et des risques associés à l'administration de ce médicament et,
- qu'une confirmation génétique du diagnostic du syndrome de Noonan soit effectuée avant l'instauration de traitement par hormone de croissance afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Retard de croissance lié au syndrome de Noonan.
SMR	Le SMR est IMPORTANT uniquement chez les enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.
ASMR	Compte tenu : - de l'efficacité démontrée de NORDITROPINE (somatropine) sur la croissance à moyen terme (4 ans) avec une quantité d'effet comprise entre +0,85 et +1,84 SDS (soit 5 à 10 cm) chez les enfants traités pour un syndrome de Noonan dans une étude de phase III de comparaison de 2 doses de somatropine (GHLIQUID-4020), - et malgré : • des incertitudes sur l'efficacité de NORDITROPINE sur la taille adulte et sur sa tolérance à long terme (notamment sur le risque tumoral, de maladies cardiovasculaires et d'intolérance au glucose) dans cette indication et, • l'absence de donnée sur la qualité de vie, critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie, la Commission considère que les spécialités NORDITROPINE (somatropine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.
ISP	Les spécialités NORDITROPINE (somatropine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	NORDITROPINE (somatropine) est un traitement de première intention qui doit être réservé aux enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS selon les courbes de la population générale. Il est le seul médicament à base de somatropine à avoir l'AMM en France dans cette indication. Chez ces patients, la Commission recommande d'instaurer le traitement par NORDITROPINE : - après résolution des troubles alimentaires associées ou non à une insuffisance pondérale, dans un contexte où ces troubles sont communs avant l'âge de 2 ans et que les données cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la somatropine portent sur des enfants prépubères âgés d'au moins 3 ans ; - après avoir établi un diagnostic génétique, permettant d'optimiser la prise en charge du syndrome de Noonan ; - à la plus faible dose du RCP soit à 0,033 mg/kg/jour. La posologie doit être adaptée à chaque patient et pourra être ajustée tous les 6 mois selon la réponse clinique (vitesse de croissance et taille) et la tolérance au traitement, par une surveillance des taux d'IGF-1. Par ailleurs, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie et les risques associés à l'administration de ce médicament, la Commission recommande que la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie. Conformément à son RCP, le traitement par NORDITROPINE (somatropine) doit être interrompu au moment de la fermeture épiphysaire. La Commission rappelle que les effets à long terme de la somatropine ne sont pas connus (recul maximal de 4 ans de traitement dans une étude clinique, peu de données sur la taille adulte).
Population cible	La population cible de NORDITROPINE (somatropine) dans cette indication est estimée à un maximum de 3000 enfants par an.

Recommandations

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité conserve le statut de médicament d'exception. Elle rappelle de ce fait l'importance du respect des préconisations de la fiche d'information thérapeutique (FIT) pour la prescription de NORDITROPINE (somatropine) dans toutes ses indications.

Elle recommande que :

- la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie, en raison de la complexité de la prise en charge cette maladie et des risques associés à l'administration de ce médicament et,
- qu'une confirmation génétique du diagnostic du syndrome de Noonan soit effectuée avant l'instauration de traitement par hormone de croissance afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, la Commission souhaite la mise en place d'un registre des enfants traités précocement par NORDITROPINE (somatropine) pour un syndrome de Noonan en France et poursuivis jusqu'à l'âge adulte.

L'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités et de la maladie (mutation génétique),
- les modalités de traitement (dose, durée de traitement, critère d'arrêt ou de poursuite de traitement),
- l'évolution clinique des patients (notamment taille définitive et qualité de vie),
- la tolérance (notamment sur le risque tumoral, de cardiopathies, d'intolérance au glucose/diabète).

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration avec les centres de référence et de compétence.

La Commission souhaite obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament ou de demander des données complémentaires à plus long terme.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique des spécialités NORDITROPINE, solution injectable (somatotrope) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Les spécialités NORDITROPINE (somatotrope) sont, à ce jour, autorisées pour le traitement de divers troubles de la croissance :

- chez l'enfant dans le syndrome de Turner, le déficit en hormone de croissance lié à un déficit en somatotrope, le retard de croissance chez les enfants prépubères dû à une insuffisance rénale chronique et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ;
- chez l'adulte dans le déficit somatotrope.

Elles ont obtenu le 31 janvier 2020, une extension d'indication AMM dans le retard de croissance de l'enfant lié au syndrome de Noonan.

Pour rappel, dans son avis du 2 décembre 2015¹, la Commission avait considéré que le SMR de NORDITROPINE était :

- **important** dans le déficit somatotrope de l'enfant, le syndrome de Turner et dans l'insuffisance rénale chronique de l'enfant prépubère,
- **modéré** dans le déficit somatotrope sévère de l'adulte,
- **faible** dans le retard de croissance (taille actuelle < -3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -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.

D'autres spécialités à base de somatotrope sont à ce jour commercialisées en France : GENOTONORM, NUTROPINAQ, OMNITROPE, UMATROPE, SAIZEN et ZOMACTON. **Cependant, seules les spécialités NORDITROPINE disposent d'une AMM dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.**

La gamme NORDITROPINE se présente sous la forme d'une solution injectable en cartouche (NORDITROPINE SIMPLEXX), ou en stylo prérempli (NORDITROPINE NORDIFLEX ou NORDITROPINE FLEXPPO) ne nécessitant aucune reconstitution par le patient.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Enfants :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance chez les filles présentant une dysgénésie gonadique (Syndrome de Turner).
- Retard de croissance chez les enfants prépubères dû à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -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.
- **Retard de croissance lié au syndrome de Noonan.**

Adultes :

- Déficit somatotrope acquis dans l'enfance :

Une fois leur croissance achevée, la capacité sécrétoire en hormone de croissance devra être réévaluée chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance. Aucun test n'est

¹ Avis de renouvellement d'inscription des spécialités NORDITROPINE. Disponible sur : <http://has-sante.fr>

requis chez les patients ayant plus de trois déficits hormonaux hypophysaires, chez les patients ayant un déficit somatotrope sévère dû à une cause génétique définie, dû à des anomalies structurales hypothalamo-hypophysaires, dû à des tumeurs du système nerveux central ou dû à une irradiation intra-crânienne à forte dose, ou chez les patients ayant un déficit somatotrope secondaire à une pathologie ou une atteinte hypothalamo-hypophysaire, si le dosage d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) est < -2 DS au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance.

Chez tous les autres patients, un dosage d'IGF-1 et un test dynamique de stimulation à l'hormone de croissance sont exigés.

- Déficit somatotrope acquis à l'âge adulte :

Déficit somatotrope important dans le cadre d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue, d'une irradiation intra-crânienne ou d'une lésion cérébrale traumatique. Le déficit somatotrope devra être associé à un autre axe déficitaire, autre que la prolactine. Le déficit somatotrope devra être mis en évidence lors d'une épreuve dynamique après instauration d'une substitution hormonale adéquate de tout autre déficit hormonal.

Chez l'adulte, l'hypoglycémie insulinaire est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinaire est contre-indiquée, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-GHRH est recommandée. Le test à l'arginine ou au glucagon peut aussi être envisagé ; cependant, la valeur diagnostique de ces tests est moins bien établie que celle du test de l'hypoglycémie insulinaire. »

03 POSOLOGIE

« NORDITROPINE **devra être prescrit uniquement par des médecins spécialisés** dans ces indications thérapeutiques.

Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit toujours être ajustée en fonction des résultats cliniques et biologiques du traitement. »

Posologies généralement recommandées :

« Syndrome de Noonan

0,066 mg/kg/jour est la dose recommandée, cependant dans certains cas la dose de 0,033 mg/kg/jour peut-être suffisante. Le traitement doit être interrompu au moment de la fermeture épiphysaire. »

Mode d'administration

« Il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée tous les soirs en variant les sites d'injection pour prévenir de l'apparition de lipoatrophies. »

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique provoquée par la mutation des gènes codant pour les protéines *mitogen activated protein kinases* (MAPK) qui interviennent dans la voie RAS. Cette voie intervient notamment dans le contrôle du développement (en particulier cardiaque), la transmission synaptique et la réponse cellulaire à l'hormone de croissance³. La majorité des cas de syndrome de Noonan est liée à des mutations de novo. Il existe des formes familiales, dont la transmission de la mutation est autosomique dominante.

Son incidence est de l'ordre de 1/1000 à 1/2500 naissances⁴, dont 50% à 70% présenteraient un retard de croissance (taille <-2SDS)⁶.

Le diagnostic du syndrome de Noonan est avant tout clinique, et est parfois difficile du fait d'une grande variabilité d'expression entre les individus et avec l'âge. Il peut être fait in utéro ou à la naissance, toutefois il sera posé dans la majorité des cas dans la petite enfance voire à l'adolescence. Une confirmation génétique est obtenue dans environ 80% des cas⁶ par recherche d'une des mutations de gène actuellement connue comme responsable du syndrome de Noonan (PTPN11, voie RAS) ; chez les autres patients aucune mutation n'est retrouvée.

La symptomatologie clinique du syndrome de Noonan se définit essentiellement par l'association :

- d'une dysmorphie faciale caractéristique (par exemple hypertélorisme orbitaire, lobule est saillant de face, piliers du philtrum très marqués, cou court avec un excès de peau), qui s'estompe à l'âge adulte ;
- d'une cardiopathie (sténose des valves pulmonaires, cardiomyopathie hypertrophique), qui est la principale source de complications ;
- d'un retard statural, dont les causes sont multifactorielles et non encore précises (sécrétion insuffisante en GH, dysfonction neurosécrétoire, taux bas d'IGF1).

Les patients atteints d'un syndrome de Noonan sont également prédisposés à des anomalies squelettiques, des troubles de la puberté ou de la fertilité, une hypotonie musculaire, un retard moteur, des anomalies oculaires, des troubles cognitifs ou psychopathologiques (dont difficultés d'apprentissage, déficience intellectuelle, retard acquisition du langage, ...) ainsi qu'à une augmentation du risque tumoral (dont leucémie et tumeur cérébrale).

Le retard de croissance est une caractéristique clinique fréquente, observée chez environ 50%⁹ des patients atteints du syndrome de Noonan, bien que certains patients atteignent une taille adulte dans la fourchette normale sans aucun traitement favorisant la croissance. L'intensité du retard statural est dépendante du gène impliqué. Le retard de croissance est un handicap pour les patients aussi bien sur le plan physique que psychologique et social, provoquant une dégradation marquée de la qualité de vie.

Un ralentissement statural précoce (avant 2 ans) est commun chez ces patients en cas de troubles alimentaires. Cependant, en cas d'infléchissement de la courbe de croissance à partir de 2 ou 3 ans, un déficit en hormone de croissance doit être recherché⁶. Un tel déficit n'est pas systématique dans le syndrome de Noonan, les patients sont alors atteints d'un retard de croissance non lié à un déficit hormonal.

² Van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:4

³ Yauy K et al. Guide pratique : syndrome de Noonan. Janvier 2017

⁴ Roberts A.E et al. Noonan syndrome, Lancet. 2013; 381: 333–42.

⁵ Yart A. et al. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25:67–73

⁶ PNDS. RASopathies : syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés. Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs. 2016

⁷ Allanson JE et al. Noonan Syndrome. GeneReviews .2001; Revised: 2019

⁸ Dyscerne. Management of Noonan Syndrome A Clinical Guideline Noonan Syndrome Guideline Development Group. 2010. Disponible sur : https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf

⁹ Romano AA et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics.2010 ;126: 746–59.

► **Prise en charge** ^{6,7,8}

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan est symptomatique et multidisciplinaire. Elle vise à diagnostiquer précocement et prendre en charge les différentes anomalies et complications médicales associées : cardiopathies et arythmies, dénutrition et retard de croissance, anomalies neurosensorielles et difficultés cognitives, anomalies orthopédiques, etc. Une éducation thérapeutique et un suivi médical spécialisé est indispensable chez ces patients.

L'objectif du traitement du retard de croissance est d'une part de normaliser la taille pendant l'enfance, et d'autre part de normaliser la taille à l'âge adulte. Un traitement par hormone de croissance peut être envisagé hors-AMM en l'absence de déficit hormonal pour favoriser la croissance à court et à long terme^{6,8}. Il existe à ce jour plusieurs spécialités à base de somatropine : GENOTONORM, NUTROPINAQ, OMNITROPE, UMATROPE, SAIZEN, NORDITROPINE et ZOMACTON ; mais seule NORDITROPINE dispose d'une AMM dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Un suivi régulier de l'évolution de la croissance et du squelette doit être effectué tous les six mois pendant la phase de croissance.

► **Couverture du besoin médical**

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les hormones de croissance disponibles pouvant être utilisées hors-AMM. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces sur l'amélioration de la croissance et de la qualité de vie, et bien tolérés dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de NORDITROPINE (somatropine) sont les thérapeutiques utilisées chez les enfants dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication.

Les autres spécialités à base de somatropine pouvant être utilisées hors-AMM^{6,8} dans cette indication sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de NORDITROPINE :

- GENOTONORM (PFIZER) ;
- NUTROPINAQ (IPSEN) ;
- OMNITROPE (SANDOZ) ;
- SAIZEN (MERCK SERONO) ;
- UMATROPE (LILLY FRANCE) ;
- ZOMACTON (FERRING).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► **Conclusion**

Les comparateurs cliniquement pertinents de NORDITROPINE (somatropine) sont les autres spécialités à base d'hormone de croissance pouvant être utilisées hors AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population
Royaume-Uni	En cours	Population de l'AMM
Allemagne	En cours	
Danemark	Oui	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	
Japon	Oui	
Suisse	Oui	
Corée du Sud	Oui	

USA : La spécialité NORDITROPINE dispose d'une AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La présente demande d'extension d'indication de NORDITROPINE (somatropine) dans le traitement du retard de croissance de l'enfant lié au syndrome de Noonan repose sur 4 études :

- Une étude de phase III (étude GHLIQUID-4020)¹⁰, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (Japon), d'une durée totale de 4 ans, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet de deux doses de NORDITROPINE sur l'évolution de la taille chez 51 enfants.
- Une étude de suivi (étude GHNOO-1658), monocentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de NORDITROPINE sur la taille finale à l'aide d'une visite de suivi et d'une collecte rétrospective de donnée de 24 enfants initialement inclus dans l'étude S/GHD/004/NOO¹¹ ou ayant suivi le protocole sans randomisation.
- Deux études observationnelles descriptives, l'une réalisée aux Etats-Unis sur une durée de 14 ans (étude ANSWER) et l'autre à l'international sur 10 ans (étude NordiNet IOS), dont les objectifs étaient d'évaluer l'évolution de la taille chez respectivement 160 et 106 enfants traités par NORDITROPINE (somatropine).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase III GHLIQUID-4020

Référence	Etude GHLIQUID-4020 ¹⁰
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01927861
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à moyen terme de deux doses de NORDITROPINE (somatropine) sur la taille chez des enfants japonais présentant un retard de croissance lié au syndrome de Noonan.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparant deux doses de somatropine

¹⁰ Ozono K., et al. Efficacy and safety of two doses of norditropin® (somatropin) in short stature due to noonan syndrome: A 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in japanese patients. Endocrine Journal. 2018 ;65 :159-74.

¹¹ Il s'agit d'une étude de phase IIIb, suédoise, prospective, randomisée, en ouvert, d'une durée de 2 ans, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux doses de NORDITROPINE (0,033 ou 0,066 mg/kg/jour) chez des enfants prépubères nés de traitement et atteints d'un retard de croissance lié au syndrome de Noonan. Cette étude était poursuivie d'une phase d'extension jusqu'à la taille adulte.

Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 19/08/2013 Date de la dernière visite du dernier patient : 12/07/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23/08/2018. Etude conduite dans 26 centres japonais.
Principaux critères d'inclusion	- Enfants japonais atteints du syndrome de Noonan, ayant été diagnostiqués cliniquement par : • au moins 2 experts médicaux à l'aide l'échelle de scores de van der Burgt¹², • un expert médical et confirmé par un test génétique, • un expert médical à l'aide de l'échelle de scores de van der Burgt et confirmé par le même expert médical sur la base des résultats d'une évaluation centralisée des changements faciaux à l'aide de la liste de scores de van der Burgt ; - Enfants âgés de 3 à 10 ans pour les garçons et de 3 à 9 ans pour les filles ; - Taille $\leq$ -2 SDS selon la courbe de croissance de référence japonaise, enregistrée 40 à 64 semaines avant la première visite ; - Enfants prépubères (stade 1 de la classification de Tanner avec une absence de menstruations pour les filles ou avec un volume testiculaire inférieur à 4 ml pour les garçons).
Principaux critères de non-inclusion	- Hypersensibilité connue ou suspectée à l'hormone de croissance ou à des produits apparentés ; - Diagnostic d'un diabète ; - Antécédents ou présence d'une affection maligne active ; - Maladie cardiaque sévère, maladie rénale ou maladie hépatique ; - Antécédant de traitement par hormones de croissance ; - Administration systémique dans les deux ans précédant la première visite de : hormone thyroïdienne (excepté les thérapies substitutives), hormone antithyroïdienne, androgène, œstrogène, progestérone, stéroïde anabolisant, stéroïde corticosurrénalien (période de traitement $\geq$ 13 semaines), dérivé de l'hormone de libération de la gonadotrophine et la somatomédine C (facteur de croissance analogue à l'insuline I).
Schéma de l'étude	La durée totale de l'étude était de 4 ans (208 semaines) : une phase pivot de 2 ans (semaine 104), suivie d'une phase d'extension de 2 ans supplémentaires (semaine 208). Le traitement pouvait être prolongé jusqu'à 234 semaines pour les enfants ayant accepté de continuer le traitement après la fin de la phase d'extension. Le schéma illustre la durée de l'étude en semaines. Une timeline horizontale est divisée en deux sections : 'Phase pivot' (de la semaine 0 à la semaine 104) et 'Phase d'extension' (de la semaine 104 à la semaine 208/234). Deux groupes de patients sont représentés par des barres horizontales : le 'Groupe 0.033mg/kg/j' avec 25 patients et le 'Groupe 0.066mg/kg/j' avec 26 patients. Les deux groupes participent à la phase pivot. À la fin de la phase pivot (semaine 104), les barres se poursuivent dans la phase d'extension jusqu'à la semaine 208/234, indiquant que tous les patients ont continué le traitement.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir de la somatropine à une dose de 0,033 mg/kg ou 0,066 mg/kg (NORDITROPINE FLEXPLO 5 mg/1,5 ml ou 10 mg/1,5 ml), administrée quotidiennement en injection sous-cutanée à l'aide d'un stylo prérempli, en variant les sites d'injection (bras, cuisse, paroi abdominale ou région fessière). <u>Traitements concomitants</u> : l'utilisation concomitante de médicaments pouvant affecter l'accélération de la croissance a été interdite pendant l'étude : hormone

¹² L'échelle de score de Van der Burgt est utilisée pour le diagnostic du syndrome de Noonan et repose sur différentes anomalies : dysmorphie faciale caractéristique, altération de la fonction cardiaque, petite taille, modification de la paroi thoracique, antécédents familiaux et autre caractéristique (déficience intellectuelle, cryptorchidie, dysplasie des vaisseaux lymphatiques). Chaque anomalie est divisée en deux catégories de sévérité (mineure et majeure). Le diagnostic de syndrome de Noonan est établi si le patient présente une dysmorphie faciale caractéristique avec une autre anomalie majeure ou deux autres anomalies mineures. En cas de dysmorphie faciale moins caractéristique, elle devra être associée à deux anomalies majeures ou 3 anomalies mineures.

	thyroïdienne (sauf traitement de substitution), hormone anti-thyroïdienne, androgène, œstrogène, progestérone, stéroïde anabolisant, stéroïde corticosurrénalien systémique (une utilisation < 13 semaines était autorisée), dérivé de l'hormone de libération de la gonadotrophine et somatomédine C (IGF-I) et préparation d'hormones de croissance sauf produit de l'étude.
Critère de jugement principal	Variation de la taille en score de déviation standard (SDS) après 2 ans de traitement (phase pivot) par rapport aux valeurs basales, selon la courbe de croissance de référence de la population japonaise.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères secondaires d'efficacité (analysés sans contrôle du risque alpha) :</u> - Variation de la taille en SDS après 4 ans de traitement (phase d'extension) par rapport aux valeurs basales, selon la courbe de croissance de référence et la courbe associée au syndrome de Noonan de la population japonaise) ; - Variation de la vitesse de croissance (en cm/an et en SDS) durant la phase pivot et d'extension par rapport aux valeurs basales. Parmi les critères secondaires de tolérance, analysés sans contrôle du risque alpha pour multiplicité des tests (analyses exploratoires) : - Variation de l'âge osseux et du rapport âge osseux/âge chronologique au cours des 4 ans de traitement ; - Variation des taux d'IGF-1 au cours des 4 ans de traitement.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence moyenne d'au moins 0,45 entre les deux groupes de doses sur le critère de jugement principal durant la phase pivot, avec un écart-type de 0,5, une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 42 patients. Afin de tenir compte d'environ 10% de sorties d'étude dans la population per protocole, ce nombre a été évalué à 48 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> Les analyses des critères de jugement d'efficacité étaient réalisées sur la population ITT. L'analyse de la variation de la taille en SDS par rapport aux valeurs basales a été effectuée sur la base d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement comme effet fixe et la taille basale en SDS comme covariable. Les différences moyennes de traitement estimées ont été présentées avec des intervalles de confiance à 95%. Des analyses en sous-groupes selon le sexe, l'âge au début du traitement et de la taille en SDS à l'inclusion ont été réalisées de façon exploratoire (aucun contrôle du risque alpha) à l'aide d'un modèle ANCOVA, avec le traitement et le sexe comme effets fixes et l'âge et la taille en SDS à l'inclusion comme covariables. Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour évaluer la variation de la vitesse de croissance (critère de jugement secondaire). Les analyses de tolérance étaient descriptives. Les EI d'intérêt particuliers étaient : maladies cardiaques, erreurs médicamenteuses, hyperglycémie et survenue de diabète, tumeurs malignes, troubles vasculaires du système nerveux central, convulsions, hyperthyroïdie et syndrome néphrotique. <u>Verrouillage de la base de données</u> : deux verrouillages étaient prévus dans cette étude : - la première pour l'analyse des données de la phase pivot, - la seconde pour l'analyse des données finales incluant les données de la phase pivot et les données de la phase d'extension (+ prolongation jusqu'à la semaine 234). Les investigateurs et les patients étaient maintenus en aveugle jusqu'à la fin de l'étude. <u>Populations d'analyse</u> : - Population ITT : ensemble des patients randomisés. - Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 51 enfants japonais ont été randomisés et traités par somatropine (population ITT et de tolérance) : 25 dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/j et 26 dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/j. ces deux posologies sont validées par le RCP¹³

La totalité des enfants ont terminé la phase pivot de 2 ans, et ont été inclus dans la phase d'extension de 2 ans supplémentaires. Trois enfants ont été retirés prématurément de la phase d'extension : deux en raison de la survenue d'événements indésirables (tous traités par 0,066 mg/kg/jour), et un sur décision du médecin investigateur (estimant que le patient avait atteint la taille moyenne de la population japonaise).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 51 enfants inclus, 19 étaient des filles et 32 des garçons. Une plus grande proportion de garçons a été observée dans le groupe traité à la dose de 0,066 mg/kg/jour. L'âge moyen était de $6,31 \pm 2,32$ ans (3,1 à 10,8 ans), et l'âge moyen osseux de $5,26 \pm 2,22$ ans (1,9 à 10,7 ans). La taille moyenne à l'inclusion était de $98,94 \pm 12,95$ cm (80 à 126 cm) et de -3,25 SDS. (-5,0 à -2,1 SDS). La vitesse de croissance moyenne était de 4,91 cm/an (3,1 à 7,6 cm/an).

La majorité des 36 patients ayant eu un génotypage du syndrome de Noonan avait une mutation PTPN11 (28 patients ; 78%). Les autres mutations détectées ont été une mutation SOS1 (2 patients), RAF1 (2 patients), KRAS (1 patient), BRAF (1 patient), SHOC2 (1 patient) et RIT1 (1 patient).

Deux patients du groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine présentaient un déficit en hormone de croissance (sans notion de gravité), mais avaient des taux d'IGF-1 similaires à ceux des autres patients.

Tableau 1. Etude GHLIQUID-4020 - Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	0,033 mg/kg/j N=25	0,066 mg/kg/j N=26
Sexe masculin/féminin n (%)	14 (56,0) / 11 (44,0)	18 (69,2) / 8 (30,8)
Age (année) , moyenne $\pm$ écart-type	$6,57 \pm 2,42$	$6,06 \pm 2,25$
Age osseux (année) , moyenne $\pm$ écart-type	$5,50 \pm 2,15$	$5,03 \pm 2,31$
Taille (cm) , moyenne $\pm$ écart-type	$100,27 \pm 13,48$	$97,66 \pm 12,55$
Taille en SDS , moyenne $\pm$ écart-type (min ; max)		
Selon la courbe de croissance de référence de la population japonaise	$-3,24 \pm 0,76$ (-5,0 ; -2,1)	$-3,25 \pm 0,71$ (-4,8 ; -2,1)
Selon courbe de croissance associé au syndrome de Noonan de la population japonaise	$-0,73 \pm 0,74$ (-2,6 ; 0,3)	$-0,80 \pm 0,72$ (-2,2 ; 0,3)
Vitesse de croissance en SDS , moyenne $\pm$ écart-type	$-1,99 \pm 1,17$	$-1,70 \pm 1,33$
Poids (kg) , moyenne $\pm$ écart-type	$15,73 \pm 4,75$	$14,96 \pm 3,50$
IMC (SDS) , moyenne $\pm$ écart-type	$-0,40 \pm 0,95$	$0,02 \pm 1,19$
Taux de IGF-I , moyenne $\pm$ écart-type ng/mL SDS	$70,2 \pm 35,8$ $-1,81 \pm 0,88$	$69,7 \pm 35,2$ $-1,61 \pm 0,75$

► Critère de jugement principal (phase pivot, population ITT)

Après deux ans de traitement, l'augmentation de la taille en SDS selon la courbe de croissance de référence japonaise a été significativement plus élevée dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine par rapport au groupe traité par 0,033 mg/kg/jour de somatropine : gain moyen de +1,47 SDS contre +0,84 SDS, soit une différence moyenne de 0,63 SDS (IC95% [0,38 ; 0,88] ; $p < 0,0001$).

¹³ D'après le RCP : « 0,066 mg/kg/jour est la dose recommandée, cependant dans certains cas la dose de 0,033 mg/kg/jour peut-être suffisante. »

Environ 36% des enfants traités par 0,033 mg/kg/jour (9 patients) et 58% des enfants traités par 0,066 mg/kg/jour (15 patients) de somatropine ont eu une taille > -2 SDS.

Les résultats ont été similaires sur le critère de jugement principal selon la courbe japonaise de référence du syndrome de Noonan.

► Critères de jugement secondaires d'efficacité (analyses exploratoires, population ITT)

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Taille (phase d'extension)

Selon la courbe de croissance de référence japonaise :

Après 4 ans de traitement, la taille moyenne a été de -2,39 SDS dans le groupe traité à 0,033 mg/kg/jour et de -1,40 SDS dans le groupe traité à 0,066 mg/kg/jour, soit un gain moyen respectif de +0,85 SDS et +1,84 SDS. Environ 32% des enfants traités par 0,033 mg/kg/jour et 76,9% des enfants traités par 0,066 mg/kg/jour de somatropine ont eu une taille > -2 SDS.

Selon la courbe de croissance japonaise associée au syndrome de Noonan :

Après 4 ans de traitement, la taille moyenne a été de +0,19 SDS dans le groupe traité à 0,033 mg/kg/jour et de +1,15 SDS dans le groupe traité à 0,066 mg/kg/jour, soit un gain moyen respectif de +0,96 SDS et +1,92 SDS. Respectivement 56% et 88,5% des enfants traités ont eu une taille > à 0 SDS.

Vitesse de croissance (phase pivot et phase d'extension)

Les résultats annuels en termes de vitesse de croissance jusqu'à 4 ans de suivi ont été présentés dans le tableau ci-dessous.

Dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour de somatropine, la vitesse de croissance moyenne est passée de 4,74 cm/an avant traitement (-1,99 SDS) à :

- 7,88 cm/an après 1 an de traitement (2,80 SDS),
- 6,20 cm/an après 2 ans (0,58 SDS),
- 5,77 cm/an après 3 ans (-0,39 SDS),
- 5,64 cm/an après 4 ans (-0,73 SDS).

soit un gain compris entre +0,9 et 3,14 cm/an.

Dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine, la vitesse de croissance moyenne est passée de 5,08 cm/an avant traitement (-1,70 SDS) à :

- 9,90 cm/an après 1 an de traitement (5,01 SDS),
- 7,99 cm/an après 2 ans (2,65 SDS),
- 7,01 cm/an après 3 ans (1,39 SDS),
- 6,11 cm/an après 4 ans (0,89 SDS).

soit un gain compris entre 1,03 et 4,82 cm/an.

7.1.2 Etude de suivi GHNOO-1658

Référence	GHNOO-1658
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01529840
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'effet de la NORDITROPINE (somatropine) sur la <u>taille finale adulte</u> chez des enfants atteints d'un retard de croissance lié au syndrome de Noonan.
Type de l'étude	<u>Etude GHNOO-1658</u> : étude de suivi, monocentrique, avec collecte de données rétrospective d'enfants atteints du syndrome de Noonan et traités par NORDITROPINE jusqu'à la taille finale qui étaient initialement inclus dans l'étude S/GHD/004/NOO ou qui avaient suivi le protocole sans être randomisés. <u>Etude S/GHD/004/NOO</u> : étude de phase IIIb, suédoise, prospective, randomisée, en ouvert, d'une durée de 2 ans, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux doses

	de NORDITROPINE (0,033 ou 0,066 mg/kg/jour) chez des enfants prépubères naïfs de traitement et atteints d'un retard de croissance lié au syndrome de Noonan. Cette étude était poursuivie d'une phase d'extension jusqu'à la taille adulte.
Date et durée de l'étude	Début du début de l'étude : 30/08/2005 Date de fin de l'étude : 29/09/2005
Principaux critères d'inclusion	<u>Etude GHNOO-1658 :</u> - Consentement éclairé à la collecte de données rétrospective lors de la visite de suivi en 2005 ; - Participation à l'étude S/GHD/004/NOO ou respect du protocole de l'étude S/GHD/004/NOO sans avoir été randomisé dans l'étude. <u>Etude S/GHD/004/NOO :</u> - Enfants avec un diagnostic du syndrome de Noonan : petite taille, hypertélorisme, oreilles décollées, associé à l'un des critères suivants : ptose, cubitus valgus, dysplasie testiculaire ou hypogonadisme hypogonadotrophique ; - Ages $\geq 3,0$ et < 12 ans ; - Aucune accélération significative de l'âge osseux (plus d'un an au-dessus de l'âge chronologique) selon Greulich et Pyle. Les enfants présentant un âge osseux accéléré ($>$ âge chronologique) ont été réévalués dans les 6 semaines précédant l'inclusion afin d'évaluer le processus de développement ; - Enfants prépubères (stade 1 de la classification de Tanner avec une absence de développement mammaire pour les filles ou avec un volume testiculaire inférieur à 4 ml pour les garçons) ; - Taille < -2 SDS selon la courbe suédoise de référence ; - Vitesse de croissance < 1 SDS pendant les 12 mois précédant le traitement ; - Fonction thyroïdienne normale ; - Caryotype normal ; - Données disponibles sur la taille depuis la naissance ; - Taille des parents disponible.
Principaux critères de non-inclusion	<u>Etude GHNOO-1658 :</u> aucun critère d'exclusion. <u>Etude S/GHD/004/NOO :</u> - Traitement antérieur ou continu par hormone de croissance, stéroïdes anabolisants ou corticostéroïdes ; - Malformation cardiaque congénitale ; - Antécédents ou maladies endocriniennes, métaboliques ou autres maladies chroniques graves ; - Glycémie à jeun $> 6,7$ mmol/L ; - Déficit en hormone de croissance (taux GH < 10 μg/L lors de deux tests consécutifs de stimulation de GH).
Schéma de l'étude	Le schéma illustre la durée de l'étude S/GHD/004/NOO (2 ans, visites 0 à 2) et la phase de suivi de l'étude GHNOO-1658 (jusqu'à la visite 11 ou 12). Les sujets non randomisés, atteints du syndrome de Noonan (SN) et traités par GH selon l'étude S/GHD/004/NOO jusqu'à la taille adulte, sont suivis jusqu'à la visite 3. Les groupes de dosage sont 0,033 mg/kg/j et 0,066 mg/kg/j. La phase de suivi de l'étude GHNOO-1658 dure de la visite 3 à la visite 11 (ou 12) et inclut la collecte de données rétrospectives. L'étude de suivi GHNOO-1658 comprenait une visite de suivi et une collecte rétrospective de données d'enfants atteints du syndrome de Noonan et traités par NORDITROPINE jusqu'à la taille finale qui étaient initialement inclus dans l'étude S/GHD/004/NOO ou qui avaient suivi le protocole sans être randomisés. L'étude S/GHD/004/NOO a évalué deux doses de NORDITROPINE (0,033 mg/kg/j et 0,066 mg/kg/j) chez 21 enfants pendant une durée de 2 ans.

	A l'issue de cette étude, si l'analyse montrait un bénéfice du traitement par NORDITROPINE, la poursuite du traitement pouvait être proposée à la discrétion de l'investigateur jusqu'à atteinte de la taille finale. Durant cette poursuite de traitement, 6 autres enfants atteints du syndrome de Noonan ont été mis sous traitement par NORDITROPINE selon le protocole de l'étude S/GHD/004/NOO sans être randomisés. La répartition des groupes de traitement pour ces patients a été faite à la discrétion de l'investigateur. Plusieurs patients (randomisés ou non randomisés) ont eu des changements posologiques au cours du suivi (passage d'une faible dose à une forte dose ou inversement), à la discrétion de l'investigateur, en fonction de la réponse au traitement. La visite de suivi comprenait un examen physique, la mesure de la taille et du poids, un examen cardiaque par échographie et électrocardiographie, et des examens biologiques (glycémie, insuline sanguine...).
Traitements étudiés	<u>Etude GHNOO-1658</u> : aucun médicament à l'étude n'a été administré. <u>Etude S/GHD/004/NOO</u> : Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir de la somatropine (NORDITROPINE) à une dose de 0,033 mg/kg/jour ou de 0,066 mg/kg/jour, administrée à l'aide d'un stylo injecteur.
Critère de jugement principal	Variation de la taille en SDS entre l'instauration du traitement et la taille adulte, selon la courbe nationale suédoise de référence.
Critères de jugement secondaires	<u>Parmi les 8 critères de jugements secondaires d'efficacité, analysés sans contrôle du risque alpha (analyses exploratoires) :</u> - Variation de la taille en SDS depuis l'instauration du traitement selon la courbe de référence du syndrome de Noonan ; - Taille adulte par rapport aux courbes de référence nationale et du syndrome de Noonan ; - Variation de la vitesse de croissance depuis l'instauration du traitement ; - Pourcentage avec une taille > -2SDS selon la courbe nationale de référence.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyses des critères de jugement :</u> Les analyses des critères de jugement d'efficacité étaient réalisées sur la population d'efficacité. L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un test t. Les critères de tolérance ont été analysés dans la population ITT étendue de façon descriptive. <u>Populations d'analyse :</u> - Population ITT : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement. - Population ITT étendue : population ITT incluant les patients non randomisés. - Population d'efficacité : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement et ayant une mesure de taille valide lors de la visite de suivi.

Résultats :

Au cours du suivi, plusieurs patients ont eu des changements posologiques (passage d'une faible dose à une forte dose ou inversement) en fonction de la réponse au traitement. Ainsi, les résultats de cette étude seront présentés toutes doses cumulées, exceptés pour les résultats durant les deux premières pendant lesquelles les doses ont été randomisées.

Effectifs

Un total de 24 patients a été inclus dans cette collecte de données rétrospective :

- 18 patients initialement inclus dans l'étude S/GHD/004/NOO : 10 traités à la dose de 0,033 mg/kg/jour et 8 traités à la dose de 0,066 mg/kg/jour.
- 6 patients ayant suivi le protocole de l'étude S/GHD/004/NOO mais sans randomisation durant la période de poursuite du traitement : 1 traité à la dose de 0,033 mg/kg/jour et 5 traités à la dose de 0,066 mg/kg/jour. Les données de ces patients ont été incluses pour l'évaluation de la tolérance (population ITT étendue).

L'ensemble des 18 patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (population ITT) avaient au moins une mesure valide de la taille finale et a donc constitué la population d'efficacité.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)**

La majorité des 18 enfants randomisés étaient des filles (10 enfants). L'âge moyen était de 8,2 ans (3,1 à 14,2 ans) et l'âge moyen osseux de 5,9 ans (2,0 à 11,5 ans). Deux enfants n'étaient pas prépubères au début du traitement (critère d'inclusion). La taille moyenne à l'inclusion était de 113 cm (89 à 137 cm) soit -3 SDS (-4,1 à -1,7 SDS) selon la courbe de référence nationale. Tous les patients sauf un avaient une taille < - 2 SDS à l'inclusion. La vitesse de croissance avant traitement était de 4,9 cm/an (2,2 à 7,5 cm/an). L'âge, l'âge osseux et la taille étaient légèrement plus élevés dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour que dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour.

Sept enfants ont eu des modifications de leur posologie durant leur suivi : 5 sont passés à une dose élevée et 2 à une dose faible.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 7,4 ans (2 à 11 ans) dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour et de 8,8 ans (6 à 12 ans) dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour. Seize patients (89%) ont été exposés au moins 6 ans et 8 (44%) au moins 9 ans au traitement.

► **Critère de jugement principal (population d'efficacité)**

La taille finale (toutes doses confondues) a été de -1,5 SDS après traitement selon la courbe de référence nationale, soit un gain moyen de $1,5 \pm 0,8$ SDS par rapport aux valeurs basales (IC95% [1,1 ; 1,9] ; $p < 0,001$).

► **Critères de jugement secondaires (population d'efficacité)**

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Taille

La taille finale (toutes doses confondues) a été de 1,2 SDS après traitement selon la courbe de référence de la population de Noonan, soit un gain moyen de $1,6 \pm 0,8$ SDS par rapport aux valeurs basales (IC95% [1,1 ; 2,0]).

Près de 67% des patients ont eu une taille finale adulte > -2 SDS selon la courbe nationale de référence.

Vitesse de croissance

La vitesse de croissance moyenne (toutes doses confondues) a été comprise entre 3,5 cm/an à 9,2 cm/an au cours des 11 années de suivi.

Le gain moyen de vitesse de croissance a été de 4,4 cm/an après un an (3,8 cm/an dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour et 5,0 cm/an dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour), et de 2,2 cm/an après deux ans (respectivement 1,6 cm/an et 2,9 cm/an).

Le gain moyen de vitesse de croissance a progressivement diminué après la 1^{ère} année de traitement, et est devenu négatif à partir de la 8^{ème} année.

Tableau 2. Etude GHNOO-1658 - Evolution de la vitesse de croissance au cours du suivi (population d'efficacité)

Vitesse de croissance en cm/an	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8	Année 9	Année 10	Année 11
N	18	15	15	14	14	14	14	10	9	8	5	2
Moyenne (EC)	4,9 (1,3)	9,2 (1,8)	7,1 (1,4)	6,3 (1,4)	6,2 (1,8)	5,4 (1,7)	4,7 (2,1)	5,5 (1,6)	5,0 (1,6)	4,0 (1,9)	3,6 (3,3)	3,5 (2,9)
Variation par rapport à avant le traitement												
- Moyenne (EC)		4,4 (1,2)	2,2 (1,8)	1,5 (2,4)	1,2 (2,6)	0,6 (1,5)	0,2 (1,4)	0,1 (1,2)	-0,6 (2,1)	-1,6 (2,3)	-1,9 (3,1)	-2,3 (1,7)
- Min ; max		1,6 ; 6,2	-2,1 ; 6,2	-2,7 ; 4,6	-2,2 ; 5,5	-2,2 ; 3,2	-1,7 ; 2,6	-2,6 ; 2,0	-4,4 ; 2,8	-4,7 ; 1,5	-5,5 ; 2,8	-3,4 ; -1,1

7.1.3 Etudes observationnelles

7.1.3.1 Etude ANSWER Program (HGH-2149)

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, **descriptive**, réalisée entre juin 2002 et septembre 2016 aux Etats-Unis, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NORDITROPINE (somatotropine) chez les enfants et adultes traités pour une indication diagnostique dans le retard de croissance en conditions réelles d'utilisation.

Le critère de jugement principal pour la population pédiatrique était la variation de la taille par rapport aux valeurs basales. Parmi les critères secondaires d'évaluation : proportion de patients avec une taille > -2 SDS ; taille adulte. Les analyses ont été effectuées séparément par indication. Les populations d'analyse étaient :

- Population de tolérance : patients naïfs ou non de traitement par hormone de croissance ayant des données disponibles sur l'exposition et la date de naissance.
- Population d'efficacité : patients naïfs de traitement par hormone de croissance inclus dans la population de tolérance et ayant un diagnostic établi de la maladie¹⁴ et des données disponibles sur la taille, l'âge, la posologie à l'inclusion.

Le suivi moyen de cette étude a été de 10 ans.

► Résultats dans le syndrome de Noonan

Parmi les 20 204 enfants inclus dans l'étude, 265 avaient un syndrome de Noonan : 258 ont été inclus dans la population de tolérance et 160 dans la population d'efficacité.

Caractéristiques des patients (population d'efficacité)

La majorité des enfants étaient des garçons (74%). L'âge moyen était de $9,61 \pm 3,93$ ans. La taille moyenne était de $-2,54 \pm 0,82$ SDS et de $117,7 \pm 17,9$ cm. A l'inclusion, 28% des patients avaient déjà une taille > -2 SDS. Près de 66% étaient prépubères et 16% étaient entrés dans la puberté. Le taux d'IGF-1 moyen à l'inclusion était de $-0,90 \pm 1,94$ SDS, et 61% des patients avait un taux compris dans la plage normale (-2 à +2 SDS).

La dose moyenne initiale a été de 0,046 mg/kg/jour et la dose moyenne pendant la période de suivi a été de 0,048 mg/kg/jour. A noter que la dose moyenne a été inférieure à la dose maximale recommandée par l'AMM (0,066 mg/kg/jour). La durée médiane du traitement a été de 2,23 ans.

Critères d'évaluation de l'efficacité (population d'efficacité, analyse descriptive)

Le gain moyen de taille par rapport aux valeurs basales a été compris entre +0,45 et +1,51 SDS entre la 1^{ère} et 6^{ème} année de suivi. Les résultats au-delà de la 6^{ème} année de suivi ne seront pas détaillés en raison du faible nombre de données disponibles (< 20 patients).

Durant les 6 premières années, le pourcentage de patients ayant eu une taille > -2 SDS a varié entre 46,7% (n=50) après un an et 77,4% (n=24) après 5 ans.

La taille adulte a été atteinte par 10 patients, avec une taille moyenne de - 1,44 SDS soit un gain de +1,32 SDS par rapport à la taille en début de traitement. Neuf de ces patients ont débuté le traitement à un âge plus avancé¹⁵ (âge moyen de 14,8 ans).

Tableau 3. Etude ANSWER Program – Evolution de la taille au cours du suivi (population d'efficacité)

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6
Taille en SDS							
N	160	107	73	56	38	31	20
Moyenne (EC)	-2,54 (0,82)	-2,04 (0,91)	-1,76 (0,94)	-1,42 (1,00)	-1,35 (0,85)	-1,30 (0,96)	-1,18 (1,07)
Variation moyenne (EC) par rapport à avant le traitement		0,45 (0,39)	0,82 (0,53)	1,03 (0,55)	0,99 (0,53)	1,17 (0,58)	1,14 (0,73)

¹⁴ Déficience en hormone de croissance, petit pour l'âge gestationnel, syndrome de Turner, syndrome de Noonan, syndrome de Prader-Willi ou petite taille idiopathique.

¹⁵ Age > 10 ans pour les filles âgées et >11 ans pour les garçons.

Taille en cm							
N	41	26	16	13	9	7	4
Moyenne (EC)	117,66 (17,86)	125,22 (16,64)	136,37 (13,49)	135,63 (14,66)	140,13 (14,01)	139,10 (11,00)	139,90 (11,00)
Variation moyenne (EC) par rapport à avant le traitement	-	8,35 (1,95)	15,27 (2,76)	19,94 (2,98)	24,87 (2,55)	29,59 (3,17)	34,80 (4,53)

7.1.3.2 Etude NordiNet IOS (GH LIQUID-3676)

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, internationale, **descriptive**, réalisée avril 2006 et décembre 2016 dans 23 pays (dont la France), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NORDITROPINE (somatotrope) chez les enfants et adultes traités pour une indication diagnostique dans le retard de croissance en conditions réelles d'utilisation.

Parmi les critères d'évaluation de l'efficacité pour la population pédiatrique : taille en SDS ; proportion de patients avec une taille > -2 SDS ; taille adulte. Les analyses ont été effectuées séparément par indication. Les populations d'analyse étaient :

- Population de tolérance : patients naïfs ou non de traitement par hormone de croissance ayant des données disponibles sur l'exposition (au moins une prescription) et la date de naissance.
- Population d'efficacité : patients naïfs de traitement par hormone de croissance inclus dans la population de tolérance et ayant un diagnostic établi de la maladie¹⁶ et des données disponibles sur la taille, l'âge, la posologie à l'inclusion.

► Résultats dans le syndrome de Noonan

Parmi les 17 995 enfants inclus dans l'étude, 156 avaient un syndrome de Noonan (dont 34 français) : 154 ont été inclus dans la population de tolérance et 106 dans la population d'efficacité. Le suivi moyen de cette étude a été de 10 ans.

Caractéristiques des patients (population d'efficacité)

La majorité des enfants étaient des garçons (72%). L'âge moyen était de $8,9 \pm 3,8$ ans. La taille moyenne était de $-2,83 \pm 1,13$ SDS. A l'inclusion, 18% des patients avaient une taille > -2SDS. Le taux d'IGF-1 moyen à l'inclusion était de $-1,49 \pm 1,15$ SDS, et 68% des patients avait un taux compris dans la plage normale (-2 à +2 SDS).

La dose moyenne initiale a été de 0,037 mg/kg/jour et la dose moyenne pendant la période de suivi a été de 0,040 mg/kg/jour. A noter que la dose moyenne a été inférieure à la dose maximale recommandée par l'AMM (0,066 mg/kg/jour). La durée médiane du traitement a été de 2,75 ans.

Critères d'évaluation de l'efficacité (population d'efficacité, analyses descriptives)

Le gain moyen de taille par rapport aux valeurs basales a été compris entre +0,51 et +1,18 SDS entre la 1^{ère} et 5^{ème} année de suivi. Les résultats au-delà de la 5^{ème} année de suivi ne seront pas détaillés en raison du faible nombre de données disponibles (< 20 patients).

Durant les 5 premières années, le pourcentage de patients ayant eu une taille > -2 SDS a varié entre 46% (n=32) après un an et 67,5% (n=27) après 3 ans.

La taille adulte a été atteinte par 14 patients, avec une taille moyenne de -1,90 SDS soit un gain de +1,43 SDS par rapport à la taille en début de traitement. Onze de ces patients ont débuté le traitement à un âge plus avancé¹⁷.

¹⁶ Déficience en hormone de croissance, petit pour l'âge gestationnel, syndrome de Turner, syndrome de Noonan, syndrome de Prader-Willi, maladie rénale chronique ou petite taille idiopathique.

¹⁷ Age > 10 ans pour les filles âgées et >11 ans pour les garçons.

Tableau 4. Etude NordiNet IOS – Evolution de la taille au cours du suivi (population d'efficacité)

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Taille en SDS						
N	106	70	56	40	37	25
Moyenne (EC)	-2,83 (1,13)	-2,31 (1,27)	-2,08 (1,35)	-1,87 (1,42)	-2,00 (1,00)	-1,89 (0,90)
Variation moyenne (EC) par rapport à avant le traitement	-	0,51 (0,38)	0,83 (0,64)	1,01 (0,69)	1,07 (0,70)	1,18 (0,82)
Distribution des patients en SDS, n (%)						
< - 2 SDS	87 (82,1)	38 (54,3)	24 (42,9)	13 (32,5)	14 (37,8)	9 (36,0)
Normalisation (-2 à +2 SDS)	18 (17)	31 (44,3)	31 (55,4)	26 (65,0)	23 (62,2)	16 (64,0)
> 2 SDS	1 (0,9)	1 (1,4)	1 (1,8)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques et observationnelles

7.3.1.1 Etude de phase III GHLIQUID-4020

Au total, 98% des patients inclus dans la population de tolérance ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude, avec une proportion légèrement plus élevée dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée (91%). La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 7,7% ;

Les EI les plus fréquents ($\geq 25\%$ des patients) ont été : infections générales (nasopharyngites, grippe, infection des voies aériennes supérieures, otite moyenne), inflammation des voies respiratoires, fièvre. A noter que les gastro-entérites, l'eczéma et les bronchites ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour que dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour. A l'inverse, la grippe, les céphalées, les sinusites, la toux, la diarrhée et l'urticaire ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour.

Près de 37% des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur, avec une proportion plus élevée dans le groupe traité à la dose de 0,066 mg/kg/j. Seule l'hyperinsulinémie a été rapporté chez au moins 2 patients. Un de ces EI (scoliose) a conduit au retrait d'un des patients du groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine.

Un total de 19 patients (37%) a eu un EI grave. Les EI grave ayant été rapporté chez au moins deux patients de l'étude ont été : craniosténose, pneumonie mycoplasme, caries dentaires. Seul un de ces EIG a été jugé comme lié au traitement (polymyosite) et a conduit à l'arrêt du traitement d'un patient traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine.

Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

Tableau 5. Etude GHLIQUID-4020 – Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable, n (%)	Somatropine 0,033 mg/kg/jour N=25	Somatropine 0,066 mg/kg/jour N=26
EI	24 (96,0%)	26 (100,0%)
EI lié au traitement	8 (32,0%)	11 (42,3%)
EI grave	9 (36,0%)	10 (38,5%)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	0 (0,0%)	2 (7,7%)
Décès	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Taux d'IGF-1

Une augmentation des taux moyen d'IGF-1 a été observée durant les 4 premières de semaines de traitement : il est passé de 69,9 ng/ml à l'inclusion à 133,0 ng/ml dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour et à 217,6 ng/ml dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour. Au cours des 4 ans de traitement, les taux moyens d'IGF-1 ont été dans les valeurs normales (entre -2 et +2SDS). A noter qu'un patient du groupe traité par 0,033 mg/kg/jour et 4 patients du groupe traité par 0,066 mg/kg/j ont rapporté des taux d'IGF-1 >2SD.

Age osseux et rapport âge osseux/âge chronologique

Après 4 ans de traitement, l'âge moyen osseux a été de 9,12 ans dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour (soit un gain de 3,90 ans par rapport à l'inclusion), et de 9,89 ans dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour (soit un gain de 4,67 ans par rapport à l'inclusion).

Le rapport âge osseux/âge chronologique a été de 0,88 dans le groupe traité par 0,033 mg/kg/jour et de 0,96 dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour après 4 ans de traitement, soit un gain respectif de 0,06 et de 0,14.

Evénements d'intérêt particulier

Erreurs médicamenteuses

Aucune erreur médicamenteuse n'a été rapportée durant l'étude.

Hyperglycémie et survenue d'un diabète :

Deux enfants (3,9%) traités par 0,066 mg/kg/jour de somatropine ont rapporté une insulino-résistance suspectée ou une intolérance au glucose, tous deux considérés comme liés au traitement et non graves.

Troubles cardiovasculaires

Quatre enfants (7,8%) ont rapporté un trouble cardiaque : 1 patient du groupe traité par 0,033 mg/kg/j (tachycardie) et 3 du groupe traité par 0,066 mg/kg/j (syndrome de Wolff-Parkinson-White, fibrillation atriale, extrasystoles ventriculaires). Aucun n'a été grave. Les 4 enfants avaient des troubles cardiaques congénitaux à l'inclusion.

Convulsion :

Deux enfants (3,9%) ont rapporté des convulsions fébriles ; pour un patient l'événement a été grave et considéré comme non lié au traitement.

Tumeur maligne, troubles vasculaires du système nerveux central, hyperthyroïdie, syndrome néphrotique :

Aucun événement indésirable de ce type n'a été rapporté durant l'étude.

7.3.1.2 Etude de suivi GHNOO-1658

Sur les 24 patients inclus dans la population ITT étendue (patients randomisés et non randomisés), la totalité a rapporté au moins un EI au cours de l'étude de suivi. Les EI ont été majoritairement d'intensité légère à modérée (98%).

Les EI ayant été rapporté au moins deux fois ont été l'infection des voies respiratoires supérieures (28 événements), la gastro-entérite (4 événements), l'oreille (3 événements) et la grippe (3 événements). Six patients (25%) ont eu un EI considéré comme lié au traitement ; seules les céphalées ont été rapportées chez plus d'un patient.

Onze patients (46%) ont signalé un EI grave, dont un considéré comme lié au traitement (développement osseux anormal). Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Un patient a rapporté un taux d'IGF-1 anormal (> 2 SDS) et deux un ECG cliniquement anormal au cours de l'étude de suivi.

7.3.1.3 Données issues des études observationnelles

► Etude GHLIQUID-4020

Au total, 11/258 patients (4%) atteints du syndrome de Noonan ont signalé au moins un EI durant la période de suivi. Les EI rapportés au moins deux fois ont été : extravasation du site d'injection, arthralgie, spasmes musculaires, myalgie et céphalées.

Seul un patient a rapporté un EI grave ; il s'agissait d'un cas de néoplasme cérébral et de métastases à la colonne vertébrale rapportés 2,5 ans après le début du traitement.

► Etude NordiNet IOS (GHLIQID-3676)

Au total, 3/154 patients (2%) atteints du syndrome de Noonan ont signalé au moins un EI durant la période de suivi : céphalée et usage hors-AMM. Trois patients ont rapporté un EI grave ; il s'agissait de épus à cellules géantes, condition aggravée, épilepsie, scoliose, tumeur glioneuronale, chirurgie de fusion vertébrale. Aucun décès n'a été rapporté parmi les patients atteints d'un syndrome de Noonan.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes suivis dans le cadre du PGR européen de NORDITROPINE (version de mars 2019) et spécifiques à l'indication dans le syndrome de Noonan sont :

Risques importants potentiels	- Tumeurs (nouvelle/récidive/seconde tumeur) - Hémorragie intracrânienne et anévrisme intracrânien - Maladies cardiovasculaires
--------------------------------------	---

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les cinq derniers PSUR disponibles, couvrant la période du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2019. Les spécialités NORDITROPINE (somatotropine) sont autorisées dans la population pédiatrique depuis avril 1988 au Danemark et mars 1999 en Europe. NORDITROPINE est à ce jour autorisée dans 107 pays et commercialisée dans 96 pays. L'exposition cumulée depuis la commercialisation de NORDITROPINE, toutes indications confondues, a été estimée entre 1 868 880 patients-année. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant cette période. Certains événements ont fait l'objet d'une analyse ou d'un suivi spécifique à la demande des autorités sanitaires : convulsions, réactions d'hypersensibilité, erreur médicamenteuse causée par l'incompatibilité de cartouche entre NORDIPEN/NORDITROPIN SIMPLEXX, insuffisances surrénales, AVC, utilisation hors-AMM de NORDITROPINE dans la puberté précoce, pancréatite, gynécomastie. Aucune mesure supplémentaire de sécurité n'a été mise en place pour ces événements, excepté pour l'insuffisance surrénalienne aiguë qui a fait l'objet de modification du RCP de NORDITROPINE (somatotropine).

7.3.4 Données issues du RCP

Outre les modifications relatives à l'extension d'indication pédiatrique dans le syndrome de Noonan, des modifications du RCP ont été effectuées depuis le dernier avis de la Commission¹⁸, et ont notamment concerné la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », par l'ajout :

- de précisions sur l'augmentation du risque de tumeurs secondaires chez les patients traités par hormone de croissance et ayant eu un cancer pendant l'enfance.
- du risque de scoliose plus fréquente dans certains groupes de patients traités par somatotropine comme ceux ayant un syndrome de Turner et un syndrome de Noonan ;
- du risque d'insuffisance surrénalienne aiguë lors de l'initiation du traitement par la somatotropine.
- du risque d'interaction lors de son utilisation avec un traitement oestrogénique oral.
- du risque d'épiphysiolysse de la tête fémorale chez les patients ayant des troubles endocriniens.

¹⁸ Avis de la Commission de la Transparence relatif au renouvellement d'inscription du 02/12/2015.

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de NORDITROPINE (somatropine) dans le traitement du retard de croissance chez les enfants atteints du syndrome de Noonan repose sur 4 études :

- une étude clinique de phase III (GHLIQUID-4020), randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée au Japon sur une durée totale de 4 ans qui a comparé 2 posologies de somatropine ;
- une étude de suivi (GHNOO-1658) jusqu'à la taille finale, réalisée en Suède, avec une visite de suivi et une collecte rétrospective de données d'enfants inclus dans l'étude clinique S/GHD/004/NOO¹⁹ ou d'enfants ayant suivi le protocole sans randomisation ;
- deux études observationnelles descriptives (ANSWER et NordiNet IOS).

► Efficacité

L'étude clinique GHLIQUID-4020 a randomisé 51 enfants japonais prépubères atteints d'un retard de croissance lié au syndrome de Noonan, cliniquement diagnostiqué par le score de van der Burgt, pour recevoir une dose quotidienne de NORDITROPINE (0,033 mg/kg/jour ou 0,066 mg/kg/jour) pendant une durée totale de 4 ans (phase pivot de 2 ans + phase extension de 2 ans). La totalité des enfants ont terminé la phase pivot et 48 la phase d'extension. L'âge moyen à l'inclusion était de 6,31 ans et la taille moyenne de 98,94 cm (-3,25 SDS).

Après 2 ans de traitement, l'augmentation moyenne de la taille selon la courbe de croissance de référence japonaise a été significativement plus élevée dans le groupe traité par 0,066 mg/kg/jour de somatropine par rapport au groupe traité par 0,033 mg/kg/jour de somatropine (critère de jugement principal) : +1,47 SDS contre +0,84 SDS, soit une différence moyenne de 0,63 SDS (IC95% [0,38 ; 0,88] ; $p < 0,0001$). Environ 36% des enfants traités à 0,033 mg/kg/jour et 58% des enfants traités à 0,066 mg/kg/jour ont eu une taille > -2 SDS.

Après 4 ans de traitement, la taille moyenne a été de -2,39 SDS dans le groupe traité à 0,033 mg/kg/jour et de -1,40 SDS dans le groupe traité à 0,066 mg/kg/jour, soit un gain moyen respectif de +0,85 SDS et +1,84 SDS (soit 5 à 10 cm). Une normalisation de la taille (> -2 SDS) a été observée chez respectivement 32% et 77% des enfants traités.

La vitesse moyenne de croissance au cours des 4 ans de l'étude est restée supérieure à celle avant traitement, avec un gain compris entre +0,9 et +3,14 cm/an dans le groupe traité à 0,033 mg/kg/jour et entre +1,03 et +4,82 cm/an dans le groupe traité à 0,066 mg/kg/jour (critère secondaire exploratoire).

L'étude de suivi GHNOO-1658 a évalué l'efficacité de NORDITROPINE sur la taille finale chez 18 enfants prépubères initialement inclus dans l'étude S/GHD/004/NOO pour un retard de croissance lié au syndrome de Noonan et ayant une visite de suivi à l'âge adulte.

Les patients ont été randomisés dans l'étude S/GHD/004/NOO pour recevoir de la somatropine à une dose de 0,033 mg/kg/jour ou 0,066 mg/kg/jour pendant 2 ans, et pouvaient poursuivre le traitement à la discrétion de l'investigateur jusqu'à atteinte de la taille adulte. Au cours du suivi, plusieurs patients ont eu des changements posologiques (passage d'une faible dose à une forte dose ou inversement) en fonction de la réponse au traitement. Ainsi, les résultats de cette étude seront présentés toutes doses confondues, excepté pour les résultats durant les deux premières pendant lesquelles les doses ont été randomisées. L'âge moyen à l'inclusion était de 8,2 ans et la taille moyenne de 113 cm (-3 SDS).

Après une durée moyenne de 8 ans de traitement, la taille finale a été de -1,5 SDS selon la courbe de référence nationale, soit un gain moyen de 1,5 SDS par rapport aux valeurs basales (IC95% [1,1 ; 1,9] ; $p < 0,001$) (critère de jugement principal). Environ 67% des enfants traités ont eu une taille normalisée (> -2 SDS).

Le gain moyen de vitesse de croissance (critère secondaire exploratoire) a été de 4,4 cm/an après un an et de 2,2 cm/an après deux ans. Le gain moyen de vitesse de croissance a progressivement diminué après la 1^{ère} année de traitement, et est devenu négatif à partir de la 8^{ème} année.

¹⁹ Etude de phase IIIb, suédoise, prospective, randomisée, en ouvert, d'une durée de 2 ans, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux doses de NORDITROPINE (0,033 ou 0,066 mg/kg/jour) chez des enfants prépubères naïfs de traitement et atteints d'un retard de croissance lié au syndrome de Noonan. Cette étude était poursuivie d'une phase d'extension jusqu'à la taille adulte.

Les deux études observationnelles ont évalué l'efficacité et la tolérance de NORDITROPINE chez des enfants et adultes traités pour une indication diagnostique dans le retard de croissance en conditions réelles d'utilisation. L'efficacité a été évaluée chez des enfants naïfs de traitement par hormone de croissance avec un diagnostic établi de syndrome de Noonan et des données disponibles sur la taille, l'âge, la posologie à l'inclusion. Seuls les résultats relatifs à la population pédiatrique atteinte du syndrome de Noonan (indication de l'AMM) seront décrits. En raison de leur faible niveau de preuve, les résultats sont à considérer avec précaution.

L'étude américaine ANSWER a été menée chez 160 enfants atteints d'un syndrome de Noonan, ayant un âge moyen de 9,61 ans et une taille moyenne de 117,7 cm (-2,54 SDS).

Le gain moyen de taille par rapport aux valeurs basales a été compris entre +0,45 et +1,51 SDS entre la 1^{ère} et 6^{ème} année de suivi. Le pourcentage de patients ayant eu une taille > -2 SDS a varié entre 46,7% après un an et 77,4% après 5 ans. Les résultats au-delà de la 6^{ème} année de suivi ne seront pas détaillés en raison du faible nombre de données disponibles (< 20 patients).

L'étude internationale NordiNet IOS a été menée chez 106 enfants atteints d'un syndrome de Noonan, ayant un âge moyen de 8,9 ans et une taille moyenne de -2,83 SDS. Le gain moyen de taille par rapport aux valeurs basales a été compris entre +0,51 et +1,18 SDS entre la 1^{ère} et 5^{ème} année de suivi. Le pourcentage de patients ayant eu une taille > -2 SDS a varié entre 46% après un an et 67,5% après 3 ans. Les résultats au-delà de la 5^{ème} année de suivi ne seront pas détaillés en raison du faible nombre de données disponibles (< 20 patients).

Il est à souligner que :

- 28% des patients inclus dans l'étude ANSWER et 18% dans l'étude NordiNet IOS avaient déjà une taille normalisée à l'inclusion (> -2 SDS).
- les doses moyennes utilisées dans ces deux études (respectivement 0,048 et 0,040 mg/kg/jour) ont été inférieures à la dose maximale recommandée par l'AMM (0,066 mg/kg/jour).
- seul un faible nombre de patients a atteint la taille adulte (respectivement 10/160 et 14/106 patients).

► Tolérance

Le profil de tolérance a été globalement similaire à celui déjà connu de la somatropine.

La quasi-totalité des patients de l'étude GHLIQUID-4020 (n=50/51) et la totalité des patients de l'étude GHNOO-1658 (n=24) ont rapporté au moins un événement indésirable au cours du suivi. Les événements indésirables les plus fréquents dans ces études ont été des infections des voies aériennes supérieures, une otite et une fièvre. Près de 38% à 46% ont eu un événement grave, et 8% des patients de l'étude GHLIQUID-4020 ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Aucun patient n'est décédé au cours de ces deux études.

Dans le cadre spécifique du syndrome de Noonan, l'utilisation du traitement par hormone de croissance pourrait avoir des conséquences potentielles sur la cardiomyopathie, le risque tumoral et l'intolérance au glucose/diabète. Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée de tolérance permettant de caractériser ces risques à long terme sur un nombre suffisant d'enfants traités par hormone de croissance pour un retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

► Discussion

L'efficacité de NORDITROPINE (somatropine) en termes d'amélioration de la croissance a été démontrée à moyen terme (4 ans) chez des enfants atteints du syndrome de Noonan dans une étude de phase III japonaise de comparaison de 2 doses de somatropine (GHLIQUID-4020), et suggérée dans une étude de suivi suédoise (GHNOO-1658) et deux études observationnelles.

Une efficacité dose-dépendante de la somatropine a été observée dans l'étude GHLIQUID-4020. L'amélioration de la taille a été plus importante avec une dose de 0,066 mg/kg/jour qu'avec une dose de 0,033 mg/kg/jour. La taille moyenne des patients traités par 0,033 mg/kg/jour de somatropine est restée inférieure à la plage normale après 2 et 4 ans de traitement (-2,41 et -2,39 SDS). Elle a été dans la plage cible pour la dose de 0,066 mg/kg/jour. En outre, 32% des patients traités par 0,033 mg/kg/jour ont eu une normalisation de la taille (> -2 SDS) contre 77% des traités par 0,066 mg/kg/jour après 4 ans de traitement.

Il existe cependant des incertitudes sur :

- L'efficacité de NORDITROPINE (somatropine) sur la taille adulte. En effet, les données sur la taille adulte rapportées dans l'étude de suivi GHNOO-1658 sont peu robustes, compte tenu du faible nombre de patients inclus et de l'utilisation de plusieurs dosages de somatropine sans distinction dans les analyses statistiques (changement de posologie en cours d'étude à la discrétion de l'investigateur). De plus, aucune mesure de la taille adulte n'a été réalisée dans l'étude de phase III GHLIQUID-4020, et seul un faible nombre de patient a atteint la taille adulte dans les études observationnelles (études considérées en outre de plus faible niveau de preuve).
- La tolérance à long terme de la somatropine chez les enfants traités pour un syndrome de Noonan, notamment sur le risque tumoral, l'équilibre glycémique et le risque cardiovasculaire (cardiomyopathies).

De plus, il est regrettable qu'aucune évaluation de la qualité de vie n'ait été prévue dans les études fournies, critère clinique jugé pertinent dans cette maladie.

Ainsi, un suivi à plus long terme, au titre d'un registre demandé par la Commission (cf. « Recommandations de la Commission »), est indispensable pour lever les incertitudes sur l'efficacité de NORDITROPINE (somatropine) sur la taille adulte et sur sa tolérance.

Par ailleurs, il est regrettable que le diagnostic du syndrome de Noonan ait été principalement clinique dans les études ; 70% des enfants inclus dans le l'étude de phase III GHLIQUID-4020 avait un dépistage génétique à l'inclusion.

Sur la base des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré faute de donnée.

En conséquence, NORDITROPINE (somatropine) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan est symptomatique et multidisciplinaire. Elle vise à diagnostiquer précocement et prendre en charge les différentes anomalies et complications médicales associées : cardiopathies et arythmies, dénutrition et retard de croissance, anomalies neurosensorielles et difficultés cognitives, anomalies orthopédiques, etc. Une éducation thérapeutique et un suivi médical spécialisé est indispensable chez ces patients.

L'objectif du traitement du retard de croissance est d'une part de normaliser la taille pendant l'enfance, et d'autre part de normaliser la taille à l'âge adulte. Un traitement par hormone de croissance peut être envisagé en l'absence de déficit hormonal pour favoriser la croissance à court et à long terme^{6,8}.

Il existe à ce jour plusieurs spécialités à base de somatropine : GENOTONORM, NUTROPINAQ, OMNITROPE, UMATROPE, SAIZEN, NORDITROPINE et ZOMACTON ; mais seule NORDITROPINE dispose d'une AMM dans le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Un suivi régulier de l'évolution de la croissance et du squelette doit être effectué tous les six mois pendant la phase de croissance.

Place de NORDITROPINE (somatropine) dans la stratégie thérapeutique :

NORDITROPINE (somatropine) est un traitement de première intention qui doit être réservé aux enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS selon les courbes de la population générale. Il est le seul médicament à base de somatropine à avoir l'AMM en France dans cette indication.

Chez ces patients, la Commission recommande d'instaurer le traitement par NORDITROPINE :

- après résolution des troubles alimentaires associées ou non à une insuffisance pondérale, dans un contexte où ces troubles sont communs avant l'âge de 2 ans et que les données cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la somatropine portent sur des enfants prépubères âgés d'au moins 3 ans ;
- après avoir établi un diagnostic génétique, permettant d'optimiser la prise en charge du syndrome de Noonan ;
- à la plus faible dose du RCP soit à 0,033 mg/kg/jour. La posologie doit être adaptée à chaque patient et pourra être ajustée tous les 6 mois selon la réponse clinique (vitesse de croissance et taille) et la tolérance au traitement, par une surveillance des taux d'IGF-1.

Par ailleurs, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie et les risques associés à l'administration de ce médicament, la Commission recommande que la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie.

Conformément à son RCP, le traitement par NORDITROPINE (somatropine) doit être interrompu au moment de la fermeture épiphysaire.

La Commission rappelle que les effets à long terme de la somatropine ne sont pas connus (recul maximal de 4 ans de traitement dans une étude clinique, peu de données sur la taille adulte).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Le retard de croissance lié à un syndrome de Noonan est une maladie grave, évoluant vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► NORDITROPINE (somatropine) entre dans le cadre d'un traitement curatif du retard de croissance, intégré à une prise en charge globale du syndrome de Noonan.

► L'efficacité de NORDITROPINE (somatropine) en termes d'amélioration de la croissance a été démontrée à moyen terme chez les enfants atteints du syndrome de Noonan dans une étude contrôlée randomisée (GHLIQUID-4020), et suggérée dans une étude de suivi (GHNOO-1658) et deux études observationnelles.

Cependant, faute de données cliniques robustes, il existe des incertitudes sur l'efficacité de NORDITROPINE (somatropine) sur la taille adulte et sur sa tolérance au long cours (notamment sur le risque tumoral, l'équilibre glycémique et le risque cardiovasculaire). De plus, aucune donnée n'est à ce jour disponible sur la qualité de vie des patients, critère jugé pertinent dans cette maladie.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables de NORDITROPINE (somatropine) dans cette indication est important à moyen terme, et mal établi à long terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques correspondant aux autres spécialités à base de somatropine pouvant être utilisées hors AMM (cf. chapitre 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► NORDITROPINE (somatropine) est un traitement de première intention qui doit être réservé aux enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS selon les courbes de la population générale.

Il est le seul médicament à base de somatropine à avoir l'AMM en France dans cette indication.

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, impactant notamment la qualité de vie des patients,
 - de sa faible incidence (1/1000 à 1/2500 naissances),
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de donnée clinique de morbi-mortalité ou de qualité de vie,
 - de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de son efficacité démontrée sur l'amélioration de la taille à moyen terme chez les enfants traités mais de l'absence de données sur son efficacité et sa tolérance à plus long terme,
- les spécialités NORDITROPINE (somatropine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORDITROPINE (somatropine) est important uniquement chez les enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée de NORDITROPINE (somatropine) sur la croissance à moyen terme (4 ans) avec une quantité d'effet comprise entre +0,85 et +1,84 SDS (soit 5 à 10 cm) chez les enfants traités pour un syndrome de Noonan dans une étude de phase III de comparaison de 2 doses de somatropine (GHLIQUID-4020),
- et malgré :
 - des incertitudes sur l'efficacité de NORDITROPINE sur la taille adulte et sur sa tolérance à long terme (notamment sur le risque tumoral, de maladies cardiovasculaires et d'intolérance au glucose) dans cette indication et,
 - l'absence de donnée sur la qualité de vie, critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie,

la Commission considère que les spécialités NORDITROPINE (somatropine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

09.3 Population cible

La population cible de NORDITROPINE (somatropine) correspond aux enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.

D'après la littérature, l'incidence du syndrome de Noonan est de l'ordre de 1/2000 naissances⁴, et la proportion d'enfants ayant une taille < -2 SDS est estimé entre 50 et 70%^{9,20}.

La population pédiatrique (<18 ans) en France au 1^{er} janvier 2020 est de 14 421 749 patients²¹.

La population ayant un retard de croissance lié à un syndrome de Noonan est estimée entre 3605 et 5257 patients. Cependant, 37 à 45% de ces patients ayant un déficit en hormone de croissance **Erreur ! Signet non défini..** Ils sont donc déjà pris en charge par une hormone de croissance dans l'indication de l'AMM.

²⁰ Chacko, Elizabeth M.; Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. Rapaport, Robert, 2011

²¹ Données INSERM disponibles au 1^{er} janvier 2020.

Ainsi, la population cible des enfants avec un retard de croissance lié au syndrome de Noonan sans déficit en hormone de croissance est comprise entre 1983 et 3180 patients.

La population cible de NORDITROPINE (somatropine) dans cette indication est estimée à un maximum de 3000 enfants par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité conserve le statut de médicament d'exception. Elle rappelle de ce fait l'importance du respect des préconisations de la fiche d'information thérapeutique (FIT) pour la prescription de NORDITROPINE (somatropine) dans toutes ses indications.

Elle recommande que :

- la prescription de NORDITROPINE (somatropine) soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétence de cette maladie, en raison de la complexité de la prise en charge cette maladie et des risques associés à l'administration de ce médicament et,
- qu'une confirmation génétique du diagnostic du syndrome de Noonan soit effectuée avant l'instauration de traitement par hormone de croissance afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, la Commission souhaite la mise en place d'un registre des enfants traités précocement par NORDITROPINE (somatropine) pour un syndrome de Noonan en France et poursuivis jusqu'à l'âge adulte.

L'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités et de la maladie (mutation génétique),
- les modalités de traitement (dose, durée de traitement, critère d'arrêt ou de poursuite de traitement),
- l'évolution clinique des patients (notamment taille définitive et qualité de vie),
- la tolérance (notamment sur le risque tumoral, de cardiopathies, d'intolérance au glucose/diabète).

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration avec les centres de référence et de compétence.

La Commission souhaite obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament ou de demander des données complémentaires à plus long terme.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 septembre 2020 Date d'adoption : 7 octobre 2020
Parties prenantes	Oui (Association GRANDIR)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>NORDITROPINE FLEXPPO 5 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 795 4 3) <u>NORDITROPINE FLEXPPO 10 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 795 6 7) <u>NORDITROPINE FLEXPPO 15 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 795 8 1) <u>NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 cartouche 1,5 ml (CIP : 34009 353 086 2 7) <u>NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 cartouche 1,5 ml (CIP : 34009 353 089 1 7) <u>NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 cartouche 1,5 ml (CIP : 34009 353 093 9 6) <u>NORDITROPINE NORDIFLEX 5 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 363 967 1 5) <u>NORDITROPINE NORDIFLEX 10 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 363 968 8 3) <u>NORDITROPINE NORDIFLEX 15 mg/1,5 ml, solution injectable</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 363 969 4 4)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : - NORDITROPINE FLEXPPO : 30/04/2019 - NORDITROPINE SIMPLEXX : 19/01/2000 - NORDITROPINE NORDIFLEX : 18/08/2004 Extension d'indication dans le retard de croissance lié au syndrome de Noonan : 31/01/2020 NORDITROPINE fait l'objet d'un PGR européen (cf. Chapitre 08.3.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques Médicament d'exception
Code ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'antéhypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine