

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

UMATROPE 6 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 342 158 7 2)

UMATROPE 12 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 342 159 3 3)

UMATROPE 24 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 342 160 1 5)

Laboratoire LILLY FRANCE SAS

DCI	Somatropine
Code ATC (2013)	H01AC01 (Hormones de l'anté-hypophyse et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du SMR suite à la saisine de la DGS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale Dépôt de résultats des études post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Chez l'enfant: • Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène. • Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique. • Traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique. • Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOrmeoboX-Containing gene) confirmé par un test ADN. • Umatrope est aussi indiqué dans le retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 SDS et taille des parents ajustée < - 1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Chez l'adulte: UMATROPE est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

	Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (<-2SDS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	21/11/1995 (procédure de reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Pays-Bas) ; Trois rectificatifs du RCP sont survenus depuis le dernier renouvellement d'inscription (Annexe 1). Cinq révisions ont été apportées au PGR depuis la date initiale (29 mai 2008). La 5 ^{ème} révision a été approuvée le 19 décembre 2012. Le but de cette dernière révision était d'introduire un nouveau risque : la progression de la scoliose chez les enfants traités.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. Médicament d'exception
Classification ATC	2014 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

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/02/2010.

Le 7 décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités à base de somatotropine (hormone de croissance recombinante humaine, rh-GH) indiquées chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance (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 intitulé « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire »¹.

Par la suite, le 3 octobre 2012, à l'occasion du renouvellement de l'inscription de l'ensemble des hormones de croissance, la Commission a donné son avis dans les autres indications du déficit en GH chez l'adulte et chez l'enfant et a par ailleurs confirmé l'évaluation de décembre 2011 concernant les indications chez l'enfant non déficitaire.

Au total, dans ses avis du 7 décembre 2011 et du 3 octobre 2012, la Commission de la transparence s'est prononcé sur le SMR d'UMATROPE de la façon suivante :

- important chez les enfants ayant un déficit en GH ;
- modéré chez les adultes ayant un déficit en GH;
- important dans le retard de croissance lié à un syndrome de Turner;
- important dans l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère;

¹ HAS [Internet]. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire, évaluation du service rendu à la collectivité. [Publié en Décembre 2011. Consulté en Janvier 2015] Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1173766/fr/lhormone-de-croissance-chez-lenfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite

- faible dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Dans cette population, le remboursement n'est recommandé que pour les enfants avec une taille pour l'âge chronologique inférieure ou égale à - 3 DS et inférieure à - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents;
- modéré dans le retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.

A la suite des évaluations d'UMATROPE dans l'indication chez le sujet adulte (Avis du 31 mai 2000), dans l'indication dans le retard de croissance chez l'enfant SGA (Avis du 4 juillet 2007) et dans l'indication dans le retard de croissance associé à un déficit en gène SHOX (Avis du 16 juillet 2008), la Commission a demandé au laboratoire Lilly France de mettre en place 3 études post-inscription dont les rapports finaux ont été déposés avec ce dossier.

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS pour réévaluer le SMR des hormones de croissance à la lumière des nouvelles données de tolérance² publiées en août 2014 par une équipe française et évoquant un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans une cohorte d'adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans l'enfance.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'enfant:

- Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.
- Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.
- Traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.
- Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN.
- Umatrope est aussi indiqué dans le retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 SDS et taille des parents ajustée < - 1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Chez l'adulte:

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (<-2SDS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies »

²Poidvin A. *et al.* Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83:780-86

03.2 Posologie

« Umatrope doit être administré par voie sous-cutanée après reconstitution.

Le schéma posologique et d'administration doit être personnalisé pour chaque patient; cependant, pour:

Les enfants atteints d'un déficit somatotrope:

La posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée, soit environ 0,7 à 1,0 mg/m² par jour.

Les adultes atteints d'un déficit somatotrope:

La posologie recommandée à l'initiation du traitement est de 0,15 à 0,30 mg/jour. Une dose de départ plus faible peut être préférable chez les patients âgés et /ou obèses.

La dose doit être augmentée progressivement suivant les besoins du patient, en fonction de la réponse clinique et du taux sérique d'IGF-I. La dose journalière ne doit généralement pas dépasser 1 mg. La concentration en IGF-I doit être maintenue à des valeurs ne dépassant pas la limite normale supérieure en fonction de l'âge.

La dose minimale efficace devra être utilisée; les besoins peuvent diminuer avec l'âge.

La dose de somatropine devra être réduite en cas d'œdème persistant ou de paresthésies sévères, pour éviter un syndrome du canal carpien (voir rubrique 4.8 du RCP).

Les patientes atteintes du syndrome de Turner:

La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour, administrée en injection sous cutanée de préférence le soir, soit environ 1,4 mg/m² par jour.

Les enfants pré-pubères atteints d'insuffisance rénale chronique:

La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour administrée en injection sous-cutanée.

Les enfants présentant un déficit du gène SHOX:

La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, en injection sous-cutanée.

Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel:

La posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée (soit 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à +1,0 SDS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats finaux des trois études post-inscription demandés par la Commission de la transparence.

Par ailleurs, un total de 8 études^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} issues d'une recherche systématique des bases de données Medline et Embase depuis novembre 2009 ont été déposées par le laboratoire. Seuls les résultats des études de Blum et al. et Attanasio et al. seront discutés dans la présente évaluation. En effet, les autres études avaient pour but d'étudier la tolérance de la somatropine à partir des données des études internationales: *The Global Hypopituitary Control and Complications Study* (HypoCCS) ou *The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study* (GeNeSIS) mais n'ont finalement pas mis en évidence les risques étudiés. Ils ne modifient donc pas l'appréciation de la tolérance de ces spécialités.

04.1 Efficacité

4.1.1 Efficacité chez l'adulte

4.1.1.1 Observatoire des adultes traités par UMATROPE

La Commission de la Transparence dans son avis du 31 mai 2000 a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte traité par UMATROPE soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'observatoire national des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Le laboratoire Lilly a ainsi mis en place un observatoire des adultes traités par UMATROPE avec un cahier de recueil de données développé en commun avec les autres laboratoires commercialisant les spécialités à base de rh-GH. Dans le cas d'UMATROPE, le recueil de données a été réalisé dans le cadre de l'étude internationale HypoCCS.

HypoCCS est une étude de cohorte multicentrique, prospective, de suivi des adultes atteints d'un déficit somatotrope, qu'ils soient traités ou non par UMATROPE, en conditions réelles d'utilisation.

3 Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, Deal C, Drop SL, Rappold G, Cutler GB Jr. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug; 98: 1383-92

4 Mo D, Hardin DS, Erfurth EM, Melmed S. Adult mortality or morbidity is not increased in childhood-onset growth hormone deficient patients who received pediatric GH treatment: an analysis of Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). *Pituitary* 2013 Oct 12

5 Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB Jr, Battelino T, Blum WF; GeNeSIS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun; 96: 1025-34.

6 Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Cutler GB Jr, Chipman JJ, Melmed S; International HypoCCS Advisory Board. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar; 98: 980-8

7 Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Green DM, Li JJ, Jung H, Erfurth EM, Robison LL; HypoCCS International Advisory Board. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from HypoCCS. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug; 165: 217-23

8 Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR; HypoCCS International Advisory Board. 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: 2255-61

9 Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, Zimmermann AG, Chanson P; International Hypopituitary Control Complications Study Advisory Board. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary GHD patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan; 95: 74-81

10 Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR; International HypoCCS Advisory Board. Occurrence of impaired fasting glucose in GHD adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jan; 72:59-69

Méthodologie

Schéma

Il s'agit d'une étude de cohorte non comparative prospective multicentrique et en conditions réelles d'utilisation (notamment en ce qui concerne le rythme des consultations et la prise en charge thérapeutique).

Objectifs.

Le but de cet observatoire a été de fournir un recueil de données, systématique et national pour l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments et la Commission de la Transparence.

Les objectifs de ce suivi ont été de :

- caractériser les patients traités ;
- décrire le traitement mis en place ;
- relever les événements intercurrents survenant au cours de ce traitement.

Critères de sélection

Tous les patients adultes avec déficit somatotrope, de sexe masculin ou féminin, traités antérieurement par UMATROPE ou chez qui un traitement par UMATROPE avait été instauré, ont été sollicités pour participer à l'Observatoire.

Calendrier de l'étude

Les inclusions ont débuté en mars 2003 et ont fini en mai 2008.

Le Laboratoire Lilly a pris la décision d'arrêter l'étude HypoCCS à la fin de l'année 2012.

Résultats

Population incluse

La population incluse a consisté en 347 patients adultes recrutés dans 60 centres d'endocrinologie hospitaliers français sur une période de 5 ans. Les patients ont été classés selon l'âge d'acquisition du déficit comme il suit :

- déficit somatotrope acquis pendant l'enfance (30,5%, n=106) ;
- déficit somatotrope acquis à l'âge adulte (67,1% n=233) – Il s'agissait d'un déficit acquis (97,4%), généralement lié à une tumeur, un adénome hypophysaire ou un macroadénome hypophysaire.
- information manquante (n=8).

Toutefois, on ignore l'effectif total de patients traités par UMATROPE en France, la méthode choisie (quantification du nombre de stylos délivrés) s'avérant inadéquate. De surcroît, d'après le laboratoire, les traitements chez l'adulte n'ont pas systématiquement fait l'objet d'une instauration hospitalière. De ce fait, l'exhaustivité des inclusions est inconnue.

Le traitement par UMATROPE à l'âge adulte a été débuté à l'inclusion pour 74,9% des patients soit 260 patients (patients incidents). Les patients restants (patients prévalents) avaient un traitement en cours à l'inclusion et leur 1^{ère} mise sous traitement avait été réalisée en médiane 3,0 ans (Q1=1 ; Q3=6) auparavant. Le nombre médian de mois de traitement cumulé était de 26 mois (Q1=12 ; Q3=45, étendue= 4-156 mois) de traitement.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion et les résultats de l'examen clinique figurent dans le tableau 1 ci-dessous. Il est à noter que 25% des patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte étaient âgés de 49-73 ans (Q3-Max) au diagnostic du déficit en GH et donc une partie

avaient un traitement non justifié car âgés de plus de 60 ans. Dans le sous-groupe des patients incidents, 20/260 (7,7 %) patients étaient âgés de plus de 60 ans à l'inclusion.

L'information concernant les valeurs d'IGF-1 à l'inclusion était disponible chez 313 patients soit 90,2% des patients inclus. Le taux médian d'IGF1 en score de déviation standard (SDS) a été de -0,04 SDS (de -5,62 à 3,88).

	Déficit apparu pendant l'enfance N=106	Déficit apparu à l'âge adulte N=233	Total N=347
Age médiane à l'inclusion dans le registre (Min; Max)	27,0 (17 ; 79) N=106	48,5 (21 ; 73) N=232	43,0 (17 ; *79) N=346
Age au diagnostic du déficit en GH (Min; Max)	9,0 (0 ; 67) N=106	41 (16 ; 73) N=233	32 (0 ; 73) N=347
Sexe, H (%)	56 (52,8%)	114 (48,9%)	175 (50,4%)
Taille Médiane (cm) (Min; Max)	163,0 (130,0 ; 188,0) N=99	166,0 (140,0 ; 195,0) N=211	165,0(130,0 ; 195,0) N=317
Poids Médian (Kg) (Min; Max)	68,0 (33,0 ; 158,0) N=99	76,8 (43,0 ; 139,0) N=226	75,0 (33,0 ; 158,0) N=333
Indice de masse corporelle médian (Kg/m²) (Min; Max)	24,95 (16,10 ; 61,10) N=98	27,15 (16,90 ; 47,30) N=210	26,80 (16,10 ; 61,10) N=315
Rapport taille / hanches médian (Min; Max)	0,91 (0,74 ; 1,24) N=66	0,92 (0,71 ; 1,23) N=146	0,92 (0,71 ; 1,24) N=216

Parmi les 347 patients inclus dans l'observatoire, 314 patients (90,5%) ont présenté au moins un déficit hypophysaire associé. Il s'est agi pour 80,1% des patients d'un déficit en LH (hormone lutéinisante), pour 78,7% des patients d'un déficit en TSH (hormone thyroïdo-stimulante), pour 74,1% des patients un déficit en ACTH (hormone adrénocorticotrope) et pour 26,2% des patients un déficit en ADH (hormone antidiurétique).

Les patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte présentaient au moins un déficit associé dans 93,6% des cas. Au total, 66,6 % des patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte avaient au moins trois autres déficits hormonaux.

Test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance

Chez l'ensemble des patients inclus (N=347) la réalisation de test a été répartie de la manière suivante :

- 8,6% des patients n'ont eu aucun test ;
- 77,2% des patients ont eu 1 test, (avec ou sans résultats disponibles) ;
- 14,1% des patients ont eu 2 tests (avec ou sans résultats disponibles).

Chez l'ensemble de patients inclus, un total de 366 tests a été effectué. Au total, 91,4% des patients ont eu au moins un test de stimulation. Près des deux tiers (64,8% soit 237 tests) des tests étaient des tests d'hypoglycémie insulinique ; la répartition des autres tests était la suivante : 11,5% de tests glucagon-propranolol, 6,0% de tests GHRH-arginine, 2,2% de tests GHRH et d'autres tests pour 15,6% des patients. Les résultats des tests autres que l'hypoglycémie insulinique n'ont pas été interprétés.

Au total, 66,9% des patients inclus avaient un test d'hypoglycémie insulinique réalisé et 32,0% des patients inclus (111 patients, 115 tests) avaient un test d'hypoglycémie insulinique réalisé et validé (glycémie minimale obtenue $\leq$ 0,4g/l ou 2,2 mmol/l).

Le pic de GH après la stimulation a confirmé le diagnostic de déficit somatotrope sévère (<10 mUI/L) pour la moitié des patients inclus (51,0%), représentant 113 des 115 tests validés.

Un déficit somatotrope était appelé « sévère documenté » d'après le plan d'analyse statistique s'il rentrait dans l'un des cas de figure suivants :

- Pour les déficits apparus pendant l'enfance, soit le déficit était considéré comme acquis ou congénital, soit comme idiopathique et deux tests de stimulation avaient été réalisés dont un test d'hypoglycémie insulinique validé avec un pic de GH insuffisant. L'autre test pouvait être remplacé par la détection d'un taux d'IGF-1 trop faible.
- Pour les déficits apparus à l'âge adulte, le diagnostic avait été établi par un test d'hypoglycémie insulinique validé avec un pic de GH insuffisant et le patient était aussi déficitaire d'au moins une autre hormone.

Selon cette définition, 49,6 % des patients inclus avaient un déficit somatotrope sévère documenté.

En revanche, 43,8 % des patients avaient un déficit sévère dit « insuffisamment documenté », c'est-à-dire que les tests n'avaient pas été réalisés ou que les patients ne remplissaient pas les conditions établies ci-dessus.

A noter que la proportion de patients avec au moins trois déficits (autres que GH) ou avec un déficit en GH sévère documenté à l'inclusion était de 82,4% (286/347). Chez les patients ayant un déficit apparu à l'âge adulte, cette proportion était de 76,8% (179/233).

Déroulement de l'étude et suivi des patients

En ce qui concerne la durée de suivi (calculée sur la base du délai entre l'inclusion et la dernière visite), 91,4% des patients ont été suivis à 1 an, 84,4% à 2 ans, 77,2% à 3 ans, 65,1% à 4 ans et 25,6% à 5 ans. La médiane de suivi a été donc entre 4 et 5 ans.

Paramètres cliniques

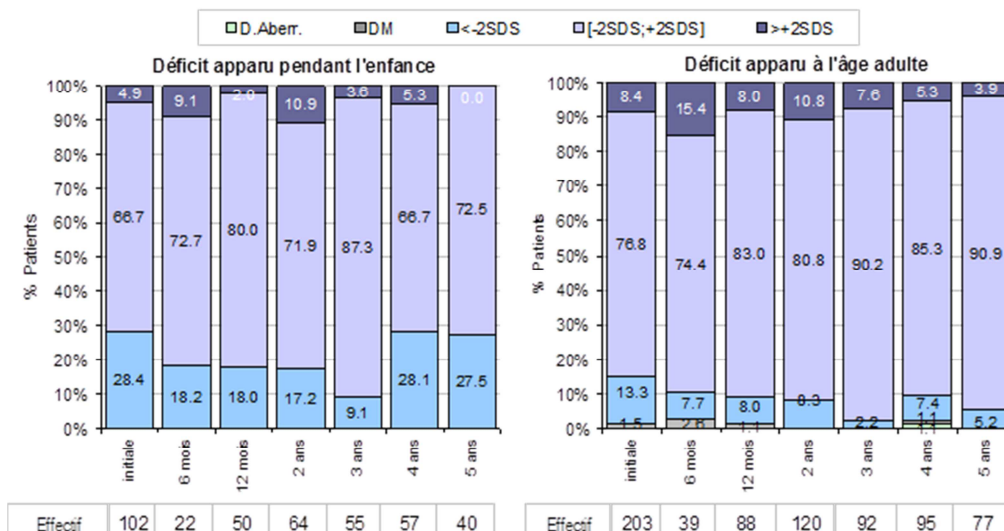
Au cours du suivi, les valeurs moyennes du poids, du rapport taille/hanches et de PAS et PAD semblaient rester stables et les résultats étaient similaires entre les groupes classés en fonction de l'origine du déficit somatotrope.

Posologie à l'inclusion

La dose quotidienne de GH médiane prescrite à l'inclusion des patients incidents était de 0,23 mg/jour (Q1 : 0,20 ; Q3 : 0,30). Au total, 22,3% des patients incidents ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP pour l'instauration du traitement (0,15 à 0,30 mg/jour). La dose maximale quotidienne recommandée (1 mg/jour) avait été dépassée lors de l'inclusion chez 2,7% (n=7) des patients.

Dosage d'IGF-1 au cours du suivi

La proportion de patients chez qui une mesure d'IGF-1 était disponible par rapport au nombre de patients suivis par visite a oscillé entre 50% et 96,2% au cours de l'étude. Le dosage a été effectué en général chez moins de patients dont le déficit avait été acquis à l'âge adulte.



La proportion des patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a variée de 0% à 15,4% en fonction de la période d'apparition du déficit et la durée du suivi (graphique ci-dessus). Elle semble diminuer au cours du temps mais les effectifs aussi de qui rend difficile l'analyse de ces données. Le cahier d'observation ne prévoyait pas de recueillir les dosages d'IGF-1 lors des changements de dose.

Traitements concomitants au cours du suivi

L'analyse au cours du suivi a montré, chez les patients dont le déficit est apparu pendant l'enfance, que le pourcentage de patients prenant chaque type de traitement semblait globalement rester stable au cours du suivi. Chez les patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte, on pouvait constater une légère augmentation des prescriptions des traitements antihypertenseurs, cardiovasculaires et hypolipémiants.

Toutefois, aucune conclusion sur la tolérance d'UMATROPE ne peut être tirée à partir de ces données.

Arrêts de suivi

Au total, 166/347 patients (48%) ont arrêté l'étude prématurément (avant les 5 ans de suivi). Les raisons d'arrêt prématuré ont été documentées dans 80/166 (48,19%) des cas et pour 61/166 patients (36,7%), la raison de l'arrêt prématuré de l'étude n'a pas pu être documentée. Les raisons principales d'arrêt étaient : une raison personnelle ou autre décision du patient (10/80), un déménagement (10/80), une décision du médecin (6/80), un manque d'efficacité selon le patient (5/80) ou le décès du patient (5/80). Près de la moitié de ces patients (38/80) ont été perdus de vue. Pour 25/166 patients (soit 15,1%), l'arrêt prématuré de suivi a été lié à l'arrêt de l'étude HypoCCs, pour ces patients la durée médiane de suivi a été de 48 mois.

Persistance au traitement par UMATROPE

Au cours du suivi (5,5 ans), un total de 106/347 patients (30,5%) ont arrêté leur traitement. Les motifs d'arrêt ont été recueillis chez 35 patients. Les raisons rapportées étaient principalement le souhait du patient ou un événement indésirable. Chez les patients ayant arrêté le traitement, le délai médian jusqu'à l'arrêt définitif du traitement depuis l'inclusion a été de 26 mois. Ces données ne tiennent pas compte des censures donc une surestimation de la persistance au traitement est très probable.

Conclusion

Le traitement par UMATROPE chez l'adulte ne s'est pas toujours fait en respectant les recommandations en vigueur (FIT) à la date du recueil des données :

Un maximum de 25% des patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte étaient âgés >60 ans au diagnostic du déficit en GH et donc non éligibles au traitement par somatropine. Chez les patients incidents uniquement, cette proportion était de 7,7%. Un diagnostic de déficit sévère en GH a été confirmé par le test de première intention (hypoglycémie insulémique) chez la moitié des patients (51%). Les résultats des tests autres que l'hypoglycémie insulémique n'ont pas été interprétés. Au total, 22,3% des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP (0,15 à 0,30 mg/jour). A noter aussi qu'au cours du suivi (5,5 ans), 30,5% des patients ont arrêté leur traitement, les raisons sont inconnues pour la plupart.

Les résultats de cette étude ont permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence d'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte mis en place dès l'instauration du traitement.

4.1.1.2 Etude d'Attanasio AF et al⁹.

Méthodologie

Attanasio AF et al ⁹	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la prévalence du syndrome métabolique (SM) chez les patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance, avant et après 3 ans de traitement par GH
Méthode	Etude avant/après sur les données du registre HypoCCS
Critères d'inclusion	• Déficit somatotrope à l'âge adulte, tel que défini dans le pays où exerçait le médecin, • Taille adulte atteinte (soudure des épiphyses). • Patients disposant d'informations sur les 5 critères définissant le SM, selon le National Cholesterol Education program (NCEP-ATPIII, mis à jour en 2004)
Groupes de traitement	-UMATROPE (doses et schémas individualisés)
Déroulement de l'étude	-cf. paragraphe 4.1.1.1
Critère de jugement principal	Prévalence du SM (uniquement chez les patients traités dont le déficit a été déclaré à l'âge adulte)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sans objet
Analyse statistique	Prévalence du SM comparée à : - La National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES / 1999 - 2000) pour les US - Aucune référence pour l'Europe Analyse par ANOVA pour comparer les variables quantitatives Analyse par le Khi deux pour comparer les variables qualitatives

Résultats

Au total, 1 749/7 895 patients inclus présentaient un déficit somatotrope déclaré à l'âge adulte

Le calcul de la prévalence du SM à la fin de l'étude a été fait uniquement chez les patients dont le déficit a été déclaré à l'âge adulte et pour qui les informations sur les 5 critères de la NCEP étaient disponibles après les 3 ans de traitement. (n=346). Cette prévalence a été comparée à celle calculée à l'inclusion chez les patients avec le même déficit (n=1 749)

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients américains ayant un déficit somatotrope et inclus dans le registre HypoCCS (53,2% [CI 95%, 49,9 – 56,6]) était significativement plus élevée que dans la population générale américaine (32,3%, selon l'étude NHANES) et plus élevée aux Etats-Unis qu'en Europe (p<0,05).

La prévalence du SM n'a pas été modifiée par le traitement par GH. Toutefois, la prévalence de certains critères diagnostiques du SM a augmenté après 3 ans de traitement par GH, pour la glycémie à jeun, la pression artérielle et le tour de taille.

Ces résultats ont une valeur purement descriptive car l'étude n'avait pas de groupe contrôle et aucune mesure n'a été prise pour pallier les éventuels biais, notamment de sélection.

4.1.2 Efficacité chez l'enfant non déficitaire

4.1.2.1 Suivi des enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par UMATROPE (Cohorte GeNeSIS-SGA)

La cohorte GeNeSIS-SGA France est constituée du sous-groupe de patients traités par UMATROPE dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » inclus en France, dans l'étude internationale prospective observationnelle GeNeSIS.

Les patients dont les épiphyses étaient soudées ne pouvaient pas être inclus dans GeNeSIS.

Objectif du suivi :

Décrire les caractéristiques des patients SGA recevant le traitement par UMATROPE, l'observance, la durée du traitement et les motifs d'arrêt du traitement, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants et surveiller les effets indésirables.

Effectifs

Dans l'étude GeNeSIS, 240 patients SGA traités par UMATROPE ont été inclus en France dont 51,8 % sont des filles.

Données à l'inclusion

L'origine du retard de croissance était indéterminée dans la majorité des cas (92,1%).

Le traitement a été débuté en médiane à l'âge de 9,89 ans (min 1,51 ; Q2 6,14 ; Q3 11,94 ; max 16,51). Un total de 29 patients (12,1%) a eu un début de traitement précoce (<4 ans), ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La vitesse de croissance avant traitement a été recueillie pour 141/240 patients. Sa médiane était de -1,03 DS (Q1 -1,73 ; Q3 -0,34). Au total, 8,75% des patients (21/240) étaient âgés de 4 ans ou plus et avaient une vitesse de croissance supérieure à 0 SDS à l'inclusion.

La taille médiane pour l'âge chronologique (disponible pour 235 patients) était de -2,56 SDS (Q1 = -2,97 ; Q3 = -2,22). Au total, 74,2% des patients inclus avaient une taille pour l'âge chronologique > -3 SDS, ne justifiant pas le traitement par UMATROPE selon la FIT ; et chez 43,3% elle était > -2,5 SDS ce qui était en dehors des conditions de l'AMM.

La différence médiane entre la taille cible et la taille réelle était de -1,66 (Q1 = -2,22 ; Q3 = -1,18). Ainsi, environ 25% des patients ont atteint une taille cible > -1 SDS par rapport à la taille attendue ne justifiant pas le traitement par UMATROPE selon la FIT.

Bien qu'essentielles pour établir (ou confirmer) le diagnostic de SGA, les données de poids et taille à la naissance n'ont pas été recueillies chez environ 10% des patients. Parmi les patients avec des données de naissance renseignées :

- 65/224 patients (29,0%) avaient un poids de naissance en deçà des valeurs normales ($\leq$ -2 DS) ;
- 138/223 patients (61,9%) avaient une taille de naissance en deçà de la limite inférieure de la normale ($\leq$ -2 DS).

On ne connaît pas la proportion de patients avec à la fois un poids et une taille de naissance non compatible avec la définition d'enfant SGA. De ce fait, on estime que de 38,1% à 71% des enfants traités par UMATROPE avec des données de naissance renseignées ne remplissaient pas les conditions de taille ou de poids pour le diagnostic de SGA.

Posologie prescrite

A l'inclusion dans l'étude, la posologie médiane d'UMATROPE était de : 40,0 μ g/kg/jour (Q1=35,0 ; Q3= 51,3 ; étendue= 5,1-94,3). Environ 75 % des patients ont reçu une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP (35 μ g/kg/jour).

Le traitement était administré à la fréquence de 7 (166 patients, 74,8%) ou 6 injections par semaine (56 patients, 25,2%).

Données de suivi

Plusieurs populations d'analyse ont été définies. La population 1 (n=240) incluant l'ensemble de patients traités, la population 2 (n=197) le sous-ensemble des patients naîfs de GH exogène à l'inclusion et la population 3 le sous-ensemble de la population 1 ayant atteint sa taille adulte (n=97).

Seulement les données du suivi des patients incidents (population 2) seront analysées afin de s'affranchir du biais de sélection.

La durée médiane de suivi des patients incidents dans l'étude a été de 3,1 ans (Q1 = 1,8, Q3 = 4,6). Au total 55/197 (27,9%) patients sont sortis de l'étude avant de compléter 5 ans de suivi dont 7/197 (12,7%) ont été perdus de vue. Les patients sortis d'étude restants ont arrêté le traitement. Parmi les patients sortis d'étude (n=55), les motifs d'arrêt ont été les suivants :

- 18 patients (32,7%) ont atteint leur taille adulte de l'avis de l'investigateur ;
- 14 patients (25,5%) ont arrêté UMATROPE par décision du médecin ;
- 10 patients (18,2%) ont arrêté UMATROPE par décision des parents ou du patient ;
- Aucune interruption de traitement n'a été due à un événement indésirable.

Au total 165/197 patients ont eu une visite de suivi à 1 an. La vitesse médiane de croissance était de 2,02 SDS Q1 :1,27 ; Q3 : 2,7. La proportion de patients avec une vitesse de croissance < 1 SDS pendant la première année de traitement a été de 31,5% (soit 62 patients sur 197).

Suivi jusqu'à la taille adulte

Sur l'ensemble de la population (prévalents et incidents), 71 patients (44 filles, 27 garçons), naîfs de traitement (n=67) ou déjà traités par GH (n=4) à l'inclusion disposaient de données de suivi jusqu'à l'acquisition de leur taille adulte. Ces patients étaient plus âgés (médiane 11,73) à l'inclusion par rapport à l'ensemble de patients inclus.

La taille médiane initiale était de 132 cm (-2,41 SDS pour l'âge chronologique). Environ 50% des patients avaient une taille pour l'âge chronologique < -2,5 SDS justifiant le traitement par UMATROPE.

Au total, 55/240 (22,9%) des patients inclus (77,5% par rapport aux patients suivis jusqu'à la taille adulte) ont acquis une taille adulte comprise entre - 2 DS et + 2 DS.

Après un an de suivi 40/69 (58%) patients avaient déjà une taille $\geq$ -2DS. Après 2 ans de suivi sous traitement, 53 patients (74,6%) avaient une taille normale.

Le gain de taille médian depuis l'instauration du traitement a été de 25,0 cm (soit 0,96 SDS). La différence médiane entre la taille adulte et la taille cible a été de -0,40 SDS.

Conclusion

L'étude réalisée chez les enfants nés petit pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé avant l'âge de 4 ans a montré que les critères de mise sur traitement prévus par l'AMM et la FIT n'ont pas toujours été respectés en ce qui concerne la taille pour l'âge chronologique, l'âge à l'instauration du traitement et le diagnostic de SGA.

En effet, les données de poids et taille à la naissance n'ont pas été recueillies chez environ 10% des patients, bien qu'essentiels pour établir (ou confirmer) le diagnostic de SGA. Au total, de 38,1% à 71% des enfants traités par UMATROPE avec des données de naissance renseignées ne remplissaient ni les conditions de taille ni de poids pour le diagnostic de SGA. Environ 75 % des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle conseillée dans le RCP (35 μ g/kg/jour).

En termes d'efficacité, 55/71 (77,5%) des patients suivis jusqu'à l'âge adulte ont acquis une taille adulte comprise entre - 2 DS et + 2 DS. A noter que le traitement était justifié en termes de taille

pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement seulement chez environ 50% des patients suivis jusqu'à l'âge adulte.

Enfin, il convient de mentionner que les données d'efficacité ici rapportées ont une valeur purement descriptive : l'absence de groupe comparateur, l'incertitude dans le diagnostic et le non-respect de l'AMM empêchent de conclure sur l'efficacité du produit.

4.1.3 Suivi des enfants déficitaires en gène SHOX, traités par UMATROPE (Cohorte GeNeSIS-SHOX)

Pour cette indication, la Commission a demandé dans son avis du 16 juillet 2008 la réalisation d'une étude de suivi afin de décrire :

- Les caractéristiques des patients recevant du traitement par somatropine,
- L'observance, la durée du traitement et les motifs d'arrêt,
- L'effet sur la croissance, la taille définitive des enfants, les morbidités liées aux situations pathologiques associées au déficit,
- La survenue d'effets indésirables.

Le laboratoire a déposé les résultats du Module SHOX de l'étude internationale GENESIS (GeneSIS-SHOX)

Critères d'inclusion

Patients traités par UMATROPE remplissant au moins une des conditions suivantes :

- Anomalie prouvée du gène SHOX (identification d'une mutation) ;
- Syndrome de Leri-Weill1 ou de Langer (avec ou sans confirmation génétique du déficit du gène SHOX) ;
- Petite taille idiopathique (<-2 SDS) avec suspicion d'anomalie du gène SHOX (signes dysmorphiques et radiologiques),
- Patients testés pour l'anomalie du gène SHOX pour lesquels aucune anomalie n'a été identifiée

Population incluse

Au total, 179 patients « SHOX » (dont 117 filles, 65,4%) sur les 1 547 patients traités ont été inclus dans l'étude GeNeSIS-SHOX en France (11,6%), recrutés dans 36 centres d'endocrinologie français participant à l'étude GeNeSIS. Parmi ces patients, 109 ont débuté leur traitement par UMATROPE à l'inclusion (patients incidents) dont 77 avaient une donnée de taille disponible à l'inclusion et à 1 an de suivi et 36 patients avaient une donnée de taille disponible à l'inclusion et jusqu'à 4 ans de suivi.

Un syndrome de Léri-Weill a été diagnostiqué chez 128/179 patients dont 63 avaient une anomalie du gène SHOX à l'examen génétique. Chez 51/179 patients, le diagnostic n'a pas été précisé.

Au total 108/179 (60,3%) patients avaient un déficit du gène SHOX prouvé par un test génétique. Le nombre de patients restant (71/179 ; 39,7%) ne remplissait donc pas les conditions de l'AMM.

Parmi les patients avec une anomalie du gène SHOX authentifiée à l'examen génétique, 73 avaient des données concernant la présence de signes de dysmorphie. Au total, 41/73 (56,2%) patients présentaient une déformation de Madelung, et 50/73 (68,5%) présentaient une hypertrophie musculaire et/ou des avant-bras courts et/ou des avant-bras incurvés. Au total, 64/73 (87,7%) patients avec une anomalie du gène SHOX authentifiée à l'examen génétique et des données renseignées avaient au moins un des signes de dysmorphie étudiés. Pour information, cette proportion était du 75,0% chez les patients sans anomalie du gène SHOX authentifiée.

Données démographiques à l'inclusion

L'âge médian était de 10,2 ans (Q1 = 8,27 ; Q3= 12,25). La taille médiane en SDS était de -2,49 (Q1= -2,80 ; Q3=-2,07). Chez les patients avec une anomalie du gène SHOX authentifiée à l'examen génétique, la taille médiane était de -2,55 (Q1 :-2,84 ; Q3 : -2,08).

Environ 25% de l'ensemble des patients inclus avaient une taille pour l'âge chronologique à l'inclusion >-2 SDS ne remplissant pas les conditions prévues par la FIT.

Posologie du traitement par GH

La posologie médiane à l'inclusion a été de 50,0 µg/kg/jour (min = 8,55 ; Q1=42,7 ; Q3 = 56,8 ; max= 117,65.) Près de la moitié des patients recevaient une dose quotidienne supérieure à celle recommandée dans le RCP (50,0 µg/kg/jour).

Durée du traitement

Les patients incidents ont été traités par GH pendant une durée médiane de 3,3 ans : 56 patients (51,4%) ont été traités pendant au moins 3 ans et 35 patients (32,1%) pendant au moins 4 ans. Au cours du suivi de la population totale, 97 patients (54,2%) ont arrêté le traitement par UMATROPE.

Les motifs d'arrêt du traitement les plus fréquents ont été les suivants :

31 patients (32,0%) ont atteint leur taille adulte et 3 patients (3,1%) ont atteint leur taille cible;
34 patients (35,1%) ont arrêté le traitement suite à la décision du patient ou d'un des parents;
15 patients (15,5%) ont arrêté le traitement par décision du médecin.

Données de suivi à 1 an

Au total, 77/109 patients SHOX naïfs de traitement par GH disposent de données de suivi à 1 an. Le retard statural médian a été de $-1,98$ SDS et le gain de taille, de $0,43$ SDS.

La vitesse de croissance médiane a été de $1,64$ SDS ; Q1 : $0,34$; Q3 : $2,76$, (soit $7,8$ cm/an). Cela signifie que 25-50% des patients ont eu une vitesse de croissance après de 1 an de suivi < 1 SDS et auraient dû arrêter le traitement par UMATROPE.

Durée de suivi à 4 ans

Au total, 36/109 patients naïfs de traitement par GH disposent de données de suivi à 4 ans.

Au cours de la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} année de suivi, le gain moyen de taille a été respectivement de $0,45 \pm 0,34$ SDS, $0,30 \pm 0,33$ SDS, $0,15 \pm 0,32$ DS et de $0,13 \pm 0,25$ SDS.

La vitesse de croissance moyenne a été respectivement de $7,7 \pm 1,9$ cm, $7,3 \pm 1,7$ cm, $6,2 \pm 2,0$ cm et de $5,6 \pm 2,3$ cm. Au cours du suivi, le déficit statural était progressivement réduit : à 2 ans de suivi, la taille moyenne était ramenée à $-1,71 \pm 0,48$ SDS, c'est-à-dire dans des valeurs normales (≥ -2 DS). A 4 ans de suivi, la taille moyenne était de $-1,43 \pm 0,60$ SDS.

Suivi jusqu'à la taille définitive

Au total, 46 patients SHOX (33 filles, 13 garçons) traités par UMATROPE ont atteint leur taille adulte pendant le suivi, dont 33 patients avaient une déficience du gène SHOX prouvée par un test génétique.

Au total, 37/46 patients (80,4%) ont atteint une taille adulte normale (>-2 DS) dont 25 avaient une déficience en SHOX prouvée. Autrement dit, 25/33 patients avec une déficience en gène SHOX prouvée ont atteint une taille normale.

Les patients ont atteint leur taille adulte à l'âge de 15,9 ans en moyenne ($\pm 1,4$ ans), soit 17,3 ans ($\pm 1,2$) pour les garçons et 15,3 ans ($\pm 1,1$) pour les filles. La taille adulte observée chez les filles était de $150,6 \pm 8,7$ cm et le gain de taille total était de $24,3 \pm 11,0$ DS. La taille adulte observée chez les garçons était de $164,3 \pm 5,9$ cm et le gain de taille total était de $39,8 \pm 18,2$ DS.

Conclusion

L'utilisation d'UMATROPE au cours de cette étude a été la suivante :

Au total, 39,7% des patients n'avaient pas un diagnostic d'anomalie du gène SHOX confirmé par un test génétique et environ 25% de ces patients n'avaient pas de dysmorphie. Environ 25% de l'ensemble des patients inclus avaient une taille pour l'âge chronologique à l'inclusion >-2 SDS et près de la moitié des patients recevaient une dose quotidienne supérieure à celle recommandée dans le RCP (50,0 µg/kg/jour). Au total, 25/33 patients avec une déficience en gène SHOX

prouvée et suivis jusqu'à l'obtention de leur taille adulte ont atteint une taille normale. A noter que près d'un quart (27,4%) des patients inclus ont arrêté leur traitement sans avoir atteint leur taille adulte et sans un motif informatif renseigné.

4.1.3.1 Phase d'extension de l'essai de Blum et al 20133

Méthodologie

Blum et al. 2013 ³	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à long terme du traitement par hormone de croissance chez des patients de petite taille déficitaires en gène SHOX et de comparer l'effet sur la taille finale entre les patients déficitaires en gène SHOX et ceux atteints d'un syndrome de Turner.
Méthode	Suivi longitudinal en ouvert
Critères d'éligibilité	• Age $\geq$ 3 ans et patient prépubère (selon les critères de Tanner) • Taille inférieure au 3ème percentile de la taille de référence locale • Age osseux < 1 an pour les garçons et < 8ans pour les filles ou < 9ans pour les filles turnériennes • Pas de déficit somatotrope ou de résistance à l'hormone de croissance • Pas de maladie chronique • Pas de traitements connus influençant la croissance • Confirmation du diagnostic du déficit en gène SHOX et du syndrome de Turner
Groupes de traitement	- UMATROPE (0,05 mg/kg) une fois par jour
Déroulement de l'étude	Déroulement en 3 phases : - Phase 1 : sélection des patients incluant les tests diagnostiques - Phase 2 : suivi sur 2 ans des patients SHOX, randomisés (patients traités vs. patients non traités) et des patientes turnériennes - Phase 3 : période d'extension où tous les patients SHOX et turnériennes ont été traités en ouvert. Cette période s'étendait depuis la fin de la phase 2 jusqu'à l'obtention de la taille finale ou la fin de l'étude
Traitements associés	Le traitement par estrogènes pour le Syndrome de Turner était administré à discrétion de l'investigateur.
Critère de jugement principal	Gain de taille entre l'initiation du traitement et la taille finale ou la fin de l'étude (en SDS) La taille finale est définie quand un patient remplit un ou plusieurs des critères suivants : - Vitesse de croissance < 2 cm/an - Age osseux $\geq$ 14 ans chez les filles et $\geq$ 16 ans chez les garçons - Taille finale atteinte selon le jugement de l'investigateur
Parmi les critères de jugement secondaires	-Vitesse de croissance staturale
Analyse statistique	Test ANCOVA pour la comparaison des mesures d'efficacité en fonction du temps

Cette étude a déjà fait l'objet d'une première publication (Blum, 2009)¹¹, présentée dans le dossier de réévaluation du Service Médical Rendu d'UMATROPE en janvier 2009. La deuxième publication (Blum, 2013), présentée dans ce dossier, présente les résultats de la phase d'extension de cette étude.

Résultats

Après une période de suivi de 2 ans :

- 49 patients présentant une délétion/mutation du gène SHOX (âge moyen : $8,3 \pm 2,7$ ans),
- 24 patientes présentant un syndrome de Turner (âge moyen : $7,6 \pm 2,0$ ans), ont continué à être suivis.

¹¹ Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, Quigley CA, Binder G. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. Horm Res. 2009; 71: 167-72

En termes d'efficacité, un gain de taille moyen de $1,34 \pm 0,18$ DS a été observé après $6,0 \pm 2,0$ ans en moyenne de traitement chez les patients présentant un déficit du gène SHOX et ayant atteints leur taille finale. Chez les patients ayant un syndrome de Turner et ayant atteint leur taille finale il a été observé un gain moyen de taille de $1,32 \pm 0,22$ DS, après $7,4 \pm 1,4$ ans en moyenne de traitement

Au total, une taille finale normale (≥ -2 DS) a été atteinte chez 57% des patients traités présentant un déficit du gène SHOX et 32% des patientes ayant un syndrome de Turner.

Dans les 2 groupes, la vitesse de croissance a été supérieure la 1^{ère} année de traitement, puis a ralenti:

Dans le groupe des patients présentant un déficit du gène SHOX, la taille a augmenté régulièrement au cours des 5 années.

-Dans le groupe des patientes ayant un syndrome de Turner, la taille a augmenté rapidement les 2 premières années de traitement puis est devenu constant.

La comparaison entre le groupe de patients avec un déficit du gène SHOX et le groupe de patientes présentant un syndrome de Turner n'est pas pertinente du fait qu'il s'agit des populations différentes.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Etude observationnelle de Poidvin

L'étude française récente de Poidvin *et al.*¹² publiée en 2014, vient compléter les données de tolérance de l'étude Saghe¹².

En rappel, l'étude Saghe est une étude épidémiologique qui avait pour objectif d'analyser la mortalité chez 6 928 patients traités par hormone de croissance dans leur enfance. Cette étude a été réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996. En 2011, la Commission de la transparence avait conclu que l'étude Saghe suggérait une surmortalité (ratio de mortalité standardisée de 1,33) liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intracérébrales) et de tumeurs osseuses mais que le caractère observationnel et les limites méthodologiques de l'étude ne permettaient pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

L'objectif de l'étude de Poidvin était d'étudier l'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans la cohorte française traitée par hormone de croissance dans l'enfance pour petite taille, extraite de la même base de patients que la cohorte de l'étude Saghe.

Pour inclure uniquement des patients dont le risque cardiovasculaire était identique à celui des adultes jeunes de référence, la cohorte ne comportait que les patients de petite taille traités par rh-GH soit pour un déficit idiopathique en GH isolé ou associé à une malformation craniofaciale mineure soit nés petits pour l'âge gestationnel.

Les données ont été recueillies entre 2008 et 2010 chez 6 874 adultes qui avaient été traités par rh-GH dans leur enfance, entre 1985 et 1996. Les événements cérébrovasculaires ont été validés à partir des rapports médicaux et des données d'imagerie et classés en 3 types : hémorragie méningée, hémorragie intracérébrale ou accident ischémique.

¹² 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

L'incidence des événements vasculaires cérébraux selon les types a été comparée à l'incidence dans la population générale d'après les registres de Dijon et d'Oxford entre 2000 et 2012.

Parmi les 6 874 patients inclus, il y a eu 5 hémorragies méningées, 3 hémorragies intracérébrales et 3 accidents ischémiques. En utilisant aussi bien les références d'Oxford que celles de Dijon, les résultats ont montré une augmentation des événements vasculaires, chez les jeunes adultes traités antérieurement par rh-GH pour une petite taille. Il s'agissait principalement d'une augmentation du risque d'accident hémorragique (*standardized incidence ratio, SIR*) entre 3,5 et 7,0 selon le registre considéré et selon que l'on prend en compte ou pas les cas manquants) et principalement d'hémorragie méningée (SIR entre 5,7 et 9,3).

Cette étude a conclu à un surcroît de risque cérébro-vasculaire et en particulier d'hémorragie méningée (SIR 5,7 à 9,3) chez les jeunes adultes de la cohorte par rapport aux sujets issus des registres.

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes :

- La comparaison avec un groupe de sujets externes à l'étude, dont on n'a pas évalué les facteurs de risque (autres que l'âge et le sexe) et n'ayant pas été sélectionnés avec les mêmes critères d'éligibilité que les sujets du registre rh-GH. Par conséquent, la comparabilité des groupes est incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, comédications, etc.) n'a été réalisé.
- L'absence de description de la méthode de validation des événements d'intérêt, compte tenu de la diversité des sources (questionnaire adressé aux patients, bases de données administratives, registre). Il est donc difficile de juger avec l'information disponible si les événements ont été correctement validés, d'autant plus que cette évaluation a été réalisée par un seul expert.
- La faible précision dans l'estimation par la méthode capture/recapture du nombre d'événements : 5,3 (IC 95% [0,6-50,4]).

Par ailleurs, la pertinence clinique du résultat est discutable en raison du très faible nombre d'événements vasculaires cérébraux en excès chez les patients de l'étude par rapport à ceux attendus (11 événements répertoriés versus 3,1 à 7 événements attendus sur une population de 6 874 patients).

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de relation causale entre l'administration de la rh-GH pendant l'enfance et l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte. Ils soulèvent néanmoins un signal à confirmer par des études avec un schéma plus adapté aux limites des données disponibles.

4.2.2 Observatoire des adultes traités par UMATROPE

Parmi les 347 patients inclus, 227 patients (65,4%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dont 60 au moins un événement indésirable grave (EIG). Au total, la répartition des EI les plus fréquents (> 10 patients concernés) était la suivante : dépression (9,5%), céphalées (6,6%), asthénie (6,1%), arthralgie (4,9%), ostéopénie (4,6%), hypertension (4,0%), dyslipidémie (3,5%), œdème périphérique (3,5%), syndrome d'apnée du sommeil (3,2%) et diabète (4,32%).

Parmi les EIG rapportés dans la base de l'Observatoire et dans la base de pharmacovigilance relative à l'étude HypoCCS, 15 événements ont été considérés par le médecin comme possiblement reliés au traitement par UMATROPE, dont :

- un méningiome de l'hémisphère droit
- 5 cas de récurrence d'adénome hypophysaire
- un cas de récurrence de craniopharyngiome
- un cas d'hémorragie d'un résidu hypophysaire apparue deux mois après le début du traitement par UMATROPE.

- Une urticaire fébrile aigue.

Un total de 11 décès est survenu au cours de l'étude. Parmi eux, 2 de ces cas ont été considérés comme possiblement reliés au traitement par UMATROPE par le médecin (suspicion d'une récurrence d'un craniopharyngiome ou de l'apparition d'un méningiome, et progression d'un carcinome hypophysaire).

4.2.3 Suivi des enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par UMATROPE (Cohorte GeNeSIS-SGA)

Les patients inclus ont été exposés en médiane 3,12 ans à UMATROPE dans cette étude.

Au total 77/220 (35%) patients de la population de tolérance ont présenté au moins un événement indésirable.

Les événements rapportés chez 5% ou plus des patients concernent des :

- troubles musculo-squelettiques (19 patients, 8,6%), avec douleurs articulaires (10 patients, 4,6%), douleurs des extrémités (4 patients, 1,8%), scoliose (4 patients, 1,8%) ;
- infections (19 patients, 8,6%) avec notamment otite (6 patients, 2,7%), rhinite, gastroentérite, rhinopharyngite (respectivement 4 patients, 1,8%), varicelle (3 patients, 1,4%) ;
- affections du système nerveux (19 patients, 8,6%) avec céphalées (14 patients, 6,4%) ;
- affections endocriniennes (14 patients, 6,4%) avec notamment puberté précoce (8 patients, 3,6%) et hypothyroïdie (3 patients, 1,4%) ;
- affections gastro-intestinales (14 patients, 6,4%) avec notamment douleur abdominale (4 patients, 1,8%), nausée (3 patients, 1,4%), vomissement (3 patients, 1,4%), constipation (3 patients, 1,4%).

Au total, 10 événements indésirables graves ont été notifiés chez un total de 4 patients de la population SGA France (n=240) : infection respiratoire virale, douleur abdominale, lymphadénite mésentérique, cétonurie, traumatisme facial, luxation, contusion, infection de l'oreille, amygdalite et syndrome du canal carpien. Seulement ce dernier a été considéré comme possiblement relié au traitement par l'investigateur.

4.2.4 Suivi des enfants déficitaires en gène SHOX, traités par UMATROPE (Cohorte GeNeSIS-SHOX)

La médiane d'exposition à UMATROPE a été de 3,44 ans dans cette étude. Au total, 53/169 patients (31,4%) ont présenté au moins un événement indésirable dans la population de tolérance. Les événements rapportés, en terme de classe, chez $\geq 5\%$ des patients portent sur des :

- affections musculosquelettiques et systémiques (13 patients, 7,7%) avec notamment arthralgies (7 patients), douleur dorsale (4 patients) et scoliose (2 patients) ;
- troubles endocriniens (9 patients, 5,3%), avec notamment puberté précoce (6 patients) et hypothyroïdie (2 patients).

Au total 6 patients ont présenté au moins un événement indésirable grave et 8 événements indésirables graves au total ont été rapportés: insuffisance rénale, hypertension, spondylolisthésis, opération du membre, entorse ligamentaire, appendicite et décès. L'imputabilité du traitement pour l'ensemble de ces cas n'a pas été retenue par le médecin investigateur. Toutefois, les scores d'imputabilité correspondants n'ont pas été renseignés par la firme.

4.2.5 Données de pharmacovigilance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR no 18 couvrant la période du 01 avril 2011 au 31 mars 2014).

De façon cumulative, sur 147 700 patients exposés, un total de 18 020 effets indésirables a été rapporté depuis la commercialisation du produit dans le cadre de la notification spontanée (y compris les cas de la littérature et les cas transmis par les autorités de santé), dont 2 303 effets comportaient un critère de gravité (12,7%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) sont représentés dans les 2 Systèmes Organes Classes suivants :

- « Troubles généraux et du site d'administration » (n=5 397 – 30,0%) : il s'agit principalement des réactions au site d'injection (douleur, réaction cutanée, hématome) et asthénie.
- « Lésions, empoisonnement et complications secondaires à une procédure » (n=2 280 – 12,6%) : les événements les plus fréquemment rapportés sont les erreurs médicamenteuses sans gravité relatives à l'administration de dose ou l'omission de prise.

Les 10 Classes Système-Organe avec les fréquences de rapport d'EIG les plus importantes figurent dans le tableau ci-dessous.

Classe Système-Organe (SOC)	EIG
Néoplasies, bénignes et malignes	382
Affections du système nerveux	380
Affections musculo-squelettiques et systémiques	167
Infections and infestations	155
Procédures chirurgicales et médicales	151
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	128
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	121
Affections gastro-intestinales	116
Affections de l'œil	81
Affections cardiaques	78

De plus, 198 effets indésirables graves issus des études post AMM ont été notifiés au laboratoire. Ils appartenaient principalement aux SOC : néoplasies bénignes et malignes et affections du système nerveux.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Annexe 1)

► Plan de Gestion de Risques (PGR)

Les risques ci-dessous sont ceux suivis dans le PGR d'UMATROPE :

Résumé des risques	
Risques identifiés	Troubles du métabolisme du glucose et diabète de type 2 Progression de la scoliose chez l'enfant
Risques potentiels	Néoplasme de novo Second néoplasme chez des patients ayant survécu à un néoplasme durant l'enfance Récidive ou progression d'un néoplasme préexistant Pancréatite chez l'enfant Hémorragie intracrânienne et anévrisme intracrânien
Informations manquantes	Mésusage (usage illégal) ou utilisation inappropriée du traitement

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), UMATROPE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en 2012, la place d'UMATROPE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. L'intérêt du traitement doit être pesé à chaque étape du traitement.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM.

La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique pour chaque indication.

Les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de rh-GH peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

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

Chez l'adulte, il n'existe pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rh-GH. L'amélioration est essentiellement subjective (impact sur la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 7 décembre 2011 et du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Déficit en GH 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 se manifeste par 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 reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'enfant ayant une action sur la taille.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE dans le traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène reste important.

5.1.2 Déficit sévère en GH de l'adulte

- ▶ Le déficit somatotrope sévère 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.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité tolérance dans cette indication reste modéré.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'adulte.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère reste modéré.

5.1.3 Retard de croissance lié à un syndrome de Turner

- ▶ Le syndrome de Turner est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, d'une dysmorphie, de troubles 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.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans le syndrome de Turner.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE dans le traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique reste important.

5.1.4 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.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans l'insuffisance rénale de l'enfant.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique reste important.

5.1.5 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 symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste faible.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille dans le SGA.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE reste faible chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus et dont la taille pour l'âge chronologique est inférieure ou égale à - 3 DS et à - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

5.1.6 Retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX :

- ▮ Le déficit du gène SHOX est lié à une mutation du gène SHOX. Cette mutation s'accompagne ou non (chez une proportion de patient inconnue) d'une petite taille de sévérité clinique très variable. Enfin, cette anomalie génétique peut également être associée à des anomalies morphologiques (déformations osseuses) des syndromes de Léri-Weill ou de Langer, au syndrome de Turner.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant une action sur la taille, dans le déficit en gène SHOX.

En conséquence, le service médical rendu par UMATROPE chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN reste modéré.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▮ Taux de remboursement proposé : 100 %

► 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

UMATROPE reste un médicament d'exception

► Demandes de données

L'étude post-inscription effectuée chez l'adulte dont le rapport final a été fourni par le laboratoire a permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence en 2004 à propos des modalités de prescription (diagnostic du déficit en GH, instauration, arrêt, doses, durée de traitement, effet sur la morbidité et sur les paramètres métaboliques).

Cette étude a mis en évidence néanmoins que la prescription d'UMATROPE n'était pas systématiquement réalisée en conformité avec la FIT. En effet, environ 49% de patients adultes soit n'avaient pas un déficit en GH documenté par le test de première intention (hypoglycémie insulinique), soit n'ont eu aucun test. Les résultats des autres tests de stimulation somatotrope réalisés n'ont pas été analysés. De plus, il est incertain si le dosage d'IGF-1 a été systématiquement utilisé pour l'adaptation des doses car le recueil de ces données n'a pas été prévu.

D'autre part, les arrêts de traitement (30,5%) par inefficacité, par intolérance ou sans un motif renseigné remettent en cause l'intérêt thérapeutique d'UMATROPE chez l'adulte déficitaire.

Pour rappel, lors de la dernière réinscription d'UMATROPE, la Commission a considéré que les données disponibles sur l'efficacité de la rh-GH dans le déficit de l'adulte restaient de qualité médiocre et les doutes quant à son efficacité à long terme sur la morbi-mortalité n'étaient pas levés. Ces données portaient uniquement sur des améliorations modestes sur des critères intermédiaires : répartition masse grasse/masse maigre, densité minérale osseuse et qualité de vie/bien être.

De ce fait, la Commission souhaite connaître plus en détail les éléments ci-dessous concernant l'utilisation d'UMATROPE dans le déficit en GH chez l'adulte :

- Les situations dans lesquelles UMATROPE est prescrit sans qu'un déficit en somatropine n'ait été objectivé par le biais d'un test de stimulation et les motifs du recours à des tests autres que le test d'hypoglycémie insulinique (test de première intention) le cas échéant ;
- L'utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses (et les motifs de sa non réalisation le cas échéant) ;
- Les caractéristiques des patients arrêtant leur traitement, les motifs d'arrêt et les facteurs prédictifs ;
- L'impact cardiovasculaire du traitement à long terme.

La Commission souhaiterait que le recueil de ces données soit, le cas échéant, commun à l'ensemble des spécialités à base de somatropine indiquées chez l'adulte

► Autres demandes

La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de UMATROPE dans toutes ces indications.

ANNEXE 1. Date et teneur synthétique des rectificatifs survenus depuis la dernière demande d'informations complémentaires (août 2012) de renouvellement d'inscription (septembre 2009) : UMATROPE 6 mg /3 ml, 12 mg / 3 ml et 24 mg /3 ml : poudre et solvant pour solution injectable

1) Modification NL/H/0013/003-005/IB/72 (Rectificatif ANSM : 13/12/2013)

Motif de la modification	Précédente version	Nouvelle version
Cette variation fait suite à la procédure EMEA/H/A-107/1287 (article 107) adoptée par la Commission Européenne le 27/02/12 – Mise à jour des rubriques 4.3 et 4.4 du RCP.	Rubrique 4.3 Contre-indications	
	UMATROPE ne doit pas être utilisé en cas de processus tumoral évolutif. Les lésions intracrâniennes doivent être stables et le traitement antitumoral terminé avant d'instituer le traitement par hormone de croissance. Le traitement par UMATROPE doit être interrompu en cas de mise en évidence d'une poussée tumorale. (...)	UMATROPE La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de processus tumoral évolutif présence d'une preuve quelconque d'activité d'une tumeur. Les lésions tumeurs intracrâniennes doivent être stables inactives et le tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant d'instituer le de commencer un traitement par l'hormone de croissance. Le traitement par UMATROPE doit être interrompu en cas de mise en évidence présence d'une poussée preuve de croissance tumorale. (...)
	Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
	Le déficit somatotrope des sujets ayant été traités pendant l'enfance et jusqu'à leur taille finale par l'hormone de croissance doit être réévalué après la soudure des cartilages de conjugaison avant l'instauration du traitement substitutif aux doses recommandées pour l'adulte. (...)	La dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.2). Le déficit somatotrope des sujets ayant été traités pendant l'enfance et jusqu'à leur taille finale par l'hormone de croissance doit être réévalué après la soudure des cartilages de conjugaison avant l'instauration du traitement substitutif aux doses recommandées pour l'adulte. (...)

2) Modification NL/H/0013/003-005/II/76 (Rectificatif ANSM : 13/12/2013)

Motif de la modification	Précédente version	Nouvelle version
Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP pour ajouter une mise en garde concernant la progression de la scoliose chez les patients pédiatriques et de la rubrique 4.8 du RCP pour ajouter la « progression de la scoliose » comme effet indésirable chez les patients pédiatriques. De plus, mises à jour mineures du QRD template.	Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
	(...) <i>Pancréatite chez les enfants</i> Les enfants traités par somatropine ont un risque accru de développer une pancréatite comparé aux adultes traités par somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par somatropine et qui présentent une douleur abdominale.	(...) <i>Pancréatite chez les enfants</i> Les enfants traités par somatropine ont un risque accru de développer une pancréatite comparé aux adultes traités par somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par somatropine et qui présentent une douleur abdominale. <i>Progression de la scoliose chez les enfants</i> Une scoliose peut progresser chez tout enfant lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés pendant le traitement.
	Rubrique 4.8 Effets indésirables	
	La liste suivante détaille les effets indésirables ainsi que leur fréquence basée sur les essais cliniques et rapports spontanés de post-marketing : Troubles du système immunitaire Hypersensibilité aux solvants (métacrésol/glycérol) : 1%-10%. Troubles endocriniens Hypothyroïdisme : 1%-10%. Troubles du système de reproduction et mammaires Gynécomastie : < 0,01% enfants ; 0,1%-1% adultes. Troubles du métabolisme et de la nutrition Hyperglycémie modérée : 1% enfants ; 1%-10% adultes. Diabète de type 2 : 0,1% - 1% enfants ; des cas adultes ont été rapportés spontanément avec une fréquence indéterminée. Résistance à l'insuline. Troubles du système nerveux Hypertension intracrânienne bénigne : 0,01%-0,1%. Maux de tête : > 10% adultes. Insomnie : < 0,01% enfants ; 1%-10% adultes.	La liste suivante détaille les effets indésirables ainsi que leur fréquence basée sur les essais cliniques et rapports spontanés de post-marketing : Troubles Affections du système immunitaire Hypersensibilité aux solvants (métacrésol/glycérol) : 1%-10%. Troubles Affections endocriniennes Hypothyroïdisme : 1%-10%. Troubles Affections des organes du système de reproduction et du sein mammaires Gynécomastie : < 0,01% enfants ; 0,1%-1% adultes. Troubles du métabolisme et de la nutrition Hyperglycémie modérée : 1% enfants ; 1%-10% adultes. Diabète de type 2 : 0,1% - 1% enfants ; des cas adultes ont été rapportés spontanément avec une fréquence indéterminée. Résistance à l'insuline. Troubles Affections du système nerveux Hypertension intracrânienne bénigne : 0,01%-0,1%. Maux de tête : > 10% adultes. Insomnie : < 0,01% enfants ; 1%-10% adultes.

	Paresthésie : 0,01%-0,1% enfants ; 1%-10% adultes. Syndrome du canal carpien : 1%-10% adultes. Troubles vasculaires Hypertension : < 0,01% enfants ; 1%-10% adultes. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Dyspnée : 1 %-10% adultes. Apnée du sommeil : 1 %-10% adultes. Troubles musculo-squelettiques des tissus conjonctifs et osseux Douleur musculaire localisée (myalgie) : 1%-10% adultes ; 0,01%-0,1% enfants. Douleur et trouble articulaire (arthralgie) : > 10% adultes. Troubles généraux et conditions d'administration Faiblesse : 0,1%-1%. Douleur au niveau du site d'injection (réaction) : 1%-10%. Œdème (local et généralisé) : 1%-10% enfants ; 10% adultes. Explorations Glycosurie : < 0,01% enfants ; 0,01%-0,1% adultes (...)	Paresthésie : 0,01%-0,1% enfants ; 1%-10% adultes. Syndrome du canal carpien : 1%-10% adultes. Troubles Affections vasculaires Hypertension : < 0,01% enfants ; 1%-10% adultes. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Dyspnée : 1 %-10% adultes. Apnée du sommeil : 1 %-10% adultes. Troubles Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs et osseux systémiques Douleur musculaire localisée (myalgie) : 1%-10% adultes ; 0,01%-0,1% enfants. Douleur et trouble articulaire (arthralgie) : > 10% adultes. Progression de la scoliose : 1%-10% enfants. Troubles généraux et conditions anomalies au site d'administration Faiblesse : 0,1%-1%. Douleur au niveau du site d'injection (réaction) : 1%-10%. Œdème (local et généralisé) : 1%-10% enfants ; 10% adultes. Explorations Investigations Glycosurie : < 0,01% enfants ; 0,01%-0,1% adultes (...)
	Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques	
	Classe pharmacothérapeutique : Somatropine et analogues, code ATC : H01AC01 (hormones de l'anté-hypophyse et analogues) (...)	Classe pharmacothérapeutique : Somatropine et analogues hormones de l'anté-hypophyse et analogues, code ATC : H01AC01 (hormones de l'anté-hypophyse et analogues) (...)

3) Modification NL/H/0013/003-005/IB/79 (Adoptée par l'état membre de référence le 25/04/2014, Rectificatif ANSM en cours)

Motif de la modification	Précédente version	Nouvelle version
Mise à jour de la rubrique 2 du RCP suite aux recommandations de l'état membre de référence pour inclure les concentrations réelles de la substance active et non plus les concentrations théoriques + mises à jour selon le QRD template en vigueur.	Rubrique 2. Composition Qualitative et quantitative	
	o UMATROPE 6 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....6 mg Une fois reconstituée, elle contient 1,9 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)	o UMATROPE 6 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....6 mg Une fois reconstituée, elle contient 1,9 2,08 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)
	o UMATROPE 12 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....12 mg Une fois reconstituée, elle contient 3,8 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)	o UMATROPE 12 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....12 mg Une fois reconstituée, elle contient 3,8 4,17 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)
	o UMATROPE 24 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....24 mg Une fois reconstituée, elle contient 7,6 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)	o UMATROPE 24 mg / 3 ml La cartouche contient : Somatropine.....24 mg Une fois reconstituée, elle contient 7,6 8,33 mg/ml. La concentration après reconstitution mentionnée ci-dessus est une valeur théorique. (...)
	Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration	
	(...) Afin d'éviter des lipoatrophies les sites d'injection sous-cutanée doivent varier.	(...) Afin d'éviter des lipoatrophies les sites d'injection sous-cutanée doivent varier. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

	Rubrique 4.8 Effets indésirables	
	(...) Chez l'adulte : Chez les adultes qui ont un déficit en hormone de croissance, des phénomènes d'œdème, de douleur musculaire, de douleur et d'affection 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.	(...) Chez l'adulte : Chez les adultes qui ont un déficit en hormone de croissance, des phénomènes d'œdème, de douleur musculaire, de douleur et d'affection 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. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir.
	Rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	
	(...) Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur	(...) Tout produit-médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur