

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

SOMATROPINE

**SAIZEN 5,83 mg/ml, SAIZEN 8
mg/ml**

Solution injectable en cartouche

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 juillet 2022

- Hormone de croissance
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- Le retard de croissance (taille actuelle < -3 DS¹ et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus,
- Le traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope.

Dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le service médical rendu est désormais modéré, auparavant il était faible.

Quel progrès ?

Pas de modification du progrès dans la prise en charge.

¹ Déviation standard

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM. La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique pour chaque indication et les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de somatropine peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

L'intérêt du traitement doit être réévalué régulièrement.

Place du médicament

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

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

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

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

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

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

Déficit marqué en hormone de croissance documenté de l'adulte

La recherche d'un déficit en GH de l'adulte ne doit être réalisée que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non ;
- soit subi une radiothérapie cérébrale ;
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

Il n'y a pas de donnée pour justifier l'instauration d'un traitement par rhGH chez l'adulte de plus de 60 ans. Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois avant de rechercher puis de traiter un déficit somatotrope. Le traitement par rhGH est justifié si :

- le déficit est biologiquement prouvé par les tests appropriés ; et
- le patient a une détérioration marquée de la qualité de vie (fatigabilité, difficulté à l'effort) ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).

L'objectif du traitement est d'obtenir un bénéfice maximal en limitant les effets indésirables. Il est recommandé d'instaurer le traitement par des posologies faibles de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg/j. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration d'insuline-like growth factor I (IGF1) normale pour le sexe et l'âge. Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les 1 à 2 mois ; la dose de rhGH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF1. La dose minimale efficace devra être utilisée. L'instauration du traitement avec des doses faibles associées à l'augmentation progressive tous les 1 à 2 mois permet de réduire la survenue d'effets indésirables. En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de 3 à 6 mois sans dépasser les doses maximales préconisées par l'AMM. Les patients doivent être informés des effets indésirables (cf. RCP). En cas d'effets indésirables persistants, les posologies doivent d'abord être diminuées, puis l'arrêt du traitement devra être discuté.

La somatotropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif. Dans le cas d'un antécédent tumoral, en l'absence de diagnostic précis sur la pathologie tumorale ou si la tumeur est cliniquement connue pour récidiver fréquemment, il est déconseillé d'instaurer le traitement par la rhGH.

Dans les autres cas d'antécédent tumoral et avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non reprise du processus évolutif par une période de surveillance préalable à l'instauration du traitement, dont la durée est à déterminer avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens et en faisant appel à l'imagerie (IRM).

Suivi du traitement.

Il n'existe toujours pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rhGH chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective (amélioration de la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...). Les patients traités par la GH doivent cependant être régulièrement suivis avec recueil tous les 1 à 2 mois du poids, de la circonférence-taille/hanche, de la pression artérielle jusqu'à ce que les doses optimales de rhGH soient stabilisées. A partir de ce moment, les visites peuvent être semestrielles. Une appréciation de la qualité de vie ainsi que des paramètres de composition corporelle, en les comparant aux données de l'examen avant traitement, permet de décider de la poursuite du traitement. Lorsqu'il est décidé de traiter par GH un déficit secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être suivis régulièrement afin de dépister une éventuelle progression ou une récurrence. Toute récurrence ou progression de la tumeur implique l'arrêt du traitement.

L'observance et les résultats du traitement substitutif des déficits antéhypophysaires associés doivent être vérifiés au moins 1 fois par an et seront également pris en compte pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement.

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

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la CT
Indications concernées	<p>Enfants et adolescents :</p> <p>Indication de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspondant au périmètre de prise en charge :</p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement le retard de croissance (taille actuelle < -3 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.</p> <p>Adultes :</p> <p>Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débiter le traitement substitutif par SAIZEN. - Déficit acquis à l'âge adulte : Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance.
SMR	<p>Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : MODERE dans l'indication du 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 < -2DS, 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.</p> <p>Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope : MODERE</p>
ASMR	<p>Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription MEGHA portant sur une cohorte de 90 adultes suivis pendant 5 ans qui a répondu à la demande de la Commission de fournir des données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope, - des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec

des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par SAIZEN (somatropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,

- du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère que les nouvelles données ne modifient pas les conclusions précédentes de SAIZEN (somatropine) dans l'indication du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope.

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription SEPAGE portant sur une cohorte de 149 enfants SGA suivis pendant 5 ans mettant en évidence une augmentation progressive de la taille médiane avec une variation de + 1,4 SDS² après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales, avec un profil de tolérance conforme au profil connu de SAIZEN (somatropine),
- des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par SAIZEN (somatropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,
- du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère que les nouvelles données ne modifient pas les conclusions précédentes de SAIZEN (somatropine) dans l'indication du retard de croissance de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel.

ISP	SAIZEN (somatropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel</p> <p>Les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par rhGH. La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses. L'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté. Les critères d'instauration du traitement par rhGH qui doivent tous être réunis, sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – taille justifiant l'instauration du traitement ≤ -3 DS pour l'âge chronologique ; – taille à la naissance inférieure à -2 DS pour l'âge gestationnel ;

² Score de déviation standard

- enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus ;
- taille < - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

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

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

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

Déficit marqué en hormone de croissance documenté de l'adulte

La recherche d'un déficit en GH de l'adulte ne doit être réalisée que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non ;
- soit subi une radiothérapie cérébrale ;
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

Il n'y a pas de donnée pour justifier l'instauration d'un traitement par rhGH chez l'adulte de plus de 60 ans. Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois avant de rechercher puis de traiter un déficit somatotrope. Le traitement par rhGH est justifié si :

- le déficit est biologiquement prouvé par les tests appropriés ; et
- le patient a une détérioration marquée de la qualité de vie (fatigabilité, difficulté à l'effort) ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).

L'objectif du traitement est d'obtenir un bénéfice maximal en limitant les effets indésirables. Il est recommandé d'instaurer le traitement par des posologies faibles de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg/j. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration d'insuline-like growth factor I (IGF1) normale pour le sexe et l'âge. Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les 1 à 2 mois ; la dose de rhGH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF1. La dose minimale efficace devra être utilisée. L'instauration du traitement avec des doses faibles associées à l'augmentation progressive tous les 1 à 2 mois permet de réduire la survenue d'effets indésirables. En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de 3 à 6 mois sans dépasser les doses maximales préconisées par l'AMM. Les patients doivent être informés des effets indésirables (cf. RCP). En cas d'effets indésirables persistants, les posologies doivent d'abord être diminuées, puis l'arrêt du traitement devra être discuté.

La somatropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif. Dans le cas d'un antécédent tumoral, en l'absence de diagnostic précis sur la pathologie tumorale ou si la tumeur est cliniquement connue pour récidiver fréquemment, il est déconseillé d'instaurer le traitement par la rhGH.

Dans les autres cas d'antécédent tumoral et avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non reprise du processus évolutif par une période de surveillance préalable à l'instauration du traitement, dont la durée est à déterminer avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens et en faisant appel à l'imagerie (IRM).

Suivi du traitement.

Il n'existe toujours pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rhGH chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective (amélioration de la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...). Les patients traités par rhGH doivent cependant être régulièrement suivis avec recueil tous les 1 à 2 mois du poids, de la circonférence-taille/hanche, de la pression artérielle jusqu'à ce que les doses optimales de rhGH soient stabilisées. A partir de ce moment, les visites peuvent être semestrielles. Une appréciation de la qualité de vie ainsi que des paramètres de composition corporelle, en les comparant aux données de l'examen avant traitement, permet de décider de la poursuite du traitement. Lorsqu'il est décidé de traiter par rhGH un déficit secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être suivis régulièrement afin de dépister une éventuelle progression ou une récurrence. Toute récurrence ou progression de la tumeur implique l'arrêt du traitement.

L'observance et les résultats du traitement substitutif des déficits antéhypophysaires associés doivent être vérifiés au moins 1 fois par an et seront également pris en compte pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement.

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

Population cible	La population cible prévalente maximale de SAIZEN (somatropine) est estimée à 2 200 enfants SGA. La population cible de SAIZEN (somatropine) pour le traitement du déficit somatotrope chez l'adulte est estimée à environ 3 000 adultes.
Recommandations	<p>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception</p> <p>La Commission de la Transparence maintient sa recommandation de remboursement de l'hormone de croissance pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2DS et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.</p> <p>→ Autres demandes</p> <p>La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de SAIZEN (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.</p>

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence (CT) des spécialités SAIZEN (somatotropine), inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement :

- du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope,
- et du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA).

Cette réévaluation fait suite aux résultats finaux des études post-inscriptions MEGHA dans le déficit marqué en hormone de croissance de l'adulte et SEPAGE dans le retard de croissance chez les enfants SGA. Ces demandes d'études avaient été formulées par la Commission dans ses avis du 15 mai 2002 chez l'adulte et du 1^{er} mars 2006 chez l'enfant SGA.

Ces 2 études ont été examinées en Commission de la Transparence le 23 juin 2021 ainsi que les résultats d'une étude SAGhE européenne publiée en 2020³, concernant des jeunes adultes traités par hormone de croissance humaine recombinante pendant l'enfance, pour laquelle la Commission a souhaité disposer de données complémentaires sur la sous-population française. La Commission de la Transparence lors de sa séance du 23 juin 2021 a sursis à statuer dans l'attente de l'examen de ces données complémentaires.

1.1 Rappel des précédentes évaluations par la CT dans le déficit marqué en GH documenté de l'adulte

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

Les conclusions étaient que « l'efficacité du traitement par somatotropine est notable sur la normalisation de la composition de la masse corporelle et certains paramètres de qualités de vie mais aucune donnée objective ne permet de conclure à une action favorable en termes de morbidité ; en particulier l'effet préventif sur les risques cardiovasculaires et osseux n'a été évalué que sur des marqueurs indirects. Par ailleurs, le traitement des autres déficits n'est pas évalué de façon critique, en particulier la part qui revient aux autres traitements substitutifs hormonaux (Lthyroxine, corticostéroïdes, stéroïdes sexuels) à des doses mal adaptées ou à l'absence de compliance à ces traitements. Enfin, le bénéfice escompté doit être mis en balance avec la lourdeur du traitement (injections quotidiennes) et avec certains effets indésirables inhérents à la GH ainsi qu'au risque non évalué d'accélération d'un processus tumoral, lié à une élévation de l'IGF-1 ».

³ Säwendahl et al. Lancet Diabetes Endocrinol. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. 2020.

La Commission de la Transparence avait ainsi rendu un avis défavorable au remboursement et sollicité de nouvelles données d'efficacité et de tolérance dans cette indication.

Dans l'avis de la CT du 31 mai 2000, les 3 spécialités à base de somatropine UMATROPE, GENOTONORM et NORDITROPINE ont été proposées au remboursement avec un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes de qualité de vie chez certains patients. La CT a alors demandé à tous les laboratoires concernés, qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'Observatoire National des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Cette demande d'étude post-inscription a également été formulée pour SAIZEN (somatropine) dans l'avis d'extension d'indication du 15 mai 2002⁴ dans le « traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit somatotrope », dans lequel la CT avait octroyé un SMR modéré et un partage d'amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) des médicaments de comparaison.

En réponse à la demande de la CT, les laboratoires ont mis en place des études observationnelles de suivi à 5 ans des patients traités par hormone de croissance. Les patients ont été inclus dans ces études à partir de 2003, pour les spécialités les plus anciennes à base de somatropine (GENOTONORM, NORDITROPINE, UMATROPE et SAIZEN) et à partir de 2005 pour NUTROPINAQ. Ces études ont été réalisées de façon distincte par chaque laboratoire, cependant un cahier de recueil commun a été mis en place pour l'ensemble des hormones de croissance concernées par la demande.

Dans l'avis du 3 octobre 2012⁵ relatif au renouvellement de l'inscription de SAIZEN (somatropine), les résultats intermédiaires de ces études ont été présentés mais ont été jugés de faible qualité méthodologique. La CT mentionnait qu'au total, près de 15 ans après l'évaluation initiale, les données disponibles sur l'efficacité de la rh-GH dans le déficit de l'adulte restent de qualité médiocre et les doutes quant à son efficacité à long terme sur la morbi-mortalité ne sont pas levés. La CT a maintenu un SMR modéré dans cette indication.

Pour les spécialités à base de somatropine, GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE, les résultats finaux de ces études ont été analysés en 2015 dans le cadre des avis de renouvellement d'inscription ; la CT a maintenu un SMR modéré pour chacune de ces spécialités⁶.

A noter que la CT avait demandé des données complémentaires à ces résultats finaux afin de connaître plus en détail :

- les situations dans lesquelles les spécialités concernées sont prescrites 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 raisons de sa non-utilisation ou de la non-adaptation des doses le cas échéant) ;

⁵ Avis de la CT du 3 octobre 2012 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12194_SAIZEN_03102012_AVIS_CT12194.pdf

⁶ Avis de la CT du 22 juillet 2015 concernant la spécialité GENOTONORM. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2057637/fr/genotonorm

Avis de la CT du 2 décembre 2015 concernant la spécialité NORDITROPINE. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2598132/fr/norditropine-simplexx-nordiflex

Avis de la CT du 21 janvier 2015 concernant la spécialité NUTROPINAQ. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2013177/fr/nutropinaq

Avis de la CT du 30 juillet 2015 concernant la spécialité UMATROPE. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048961/fr/umatrope

- les caractéristiques des patients arrêtant leur traitement, les motifs d'arrêt et les facteurs prédictifs.

Ces analyses complémentaires ont été évaluées par la CT en date du 18 septembre 2019⁷ qui a maintenu un SMR modéré des spécialités à base de somatropine, GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE, dans le traitement substitutif chez l'adulte ayant un déficit en hormone de croissance.

La présente réévaluation de SAIZEN (somatropine) repose sur les résultats définitifs de l'étude post-inscription MEGHA demandée par la CT chez l'adulte.

1.2 Rappel des précédentes évaluations par la CT dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Dans son avis du 1er mars 2006⁸ d'évaluation de l'extension d'indication de SAIZEN (somatropine) dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, la CT avait octroyé un SMR modéré provisoire et une ASMR V par rapport aux spécialités à base de somatropine, NORDITROPINE et GENOTONORM, précisant qu'elle subordonnera une éventuelle confirmation de son avis favorable, à la mise en place d'une étude de suivi et à ses résultats. Cette étude devrait permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt
- l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants
- la survenue d'effets indésirables.

La CT n'a recommandé le remboursement de SAIZEN (somatropine) dans cette indication que pour les enfants avec retard de croissance (**taille actuelle inférieure ou égale à - 3 DS** et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec 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.

Dans son avis du 7 décembre 2011⁹ de réévaluation du SMR de SAIZEN (somatropine) dans les indications de l'enfant non déficitaire, la CT a considéré que le SMR devenait faible dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel en raison d'un gain de taille faible observée dans les essais cliniques confirmé par des études observationnelles, et qu'il existait un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans leur enfance. La CT avait maintenu la restriction du remboursement dans la sous-population de l'indication ayant un retard de croissance (taille actuelle) inférieur ou égal à - 3 DS.

La CT a réaffirmé sa demande de disposer des résultats de l'étude post-inscription dans cette indication en précisant qu'elle sera particulièrement attentive à la qualité des résultats présentés (données manquantes, perdus de vue).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 3 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de SAIZEN (somatropine) restait **faible** dans le retard de croissance chez les enfants nés

⁷ Avis de la CT du 18 septembre 2019 concernant les spécialités GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17313_GENOTONORM_NORDITROPINE_NUTROPINAQ_UMATROPE_PIS_EPI_Avis1_CT17313&17110&17312&17314.pdf

⁸ Avis de la CT du 1^{er} mars 2006 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032526.pdf>

⁹ Avis de la CT du 7 décembre 2011 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/saizen_07122011_avis_ct5421.pdf

petits pour l'âge gestationnel. La Commission recommande le remboursement de l'hormone de croissance pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle) **inférieure ou égale à - 3 DS** et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance < -2 DS et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

La présente réévaluation de SAIZEN (somatotropine) repose sur les résultats définitifs de l'étude post-inscription SEPAGE demandée par la CT en 2006 chez l'enfant SGA.

A noter que la CT avait également demandé, en 2004 pour les spécialités à base de somatotropine, GENOTONORM¹⁰ et UMATROPE¹¹, et en 2007 pour NORDITROPINE¹² et OMNITROPE¹³, la mise en place d'une étude de suivi pour les autres spécialités à base de somatotropine ayant l'indication chez l'enfant SGA. Pour les spécialités GENOTONORM et UMATROPE, les résultats finaux de ces études ont été analysés en 2015^{14,15} dans les avis de renouvellement d'inscription ; la CT a maintenu un SMR faible pour chacune de ces spécialités.

Seules les indications dans le déficit sévère en GH de l'adulte et le retard de croissance chez les enfants SGA sont concernées par la présente réévaluation. Pour les autres indications, se référer aux précédents avis de la Commission.

SAIZEN (somatotropine) est un médicament d'exception, sa prescription est encadrée par une Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

2. Indications

« SAIZEN est indiqué pour traiter :

Enfants et adolescents :

- le retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène, chez l'enfant.
- le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique.
- le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC), chez l'enfant prépubère.
- **le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.**

¹⁰ Avis de la CT du 21 juillet 2004 concernant la spécialité GENOTONORM. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031608.pdf>

¹¹ Avis de la CT du 4 juillet 2007 concernant la spécialité UMATROPE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4613_umatrope.pdf

¹² Avis de la CT du 21 juillet 2004 concernant la spécialité NORDITROPINE. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031609.pdf>

¹³ Avis de la CT du 3 janvier 2007 concernant la spécialité OMNITROPE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3383_omnitrope_.pdf

¹⁴ Avis de la CT du 17 juin 2015 concernant la spécialité UMATROPE. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13929_UMATROPE_PIS_RI_EPI_Avis2_CT13929.pdf

¹⁵ Avis de la CT du 22 juillet 2015 concernant la spécialité GENOTONORM. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14163_GENOTONORM_PIS_RI_Avis2_CT14163.pdf

Adultes :

Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :

Déficit acquis pendant l'enfance :

Les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débiter le traitement substitutif par SAIZEN.

Déficit acquis à l'âge adulte :

Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance.

3. 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 :

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

[...]

La dose quotidienne recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel (ou 1 mg/m²) administrés par voie sous-cutanée.

Le traitement doit être interrompu lorsque le patient a atteint une taille adulte satisfaisante ou lorsque les épiphyses sont soudées.

Pour un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le traitement est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Il devra être interrompu lorsque la taille finale sera atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an) et, lorsqu'une confirmation s'avère nécessaire, si l'âge osseux est > 14 ans (filles) ou > 16 ans (garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

[...]

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

[...]

Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses faibles : 0,15 à 0,3 mg/jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ensuite adaptée progressivement et contrôlée par les valeurs du taux du facteur de croissance (IGF-1). La dose d'entretien recommandée d'hormone de croissance dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible.

[...]

Mode d'administration

En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée tous les soirs.

Il est nécessaire de varier le site d'injection pour prévenir l'apparition de lipoatrophies. »

4. Besoin médical

L'hormone de croissance humaine (Growth Hormone : GH), ou somatotropine, est une substance produite jour et nuit par l'antéhypophyse et libérée dans la circulation sanguine. Elle joue un rôle important dans le métabolisme et favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité des os, participe à la sensation de bien-être. Chez l'enfant, l'hormone de croissance stimule la croissance. Son action se fait soit directement sur les tissus cibles (os, muscles, tissus adipeux), soit par l'intermédiaire des facteurs de croissance IGF (insuline like growth factors), particulièrement l'IGF-1 qui stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée).

4.1 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. Le terme de SGA ne fait pas référence à la croissance fœtale mais simplement au poids ou à la taille de l'enfant à la naissance. Il n'implique donc pas nécessairement un problème de croissance intra utérin sous-jacent même si la majorité des enfants nés SGA ont subi un retard de croissance intra utérin (RCIU). La petite taille persistante dans l'enfance ne concerne qu'environ 10 % des enfants nés petits pour l'âge gestationnel. La petite taille pour l'âge gestationnel est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les enfants nés SGA ont un risque accru d'altérations du développement neurologique, des fonctions cognitives et des performances scolaires. Les personnes nées SGA ont également, au cours de l'adolescence et de la vie adulte, un risque augmenté de diverses pathologies comme les cardiopathies ischémiques, le syndrome métabolique, le diabète de type II, l'insuffisance rénale et les altérations de la fonction reproductive. Selon la contribution de l'association de patients, la petite taille dans l'enfance et l'adolescence est source de difficultés (retrouvées plus tard à l'âge adulte). Elle impacte notamment la vie scolaire, sociale et a un retentissement psychologique important.

Les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par hormone de croissance. La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses. Les critères d'instauration du traitement par GH qui doivent tous être réunis, sont :

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

Les enfants traités par GH seront suivis tous les 3 mois en consultation dont une fois par an avec le spécialiste pour évaluer l'efficacité de ce traitement et l'intérêt de sa poursuite. Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance < 2

cm/an). Dans tous les cas, le traitement par hormone de croissance doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Le besoin médical est actuellement couvert par les spécialités disponibles uniquement à base de somatropine. Leur administration par voie sous-cutanée est quotidienne. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus.

4.2 Déficit marqué en hormone de croissance documenté de l'adulte

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

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

Le principal besoin du traitement substitutif chez l'adulte avec un déficit marqué en hormone de croissance documenté est d'inverser les conséquences métaboliques néfastes de la carence hormonale (sur la composition corporelle, les facteurs lipidiques et le risque cardiovasculaire) et d'améliorer la qualité de vie.

D'après les recommandations internationales^{16,17}, le déficit en GH est défini biologiquement et ne doit pas être recherché en dehors d'un contexte clinique évocateur.

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

D'après les dernières recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) et de l'American College of Endocrinology (ACE) publiées en 2019¹⁸, le déficit en GH chez l'adulte est une pathologie bien définie associée à une morbidité et une mortalité excessive.

Selon la contribution de l'association de patients GRANDIR, le déficit marqué en hormone de croissance chez l'adulte est source de difficulté, avec un impact notamment sur la vie professionnelle, sociale, sexuelle et amoureuse avec un retentissement psychologique important.

¹⁶ Ho KK Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:695-700.

¹⁷ Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ;96:1587-1609.

¹⁸ Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *Endocr Pract.* nov 2019;25(11):1191-232.

La prise en charge actuelle des adultes atteints de déficit en hormones de croissance repose sur le traitement par hormone de croissance à base de somatropine.

Le besoin médical est actuellement couvert par les spécialités disponibles uniquement à base de somatropine. Leur administration par voie sous-cutanée est quotidienne. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans le déficit marqué en GH de l'adulte.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Déficit marqué en hormone de croissance documenté de l'adulte

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de SAIZEN (somatropine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement substitutif chez l'adulte avec un déficit marqué en hormone de croissance documenté.

5.1.1 Médicaments

NOM ([DCI]) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Oui	Retard de croissance lié à un déficit en hormone de crois- sance chez l'adulte.	18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III (avis du 31/05/2000)	Oui
OMNITROPE (somatropine) Sandoz			3/10/2012 Renouvellement d'inscription	Modéré	ASMR V (avis du 03/01/2007)	Oui
UMATROPE (somatropine) Lilly			18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III (avis du 31/05/2000)	Oui
NORDITROPINE (somatropine) Novo Nordisk			18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR III (avis du 31/05/2000)	Oui
NUTROPINAQ (somatropine) Ipsen			18/09/2019 Réévaluation	Modéré	ASMR V (avis du 15/09/2004)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

5.2 Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Les CCP de SAIZEN (somatropine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus.

5.2.1 Médicaments

NOM ([DCI]) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Oui	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge ges- tationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rat- trapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus	22/07/2015 Renouvelle- ment d'inscrip- tion	Faible ¹⁹	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui
OMNITROPE (somatropine) Sandoz			3/10/2012 Renouvelle- ment d'inscrip- tion	Faible ¹⁹	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui
UMATROPE (somatropine) Lilly			17/06/2015 Renouvelle- ment d'inscrip- tion	Faible ¹⁹	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui
NORDITROPINE SIMPLEXX - NORDIFLEX (somatropine) Novo Nordisk			2/12/2015 Renouvelle- ment d'inscrip- tion	Faible ¹⁹	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SAIZEN (somatropine) dans le traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté et du

¹⁹ 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.

retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont les médicaments à base de somatropine cités dans les tableaux ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité SAIZEN (somatropine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans les mêmes indications.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	Sans objet
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Seuls les avis en rapport avec les indications évaluées dans le présent avis sont présentés ci-après.

Date de l'avis (motif de la demande)	15/05/2002 (extension d'indication)
Indication	Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants : a) déficit acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débiter le traitement substitutif par SAIZEN. b) déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine) et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance.
SMR (libellé)	Modéré

ASMR (libellé)	SAIZEN partage l'amélioration du service médical rendu (niveau III) des médicaments de comparaison dans le traitement substitutif par hormone de croissance chez le sujet adulte présentant un déficit somatotrope.
Place dans la stratégie thérapeutique	-
Études demandées	La Commission demande qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'Observatoire National des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Date de l'avis (motif de la demande)	01/03/2006 (extension d'indication)
Indication	SAIZEN est indiqué pour traiter le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	SAIZEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NORDITROPINE et GENOTONORM.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La petite taille ne constitue pas en soi une maladie. La décision de recourir à une supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui n'ont pas de déficit. Les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra-physiologiques d'hormone de croissance sont en effet très incomplètement connus. Les effets pathologiques d'un excès d'hormone de croissance sont bien connus chez l'adulte. La stimulation de la production d'IGF-1, cytokine capable de stimuler la croissance des tumeurs ne doit pas être négligée.</p> <p>Les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.</p> <p>La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses.</p> <p>L'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté. Une partie du gain de taille pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.</p>
Études demandées	<p>La Commission de la Transparence subordonnera une éventuelle confirmation de son avis favorable, à la mise en place d'une étude de suivi et à ses résultats. Cette étude devrait permettre de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients recevant ce traitement

	<ul style="list-style-type: none"> - l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt - l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants - la survenue d'effets indésirables
Date de l'avis (motif de la demande)	07/12/2011 (réévaluation du SMR dans les indications de l'enfant non déficitaire)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique. - Traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère. - Traitement du retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 DS et taille des parents ajustée < - 1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	<p>Important dans les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance lié à un syndrome de Turner - Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique <p>Faible dans l'indication du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.</p>
ASMR (libellé)	<p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge du syndrome de Turner et de l'insuffisance rénale chronique.</p> <p>Pas d'ASMR (V) dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	-
Études demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	03/10/2012 (renouvellement de l'inscription)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène chez l'enfant. - Traitement du retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique. - Traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère. - Traitement du retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 DS et taille des parents ajustée < - 1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge

	<p>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.</p> <p>- Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débiter le traitement substitutif par SAIZEN. - Déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance.
SMR (libellé)	<p>Chez l'enfant :</p> <p>SMR important dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance lié à un déficit somatotrope - Retard de croissance lié à un syndrome de Turner - Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique <p>SMR faible dans l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) <p>Chez l'adulte :</p> <p>SMR modéré dans l'indication :</p> <p>Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit somatotrope</p>
ASMR (libellé)	-
Place dans la stratégie thérapeutique	-
Études demandées	-

8. Analyse des données disponibles

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont présentées ci-dessous.

Deux études post-inscription ont été conduites à la demande de la Commission :

- l'étude MEGHA réalisée chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope traités par SAIZEN (somatotropine) (cf. paragraphe 8.4.1),
- l'étude SEPAGE réalisée chez des enfants SGA traités par SAIZEN (somatotropine) (cf. paragraphe 8.4.2).

Sont également présentés les résultats de l'étude :

- ECOS, étude observationnelle dont l'objectif était d'évaluer l'adhérence et les résultats sur la croissance chez des patients pédiatriques traités par SAIZEN (somatotropine) à l'aide de l'auto-injecteur électronique Easypod (cf. paragraphe 8.5.1)
- SAGhE, étude européenne publiée en 2020²⁰ et menée dans 8 pays européens (dont la France) qui avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez des patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent (cf. paragraphe 8.3.5).

Ces données ont précédemment été examinées par la Commission le 23 juin 2021, qui a sursis à statuer dans l'attente de l'examen des données complémentaires sur la sous-population française d'une étude SAGhE européenne.

Le laboratoire a par conséquent fourni un dossier complémentaire dans lequel il précise que n'étant pas impliqué dans la mise en place de cette étude et n'ayant pas accès aux données, les données sur la sous-population française disponibles et présentées dans le dossier sont limitées, et issues des annexes de la publication de 2020 par Sävendahl des derniers résultats de l'étude SAGhE.

8.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique d'efficacité.

8.2 Qualité de vie

8.2.1 Etude post-inscription MEGHA dans le déficit marqué en hormone de croissance (GH) documenté de l'adulte

La qualité de vie des patients traités par SAIZEN (somatotropine) a été évaluée dans l'étude MEGHA à l'instauration et pendant le suivi du traitement en utilisant le questionnaire auto-administré PGWB. Lors de l'instauration du traitement, la qualité de vie des patients atteints d'un déficit à l'âge adulte a été perçue comme étant de moins bonne qualité que chez les patients atteints d'un déficit durant l'enfance.

L'analyse de la qualité de vie des patients ayant rempli le questionnaire PGWB a montré que le bien-être psychologique s'est amélioré en particulier de la visite initiale jusqu'à la visite à 6 mois.

Le score total moyen est passé de 60,7 ($\pm 20,9$) à 74,7 ($\pm 14,2$) au cours de la période de suivi puis est resté stable jusqu'à la visite à 5 ans.

Compte tenu du faible nombre de questionnaires remplis lors de la visite à 5 ans (8 questionnaires disponibles pour les 46 patients de la visite à 5 ans), ces résultats doivent être considérés avec prudence.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique de tolérance.

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

Le résumé des risques du PGR de SAIZEN (somatotropine) (version 12.0 du 25 février 2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

²⁰ Sävendahl et al. Lancet Diabetes Endocrinol. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. 2020.

Risques importants identifiés	<p>Résistance à l'insuline avec hyperinsulinisme, hyperglycémie</p> <p>Epiphysiolyse fémorale supérieure</p> <p>Nécrose avasculaire de la tête fémorale*</p> <p>Hypertension intracrânienne idiopathique</p> <p>Rétention des fluides</p> <p>Hypothyroïdisme</p> <p>Pancréatite</p> <p>Hypersensibilité localisée et généralisée</p> <p>Syndrome du canal carpien</p> <p>Gynécomastie</p> <p>Lipoatrophie localisée</p> <p>Interactions médicamenteuses avec : les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les médicaments antidiabétiques, les œstrogènes, les médicaments métabolisés par le cytochrome p450 3A4</p> <p>*la nécrose avasculaire est identifiée dans le RCP européen et non mentionnée dans le document de référence sur la tolérance (Reference Safety Information = RSI) (Company Core Data Sheet)</p>
Risques importants potentiels	<p>Néoplasme : nouveau néoplasme, néoplasme récurrent/progressif, second néoplasme</p> <p>Hémorragie intracrânienne et anévrisme intracrânien</p> <p>Immunogénicité</p> <p>Insuffisance surrénalienne aigüe</p>
Informations manquantes	<p>Femmes enceintes et allaitantes</p> <p>Patients âgés > 65 ans</p> <p>Enfants < 4 ans</p> <p>Patients avec insuffisance hépatique</p> <p>Adultes avec insuffisance rénale</p> <p>Patients avec une maladie cardiaque</p>

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 5 derniers PBRER couvrant la période du 8 mars 2011 au 31 mars 2021.

Dans le cadre du PBRER couvrant la période du 1^{er} avril 2017 au 31 mars 2020, le PRAC a demandé au laboratoire d'évaluer toutes les nouvelles données disponibles concernant le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) identifié dans l'étude SAGhE. À la suite de cette évaluation, aucune nouvelle mesure de minimisation du risque n'a été mise en place sur le risque d'AVC. Les événements suivants restent sous étroite surveillance : pneumonie, troubles cérébro-vasculaires (notamment AVC et événements hémorragiques), immunogénicité, néoplasme récurrent/second néoplasme, utilisation hors-AMM pour une puberté précoce, insuffisance surrénalienne aigüe, scoliose.

L'analyse des PBRER a conduit à certaines modifications du RCP liées à la tolérance décrites dans le paragraphe 8.3.4).

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et concernent notamment les rubriques :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Ajout du risque de second néoplasme chez les patients traités par la somatropine après leur premier néoplasme, de pancréatite et de scoliose ; ajout d'une mise en garde sur l'interaction avec les glucocorticoïdes et l'oestrogénothérapie.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des effets « pancréatite » (fréquence indéterminée), « réactions d'hypersensibilité localisées et généralisées » (fréquence indéterminée), « syndrome du canal carpien chez l'adulte » (fréquent) et « gynécomastie » (peu fréquent).

Extrait du paragraphe 4.8 Effets indésirables du RCP de SAIZEN (somatropine) :

« Jusqu'à 10 % des patients peuvent voir apparaître rougeurs et démangeaisons au site d'injection. Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance. Œdème, gonflement articulaire, arthralgie, myalgie et paresthésie peuvent être des manifestations cliniques de rétention hydrique. Cependant, ces symptômes ou signes cliniques sont généralement transitoires et dose-dépendants.

Les patients adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, diagnostiqué dès l'enfance, ont rapporté des effets indésirables moins fréquemment que ceux présentant un déficit en hormone de croissance acquis à l'âge adulte.

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. A ce jour, ces anticorps ont une capacité de liaison réduite et n'ont pas été associés à une diminution de la croissance, excepté chez les patients présentant des délétions génétiques. Dans de très rares cas, lorsque la petite taille est due à une délétion du complexe génique de l'hormone de croissance, le traitement par hormone de croissance peut induire le développement d'anticorps limitant la croissance.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, parmi lesquels certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteur de prédisposition. »

8.3.5 Autres informations : tolérance à long terme issue de l'étude observationnelle SAGhE

Suite à la demande de la Commission lors de l'examen du 23 juin 2021 qui souhaitait disposer d'une analyse de la sous-population française, le laboratoire a précisé que n'étant pas impliqué dans la mise en place de cette étude et n'ayant pas accès aux données, les données sur la sous-population française disponibles et présentées dans le dossier sont limitées, et issues des annexes de la publication de 2020 par Säwendahl des derniers résultats de l'étude SAGhE.

8.3.5.1 Rappel des données issues du registre français précédemment évaluées par la Commission

En rappel, l'étude SAGhE²¹ est une étude observationnelle, réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse par l'ANSM/DGS/INCa, qui avait pour objectif d'évaluer le risque de mortalité au long cours associé à un traitement par GH chez 6 928 patients adultes ayant débuté le traitement durant l'enfance pour petite taille.

²¹ Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe

Dans son avis du 7 décembre 2011, la Commission avait considéré que : « l'analyse menée chez les patients ayant un retard de croissance lié à un déficit isolé en hormone de croissance (environ 75% des patients) ou une petite taille de cause inexpiquée (avec ou sans retard de croissance prénatal) correspondant à près de 7 000 patients du registre, a montré un excès de risque de mortalité toutes causes confondues de 93 décès versus 70 attendus dans une population de référence en France.

Ce risque est en particulier augmenté chez les patients ayant reçu de fortes doses, au-delà de celles recommandées dans les AMM actuelles. Les données ne montrent pas d'augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondues). Elles suggèrent cependant une surmortalité liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses.

Le caractère observationnel de ces résultats ne permet pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

Si ces résultats constituent un signal, ils ne permettent pas, de par le schéma et la nature de l'étude, d'établir une relation de causalité entre la mortalité et le traitement par GH. D'autres facteurs, sont susceptibles d'avoir un lien avec la surmortalité observée dans la population étudiée.

Considérant les résultats de l'étude SAGHE française, l'EMA et la FDA ont conclu que le rapport bénéfice/risque restait favorable, qu'il était nécessaire de respecter strictement les indications, de ne pas dépasser les doses recommandées par l'AMM et d'attendre, avant de conclure définitivement, les résultats de l'étude SAGHE européenne ».

En 2014, l'étude française de Poidvin et al.²² est venue compléter les données de tolérance de l'étude SAGHE. Elle avait pour objectif d'évaluer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les 6 874 patients de petite taille traités par GH dans l'enfance soit pour un déficit idiopathique isolé ou associé à une malformation craniofaciale mineure soit nés petits pour l'âge gestationnel. Elle a été réalisée à partir de la même base de patients que la cohorte de l'étude SAGHE.

Sur la base de ces résultats, la Commission avait considéré dans ses avis relatifs aux GH²³ de 2015 que : « 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 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

²² Poidvin A. et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. Neurology 2014;83:780-86

²³ Avis du 22 juillet 2015 concernant les spécialités GENOTONORM (disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14163_GENOTONORM_PIS_RI_Avis2_CT14163.pdf); Avis du 17 juin 2015 concernant les spécialités UMATROPE (disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13929_UMATROPE_PIS_RI_EPI_Avis2_CT13929.pdf); Avis du 2 décembre 2015 concernant les spécialités NORDITROPINE (disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14586_NORDITROPINE_PIS_RI_EPI_Avis2_CT14586&14586.pdf); avis du 21 janvier 2015 concernant la spécialité NUTROPINAQ (disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13862_NUTROPINAQ_RI_EPI_Avis2_CT13862.pdf)

incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, co-médications, 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 (IC95% [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 6874 patients).

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de relation causale entre l'administration de la 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 ».

8.3.5.2 Extension de l'étude SAGhE à plusieurs pays européens

L'étude SAGhE a été étendue secondairement à plusieurs pays européens, avec une méthodologie relativement similaire à celle de l'étude SAGhE française. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, réalisée sur bases de données, qui avait pour objectif d'étudier le risque de mortalité au long cours associé à un traitement par GH chez des patients adultes traités par GH durant leur enfance. Les causes de décès ont été relevées à partir des sources disponibles de manière différente dans chaque pays.

En 2012, une étude préliminaire²⁴ a été menée dans 3 pays européens dans un sous-ensemble de 2 543 patients traités par GH durant l'enfance pour un déficit isolé en GH, une petite taille idiopathique ou pour un SGA.

Dans son avis du 3 octobre 2012²⁵, la Commission avait considéré que « les résultats ont montré que parmi les 21 décès identifiés, 12 étaient dus à des accidents, 4 étaient des suicides et 1 patient est décédé d'une pneumopathie avec défaillance organique multiple. Aucun cancer n'avait été relevé.

Dans une étude épidémiologique française (SAGhE), un surcroît de mortalité (SdMR = 1,33) a été observé chez les adultes ayant été traité par GH dans leur enfance. Ces malades étaient majoritairement déficitaires en GH. Ce signal n'a pas été confirmé dans les résultats préliminaires de l'étude SAGhE européenne. Des résultats complémentaires sont attendus.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par la GH dans le déficit en GH de l'enfant ».

8.3.5.3 Analyse récente des données de l'étude SAGhE européenne

Une nouvelle analyse des données de l'étude SAGhE européenne a été publiée en 2020²⁶. Cette étude a été menée dans 8 pays européens (dont la France) entre le 21 septembre 2009 et le 31 septembre

²⁴ Sävendahl L. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:213-7.

²⁵ Avis de la CT du 3 octobre 2012 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12194_SAIZEN_03102012_AVIS_CT12194.pdf

²⁶ Sävendahl et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. 2020.

2013 et avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez des patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent.

Le suivi de la mortalité a été enregistré de manière différente entre les 8 pays participants.

Les patients ont été classés à priori en 3 groupes à risque de mortalité en fonction de leur diagnostic conduisant à un traitement par GH : risque faible, modéré ou élevé.

Si un patient avait plusieurs diagnostics, il a été catégorisé dans le groupe à risque le plus élevé. Les groupes ont été définis de la manière suivante :

Groupe 1 à risque faible d'augmentation de la mortalité :

- **Groupe 1a** : Déficit isolé en hormone de croissance (IGHD), petite taille idiopathique (ISS) ou dysplasie squelettique légère (hypochondroplasie ou dyschondrostéose) ;
- **Groupe 1b** : Petite taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA).

Groupe 2 à risque modéré d'augmentation de la mortalité :

- Déficit hormonal hypophysaire multiple, syndromes définis (Syndrome de Turner, syndrome de Noonan, neurofibromatose de type 1, Prader-Willi), tumeurs hypophysaires bénignes, malformations cérébrales et extra-cérébrales sévères, utilisation à long terme de stéroïdes dans les maladies inflammatoires chroniques, syndrome de Cushing ou autres pathologies pédiatriques chroniques sévères.

Groupe 3 à risque élevé d'augmentation de la mortalité :

- Toutes les tumeurs malignes, histiocytose à cellules de Langerhans, insuffisance rénale chronique, greffe de moelle osseuse ou d'organes, syndromes avec un risque accru connu de tumeurs malignes, par exemple, syndrome de Bloom, syndrome de Fanconi, syndrome de Down et syndrome de rupture chromosomique.

Les années-personnes à risque de mortalité et les taux attendus à partir des données de la population générale ont été utilisés pour calculer les ratios standardisés de mortalité (RSM).

Effectifs

Au total, 24 232 patients ont été inclus dans la cohorte : 13 145 (54%) dans le groupe à faible risque, 7 188 (30%) dans le groupe à risque modéré, 3 587 (15%) dans le groupe à risque élevé ; 312 patients (1,3%) n'étaient pas classables. La majorité des patients ont été inclus en France (43%), suivi de l'Angleterre (16%) et de la Suède (12%).

Les données en termes de nombre de patients par pays et par groupe de risque sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Nombre de patients par pays et groupe de risque

	Groupe 1a	Groupe 1b	Groupe 2	Groupe 3	Non classifié	Total (%)
Belgique	336	168	607	271	0	1 382 (5,7%)
Suisse	293	76	257	120	5	751 (3,1%)
France	5 043	1 823	2 180	1 245	25	10 316 (42,6%)
Allemagne	789	168	644	178	5	1 784

						(7,4%)
Italie	980	143	167	54	20	1 364 (5,6%)
Pays-Bas	434	210	782	320	22	1 768 (7,3%)
Suède	953	623	852	338	199	2 965 (12,2%)
Royaume-Uni	462	644	1 699	1 061	36	3 902 (16,1%)
Total	9 290 (38,3%)	3 855 (15,9%)	7 188 (29,7%)	3 587 (14,8%)	312 (1,3%)	24 232

La durée moyenne de suivi a été de 16,5 ans. La dose moyenne de GH était de 30,1 µg/kg/jour.

La majorité des patients était des hommes (55%), sauf dans le groupe à risque modéré qui comprenait des patients atteints du syndrome de Turner (32%). La taille moyenne avant traitement était de -2,69 SDS. L'âge moyen au début du traitement était de 10,5 ans. Les patients ont été traités en moyenne durant 5 ans. Le délai moyen entre l'instauration du traitement par GH et le décès a été de 9,2 ans.

Tableau 2. Caractéristiques des patients en fonction du groupe de risque dans la population globale

	Total (n=24 232*)	1a (n=9 290)	1b (n=3 855)	2 (n=7 188)	3 (n=3 587)
Suivi moyen, années	16,5 (5,0)	16,3 (4,8)	17,2 (4,6)	17,0 (5,0)	15,4 (5,6)
Personnes-années à risque de décès	400 229*	151 004	66 229	122 319	55 392
Sexe					
Homme	13 425 (55,4 %)	6 331 (68,1%)	2 409 (62,5%)	2 329 (32,4 %)	2 168 (60,4%)
Femme	10 807 (44,6%)	2 959 (31,9%)	1 446 (37,5%)	4 859 (67,6 %)	1 419 (39,6 %)
Score SD de poids de naissance	-0,79 (1,32)	-0,35 (1,02)	-1,65 (1,35)	-0,98 (1,34)	-0,23 (1,15)
Score SD de taille au début du traitement	-2,69 (1,53)	-2,71 (0,92)	-2,95 (2,23)	-3,03 (1,49)	-1,67 (1,40)
Âge au début du traitement, années	10,5 (3,6)	10,9 (3,3)	10,0 (3,5)	9,9 (3,9)	11,1 (3,2)
Durée du traitement, années	5,0 (3,3)	4,5 (3,0)	4,8 (3,1)	6,0 (3,6)	4,8 (3,1)
Durée entre le début du traitement et le décès, années	9,2 (5,7)	10,8 (5,4)	11,4 (5,6)	9,6 (5,7)	8,3 (5,5)
Âge atteint au décès, années	20,1 (6,5)	22,2 (6,1)	23,6 (5,7)	20,2 (7,5)	19,1 (6,0)
Dose d'hormone de croissance (µg/kg/jour)	30,1 (12,7)	26,3 (11,0)	33,3 (17,4)	35,0 (10,8)	25,6 (8,6)

*312 patients n'ont pas pu être classés dans un groupe et ont été exclus des analyses (5 285 personnes-années à risque de décès exclus)

Résultats sur la mortalité en fonction du groupe de risque

Le suivi de la mortalité était complet à 96,7%, à l'exception de l'Italie, où les informations sur l'exhaustivité n'étaient pas disponibles.

La mortalité globale dans chaque groupe de patients a été comparée à la mortalité observée à des âges similaires dans la population générale. Les années-personnes à risque de mortalité et les taux attendus à partir des données de la population générale ont été utilisés pour calculer les ratios standardisés de mortalité (RSM).

- Groupe à faible risque 1a - Déficit isolé en hormone de croissance (IGHD), petite taille idiopathique (ISS) ou dysplasie squelettique légère (hypochondroplasie ou dyschondrostéose)

La mortalité globale n'était pas significativement augmentée (Ratio de mortalité standard (RSM)= 1,1 ; IC95 % [0,9–1,3]).

Analysé séparément, ce résultat était valable à la fois pour la France et les sept autres pays.

La dose quotidienne moyenne et la dose cumulée n'ont pas affecté la mortalité.

Le RSM le plus élevé a été observé chez les patients dont la durée de traitement était inférieure à 2 ans (1,6, IC 95% 1,1-2,3, p non significatif) et chez ceux dont la période écoulée depuis la fin du traitement était la plus courte (<1 an ; 3,3, IC 95% 1,8-5,7).

- Groupe à faible risque 1b - Petite taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA).

La mortalité globale était significativement augmentée lorsqu'elle était analysée pour tous les pays (RSM= 1,5 ; IC à 95 % [1,1–1,9]).

Lorsqu'elle est analysée séparément, le risque était significativement augmenté en France (1,7 ; IC95% [1,2–2,4]), mais pas significativement dans les 7 autres pays combinés (1,2 ; IC95% [0,8–1,9]).

Aucune association n'a été mise en évidence entre la dose cumulée et la dose quotidienne moyenne et une mortalité accrue. Toutefois le risque de mortalité était plus élevé dans le sous-groupe avec une dose quotidienne moyenne élevée ($\geq 50\mu\text{g/kg}$), (RSM = 2,7 (IC95% [1,4–5,4])

- Groupe à risque 2 et 3

Chez les patients à risque modéré ou élevé, la mortalité globale était nettement augmentée (RSM= 3,8 ; IC95 % [3,3–4,4] et 17,1, IC95% [15,6–18,7], respectivement). Lorsque analysés séparément, le risque était similaire en France et dans les 7 autres pays réunis.

Le RSM dans ces groupes n'était pas lié à la dose quotidienne ou à la dose cumulative d'hormone de croissance et diminuait avec la durée du traitement.

La mortalité toutes causes confondues était augmentée pour les patients avec plusieurs diagnostics sous-jacents.

Le risque de mortalité le plus élevé a été observé chez les patients ayant reçu un diagnostic de tumeur avant le début du traitement et pour les patients avec une tumeur du SNC préexistante (RSM 23,6, IC 95% 21,0–26,6).

Caractéristiques des décès

- Groupes de risque 1a et 1b

Les accidents et la violence étaient les causes les plus courantes de décès dans les groupes 1a et 1b, mais les taux n'étaient pas plus élevés vs la population générale.

La mortalité due aux néoplasmes n'était pas non plus augmentée dans les groupes 1a et 1b (RSM 0,9, IC 95 % 0,4-1,8 et RSM 0,6, IC 95 % 0,1-2,4, respectivement).

La mortalité due aux maladies du sang et des organes hématopoïétiques était significativement augmentée dans le groupe 1a (RSM 8,2, IC 95 % 2,6-25,4) ainsi que la mortalité due aux maladies du

système circulatoire dans les deux groupes 1a et 1b (RSM 2,4 IC 95% 1,2-4,6 et RSM 3,7 IC 95% 1,7-8,3 respectivement).

Concernant les maladies du système circulatoire, la mortalité due aux maladies cérébrovasculaires était significativement augmentée dans le groupe 1a (RSM 4,7, IC 95% 1,8 à 12,5) et le risque de maladies circulatoires autres que les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébrovasculaires était important dans le groupe 1b (RSM 5,0, IC 95% 2,1–11,9).

- Groupes de risque 2 et 3

Pour les groupes à risque modéré et élevé, la mortalité était augmentée pour plusieurs catégories de causes spécifiques, probablement en raison du diagnostic sous-jacent au sein de ces groupes à risque.

Ce résultat était aussi valable pour la France.

8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

La réévaluation des spécialités SAIZEN (somatropine) dans le traitement du déficit sévère en GH de l'adulte et dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) fait suite à la disponibilité des résultats finaux des études post-inscriptions MEGHA et SEPAGE, demandées par la Commission de la Transparence dans ses précédents avis.

8.4.1 Etude post-inscription MEGHA dans le déficit marqué en hormone de croissance (GH) documenté de l'adulte

Dans son avis du 15 mai 2002, la Commission a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement par SAIZEN (somatropine), en collaboration avec l'Observatoire National des prescriptions et de la consommation des médicaments.

8.4.1.1 Méthode

Le laboratoire a mis en place l'étude MEGHA non comparative, multicentrique, prospective dont l'objectif était de suivre pendant 5 ans des patients adultes atteints d'un déficit en GH et traités par SAIZEN (somatropine) et de décrire les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, l'observance au traitement, la tolérance et la qualité de vie chez des patients adultes traités par SAIZEN (somatropine) en France.

L'étude a inclus tous les patients adultes avec un déficit en hormone de croissance, traités par SAIZEN (somatropine) en France, qu'il s'agisse d'une première prescription ou d'un renouvellement de prescription.

L'étude a été mise en place dans 23 centres hospitaliers d'endocrinologie. La durée prévue de suivi des patients était de 5 ans.

8.4.1.2 Résultats

Effectif

Au total, 90 patients adultes ont été inclus entre décembre 2003 et octobre 2007, et ont été suivis sur une période de 5 ans (jusqu'en septembre 2012). Les patients ont été classés selon l'âge d'acquisition du déficit somatotrope :

- pendant l'enfance (54,4%, n=49) ;

- à l'âge adulte (45,6%, n=41).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 90 patients inclus, le traitement par hormone de croissance a été instauré à l'âge adulte pour 70 patients (77,8%). Les 20 autres patients étaient déjà sous traitement à l'âge adulte, avec une durée médiane de 1 an (0 à 9) à l'inclusion. La durée médiane de traitement chez ces patients était de 8 mois (3 à 39).

Sur les 70 patients pour lesquels le traitement a été instauré à l'âge adulte, 37% des patients (n=33/70) avaient été traités uniquement dans leur enfance et non à l'âge adulte, 41% (n=37/70) étaient naïfs de tout traitement (ni pendant l'enfance, ni à l'âge adulte).

L'âge médian au diagnostic de déficit en hormone de croissance était de 15 ans (0 à 55) : 7 ans chez les patients traités uniquement pendant l'enfance, 40 ans chez les patients naïfs de traitement, et 9 ans chez les patients traités à l'âge adulte.

Parmi les 49 patients dont le déficit somatotrope était apparu pendant l'enfance, 48 (98%) avaient été traités par une hormone de croissance pendant l'enfance. Le traitement a été arrêté chez la majorité de ces patients (46/48), avec délai médian d'arrêt de traitement avant l'inclusion de 4 ans (0 à 38).

La grande majorité des patients inclus (82,2% ; n=74) avait un diagnostic documenté du déficit en hormone de croissance, et 95,6% avait au moins 1 déficit hypophysaire associé (déficit en TSH (80,0% ; n=72), déficit en LH (hormone lutéinisante) (80,0% ; n=72), déficit en ACTH (hormone adrénocorticotrope) (66,7% ; n=60) et déficit en ADH (hormone antidiurétique) (24,4% ; n=22)). Parmi eux, 35 patients (38,9%) avaient 3 déficits hormonaux.

L'information concernant les valeurs d'IGF-1 à l'inclusion était disponible pour 96,7% des patients (n=87).

Le taux médian d'IGF-1 était de -2,19 SDS (-6,53 à 3,02), avec un taux plus faible chez les patients ayant un déficit acquis pendant l'enfance. 40,5% des patients avaient un taux d'IGF-1 compris dans la plage normale [-2 SDS ; +2 SDS]. Un taux d'IGF-1 < -2 SDS était observé chez 53,6% des patients ; 6,0% des patients avaient un taux d'IGF-1 > +2 SDS.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-après en fonction du statut du déficit.

Tableau 3 Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Déficit pendant l'enfance (N=49)	Déficit à l'âge adulte (N=41)	Total (N=90)
Age (ans) Médiane (min ; max)	20,0 (15 ; 45)	44,0 (17 ; 58)	29,5 (15 ; 58)
Sexe Hommes, n (%)	28 (57,1)	17 (41,5)	45 (50)
Taille (cm) Médiane (min ; max)	168,5 (142 ; 183)	167,0 (152 ; 198)	168,0 (142 ; 198)
Poids (kg) Médiane (min ; max)	65,40 (38 ; 142)	75,0 (47 ; 129)	70,9 (38 ; 142)
Indice de masse corporelle (kg/m ²) Médiane (min ; max)	23,80 (15,40 ; 42,40)	27,65 (19,40 ; 47,60)	25,90 (15,4 ; 47,6)

Rapport taille hanches Médiane (min ; max)	0,90 (0,72 ; 1,45)	0,90 (0,76 ; 1,04)	0,90 (0,72 ; 1,45)
Taux IGF-1 (SDS) Médiane (min ; max)	-2,49 (-6,53 ; 2,88)	-1,57 (-4,35 ; 3,02)	-2,19 (-6,53 ; 3,02)
Instauration d'un traitement par GH à l'âge adulte, n (%)			
A l'inclusion	34 (69,4)	36 (87,8)	70 (77,8)
Avant l'inclusion	15 (30,6)	5 (12,2)	20 (22,2)
Délai entre la 1 ^{ère} instauration pendant l'enfance jusqu'à l'inclusion Médiane (min ; max)	1 (0 ; 4)	1 (1 ; 9)	1 (0 ; 9)
Traitement à l'âge adulte en cours, n (%)	13 (86,7)	4 (80,0)	17 (85,0)
Nombre de mois de traitement cumulé Médiane (min ; max)	9,50 (4 ; 39)	5 (3 ; 21)	8 (3 ; 39)

Test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (diagnostic)

Au total, 118 tests de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance ont été réalisés chez 85 patients (94,4%), soit une moyenne de 1,31 tests par patient (0 ; 2). Parmi ces patients :

- 52 (57,8%) ont eu 1 test de stimulation ;
- 33 (36,7%) ont eu 2 tests de stimulation ;
- 5 (5,6%) n'ont eu aucun test de stimulation.

Les tests de stimulation effectués ont été le test d'hypoglycémie insulinique dans 55,1% des cas (65 tests), suivi d'autres tests dans 17,8% des cas et du test au glucagon-propranolol pour 7,6% des cas.

Parmi les patients ayant eu un test de première intention (test d'hypoglycémie insulinique), le diagnostic de déficit sévère en GH a été confirmé chez 78,5% des patients.

Le nombre de patients avec un déficit confirmé par des tests autres que l'hypoglycémie insulinique n'a pas été renseigné car ces tests n'ont pas été interprétés.

Parmi les 90 patients inclus, 58 (64,4%) ont eu un test de tolérance à l'insuline, dont 48 (53,3%) ont eu un test validé.

Posologie à l'inclusion et au cours du suivi

La dose médiane de GH prescrite à l'inclusion était de 0,24 mg/jour (0,12 à 3,12) : 0,30 mg/j chez les patients ayant un déficit acquis pendant l'enfance et 0,24mg/j chez les patients avec un déficit acquis à l'âge adulte. Au total, 25,5% des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP (0,15 à 0,30 mg/jour).

Quatre patients (4,4%) ont reçu une dose d'entretien supérieure à la dose recommandée dans le RCP de 1 mg/jour. Ces patients avaient tous un déficit acquis pendant l'enfance.

La GH a été prescrite majoritairement sous forme de 7 injections par semaine chez 79 patients (87,8%), ce qui est conforme au schéma d'administration préconisé dans le RCP.

La dose médiane de GH prescrite a augmenté au cours de la première année de suivi, passant de 0,24 mg/jour à l'inclusion à 0,48 mg/j après 12 mois. La dose médiane est ensuite restée stable entre 2 et 5 ans de suivi.

Durée de suivi des patients

Au total, 81,1% des patients ont été suivis pendant au moins 1 an, 61,1% pendant au moins 3 ans et 28,9% pendant au moins 5 ans.

Dosage d'IGF-1 au cours du suivi

Un dosage d'IGF-1 a été effectué pour plus de la moitié des patients à chaque visite.

Les valeurs médianes de l'IGF-1 ont augmenté au cours du suivi, notamment au cours des deux premières années (+0,34 SDS à la visite des 2 ans), et ont diminué à 5 ans (-0,09 SDS).

Une augmentation de la proportion de patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a été observée au cours des 5 ans de suivi : +34% à 2 ans et +26% à 5 ans. Ces pourcentages étaient plus faibles chez les patients atteints de déficits acquis pendant l'enfance.

Le pourcentage de patients chez qui la dose a été augmentée dans les 6 mois suivant une mesure de l'IGF-1 a diminué au cours du suivi, quel que soit la période d'apparition du déficit. Ainsi, le nombre de patients ayant une dose suffisante de GH a augmenté au cours du suivi.

Arrêt de traitement

Au total, 45 patients (50%) ont arrêté prématurément le traitement par SAIZEN (somatropine), après une durée médiane de 13 mois (1 à 58 mois). L'arrêt faisait suite à une décision du patient dans 71,1% des cas et à une décision médicale dans 15,6% des cas. Les motifs d'arrêt étaient un manque d'efficacité (11,1%), la survenue d'un événement indésirable (20,0%), un manque d'efficacité associé à un effet indésirable (2,2%), et des problèmes liés à l'injection (13,3%). Le motif d'arrêt n'était pas précisé pour 24 patients (46,7%) ou était manquant pour 3 patients (6,7%).

Parmi ces 45 patients, 13 patients (28,9%) ont commencé un autre traitement par GH après l'arrêt définitif de SAIZEN (somatropine).

La dose médiane de GH au moment de l'arrêt du traitement était de 0,39 mg/jour (0,12 à 3,12).

8.4.2 Etude post-inscription SEPAGE dans le retard de croissance chez les enfants SGA

Dans son avis du 1^{er} mars 2006²⁷, la Commission avait souhaité la mise en place d'une étude post-inscription dans l'objectif de décrire les caractéristiques des patients, l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive et la tolérance à long terme en pratique courante de soins.

8.4.2.1 Méthode

L'étude SEPAGE est une étude observationnelle prospective, multicentrique (34 centres), longitudinale, ouverte, dont l'objectif était de suivre au long cours des enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant une insuffisance staturale et traités par SAIZEN (somatropine) en France.

Les enfants SGA avec un retard de croissance devaient être suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte, l'arrêt du traitement ou la fin de l'étude en 2016.

²⁷ Avis de la CT du 1^{er} mars 2006 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032526.pdf>

8.4.2.2 Résultats

Effectifs

Au total, 149 patients traités par SAIZEN (somatotropine) ont été inclus dans 34 centres français entre mars 2009 et mai 2011.

Parmi eux, 80 patients (53,7%) ont arrêté prématurément l'étude. La durée médiane de suivi a été de 5 ans (2,3 à 5,7), et l'exposition médiane au traitement depuis son instauration a été de 5,1 ans (2,6 à 6,0).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 149 patients, 109 (73,2%) étaient naïfs de traitement par GH (moins de 3 mois de traitement), 36 (24,2 %) avaient été préalablement traités par SAIZEN (somatotropine), et 4 (2,7 %) préalablement traités par une autre GH.

L'âge médian d'instauration de traitement par GH était de 7,0 ans (4,5 à 11,6). Un taux de 14,8% des patients a eu un début de traitement précoce avant l'âge de 4 ans, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La vitesse de croissance médiane avant l'instauration du traitement était de -1,7 SDS (-3,1 à -0,6). Un taux de 15% des patients avec des données disponibles avait une vitesse de croissance >0 SDS à l'inclusion, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La taille médiane pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement était de -2,8 SDS (-3,2 à -2,4). Un taux de 63,5% des patients inclus avait une taille pour l'âge chronologique ≥ -3 SDS, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La différence médiane entre la taille cible et la taille réelle était de -1,9 SDS (-2,7 à -1,3). Un taux de 14,6% des patients a atteint une taille cible > -1 SDS par rapport à la taille attendue, ne justifiant pas le traitement par SAIZEN (somatotropine) selon la FIT.

Parmi les patients pour lesquels des données de naissance étaient renseignées (c'est-à-dire 144 patients avec des données sur la taille en SDS, 148 patients avec des données sur le poids en SDS et 145 patients avec des données sur l'une des deux conditions parmi les 149 patients) :

- 41 patients soit 27,7% des patients avaient un poids de naissance inférieur aux valeurs normales (< -2 DS) ;
- 109 patients soit 76,2% avaient une taille de naissance inférieure à la limite inférieure de la normale (< -2 DS).
- 113 patients soit 77,9 % avaient l'une des deux conditions ci-dessus.

Ainsi, 22,1% des enfants traités par SAIZEN (somatotropine) avec des données de poids et taille renseignées à la naissance (essentielles pour établir ou confirmer le diagnostic de SGA) ne remplissaient ni les conditions de taille ni de poids pour le diagnostic de SGA.

Les médecins qui ont pris en charge les patients (N=149) étaient principalement des pédiatres (59,1 %), des médecins généralistes (25,5 %) et des néonatalogistes (4,0 %).

À l'inclusion, 68,1 % des patients avaient un taux d'IGF-1 dans la plage normale (-2 SDS ; $+2$ SDS) ; 21,7% des patients avaient un taux en dessous de -2 SDS et 10,1 % au-dessus de $+2$ SDS.

Posologie prescrite

La dose médiane de SAIZEN (somatropine) prescrite à l'inclusion était de 0,038 mg/kg/jour (0,035 à 0,048). Globalement, 83,2% des patients ont reçu une dose comprise entre 0,035 et 0,067 mg/kg/jour, 8,7% ont reçu une dose < 0,035 mg/kg/jour et 8,1% une dose > 0,067 mg/kg/jour. Ainsi, environ 91% des patients ont reçu une dose supérieure à la dose préconisée dans le RCP de 35 µg/kg/jour.

À l'inclusion, 53,7% des patients ont eu une posologie recommandée de 7 injections/semaine et 46,3% des patients ont eu 6 injections/semaine.

Une modification de la posologie est survenue chez 26,1 % après un an, 37,1 % après 2 ans, 26,2 % après 3 ans, 28,0 % après 4 ans, 28,9 % après 5 ans et 25,8% après 6 ans de suivi.

La principale raison de l'augmentation de la posologie a été la maximisation de l'efficacité, et a été plus fréquente au cours des premières années de suivi.

Observance au traitement

L'observance a été définie comme le rapport entre le nombre d'injections réalisées et le nombre total d'injections théoriques prescrites, sur déclaration du patient.

L'observance moyenne globale a été >95% à chaque visite, excepté après 48 mois de suivi (94,6%) et 72 mois de suivi (93,3%).

Le pourcentage de patients ayant oublié au moins une injection depuis la visite précédente a été compris entre 30 et 40 % après 3 mois à 2 ans de suivi et entre 20 et 30 % après 3 à 6 ans de suivi.

Arrêts de traitement

Des arrêts de traitement temporaires (≥ 7 jours consécutifs entre deux visites) ont été signalés chez 11,2% après un an de suivi, 16,9% après 2 ans, 11,7% après 3 ans, 15,1 % après 4 ans, 10,5 % après 5 ans et 19,4 % après 6 ans de suivi.

La principale raison de l'arrêt temporaire du traitement a été la communication des résultats de l'étude de tolérance SAGhE (augmentation des événements vasculaires cérébraux en France). Les autres raisons ont été : les vacances, la fenêtre thérapeutique (c'est-à-dire un arrêt temporaire décidé par le médecin dans un but clinique spécifique) et, très rarement, un traitement contraignant, une maladie intercurrente ou un problème de sécurité.

L'arrêt définitif du traitement par SAIZEN (somatropine) est survenu chez 57 patients (38,3%). Près de 12,1% des patients ont été perdus de vue (n=18).

Les principales raisons de l'arrêt définitif ont été les demandes des patients (ou des parents) pour 28,1 %, une taille satisfaisante atteinte pour 14,0% et une taille adulte atteinte pour 12,3%.

Les autres raisons ont été l'inefficacité du traitement (5 patients), la vitesse de croissance < 2 cm/an (4 patients), l'âge osseux > 14 ans chez les femmes ou > 16 ans chez les hommes (3 patients), la prescription d'un autre traitement par GH (3 patients), un événement indésirable (2 patients) et une autre raison (9 patients).

L'âge moyen des patients à l'arrêt du traitement par SAIZEN (somatropine) était de $13,7 \pm 3,7$ ans (4 à 20). La taille médiane était de -1,7 SDS (-2,5 à -1,1).

La durée médiane d'exposition au traitement par SAIZEN (somatropine) entre l'instauration et l'arrêt du traitement était de 3 ans (1,9 à 4,5 ans).

Taux d'IGF-1

Le pourcentage de patients avec un taux au-dessus de +2SDS a augmenté au cours des 5 ans de suivi : 20,9 % après 1 an, 26,8 % après 2 ans, 28,4 % après 3 ans, 33,8 % après 4 ans et 35,0 % après 5 ans. Parmi les patients suivis pendant 6 ans, 28,0 % avaient un taux au-dessus de +2SDS.

Vitesse de croissance et suivi jusqu'à la taille adulte

La taille médiane a progressivement augmenté au cours du suivi, avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales (cf. tableau ci-dessous).

Quatorze patients ont atteint leur taille définitive (taille adulte) à un âge moyen de 17,4 ± 1,5 ans. La taille moyenne a été de 160,9 ± 9,7 cm.

La vitesse de croissance a augmenté durant la première année de traitement puis a diminué au cours des 5 ans de suivi (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 4 Valeurs des tailles et vitesses de croissance à chaque visite

	Instauration (n=148)	Inclusion (n=149)	3 mois (n=108)	6 mois (n=122)	1 an (n=134)	2 ans (n=124)	3 ans (n=103)	4 ans (n=93)	5 ans (n= 76)
Taille médiane (SDS)	-2,8	-2,7	-2,6	-2,3	-2,1	-1,9	-1,7	-1,6	-1,2
Variation médiane de la taille par rapport à l'inclusion (SDS)			0,2	0,3	0,5	0,9	1,1	1,2	1,4
Vitesse médiane de croissance (cm/an)	4,75	5,0	9,4	8,1	7,7	6,8	6,4	6,0	5,9
Vitesse médiane de croissance (SDS/an)	-1,7	-1,5	4,3	3,0	2,1	1,7	1,5	1,2	1,5
Variation médiane de la vitesse de croissance par rapport à l'inclusion (cm/an)			4,4	2,2	2,3	1,5	1,3	0,5	0,7

Tolérance

Au total, 75,8% des patients (113/149 patients) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours du suivi (cf. tableau 4).

Tableau 5 Evénements indésirables

Evénements indésirables	Total n (%)
Au moins un EI	113 (75,8)
EI considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement	45 (30,2)
EI graves	20 (13,4)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	3 (02,0)
Décès	1 (00,7)

Les EI ont été principalement d'intensité légère (64,4%) à modérée (47,7%) ; 10,1% des patients ont rapporté un EI sévère. Les EI les plus fréquents ont été des céphalées (20,8%), une arthralgie (10,7%) et de la fièvre (10,1%).

Trois patients (2,0 %) ont été retirés prématurément de l'étude en raison de la survenue d'au moins un EI (1 arthralgie modérée, 1 arrêt cardiaque, 1 asthme, 1 hypertrophie adénoïdienne, 1 hématome léger).

Un EI grave a été rapporté chez 20 patients (13,4%). Seul un patient a eu 2 EIG (hypertension intracrânienne bénigne et céphalée) considérés comme lié au traitement par SAIZEN (somatropine).

Un décès a été rapporté au cours de cette étude (asthme et arrêt cardiaque) ; il n'a pas été considéré comme lié à SAIZEN (somatropine).

Aucune néoplasie ni aucun trouble cérébrovasculaire n'a été signalé dans cette étude. Quatre cas de tumeurs bénignes (2,7 %) ont été signalés au cours du suivi : 2 patients atteints d'hémangiome cutané (dont un considéré comme lié au traitement par l'investigateur), 1 patient avec une tumeur bénigne du follicule pileux (non jugé lié au traitement), et 1 naevus mélanocytaire (non jugé lié au traitement).

Aucun cas d'hyperinsulinémie ou de diabète n'a été signalé au cours de l'étude.

8.5 Données d'utilisation

8.5.1 Etude observationnelle ECOS

Méthode

L'étude observationnelle ECOS, longitudinale, multicentrique, réalisée sur base de données hospitalières en France entre janvier 2011 et décembre 2015, avait pour objectif d'évaluer l'observance et les résultats à long terme du traitement par SAIZEN (somatropine) sur la croissance chez des patients pédiatriques atteints de troubles de la croissance utilisant l'auto-injecteur électronique Easypod.

L'étude ECOS prévoyait de suivre au moins 200 enfants, âgés de 2 à 18 ans, traités par SAIZEN (somatropine) pour des indications autorisées en France, et suivi sur une période allant de 6 mois à 5 ans.

Le critère de jugement principal était le taux d'observance des patients, défini comme étant le rapport du nombre de jours où des injections ont été reçues par rapport au nombre de jours avec des injections planifiées.

Les critères de jugement secondaires étaient l'impact de l'observance sur les résultats de croissance (variation de la vitesse de croissance, de la taille et des taux d'IGF-1).

Les différentes populations d'analyse de l'étude étaient :

Population Full Analysis Set (FAS) : tous les patients inclus dans l'étude. Cette population a été utilisée pour décrire les caractéristiques des patients.

Population Complete Analysis Set (CAS) : tous les patients répondant aux 3 critères suivants :

- aucune donnée manquante sur la date de début de traitement,
- aucune donnée manquante sur les données d'injection enregistrées dans Easypod de plus d'une semaine après la date enregistrée de début de traitement,
- une taille renseignée à une date la plus proche possible de début de traitement et pour l'évaluation à un an.

Cette population a été utilisée pour évaluer la corrélation entre le taux d'observance et les résultats de croissance.

- Populations Easypod / ECOS : tous les patients de la population CAS disposants de données sur l'observance sur une période d'au moins 3 mois après le début de l'utilisation d'Easypod (population Easypod) ou après le recrutement de l'étude (population ECOS). Les résultats sur l'observance ont été analysés dans les populations ECOS et Easypod. Les populations étant similaires, les résultats de la population ECOS ont été décrits.

Résultats

Effectif

Au total, 223 patients ont été inclus dans l'étude (population FAS) dont : 202 dans les populations d'analyse CAS et Easypod, et 201 dans la population ECOS.

Parmi les 202 patients inclus dans la population CAS, 175 (86,6 %) ont terminé l'étude. Parmi eux, 148 (73,3 %) ont atteint la fin de la période d'étude, 16 (7,9 %) ont atteint une taille proche de taille adulte et 11 (5,4 %) ont atteint une taille adulte finale.

Les motifs d'arrêt prématuré de l'étude ont été : l'arrêt du traitement par SAIZEN (somatropine) (n=19), perte de suivi (n=5), arrêt du dispositif Easypod (n=1) et autres raisons (n=2).

Caractéristiques des patients (population FAS)

Parmi les 223 patients inclus, 122 (54,7%) avaient un déficit en GH, 79 (35,4%) avaient un SGA, 19 (8,5%) avaient un syndrome de Turner et 3 (1,3%) avaient une maladie rénale chronique.

La plupart des patients étaient naïfs du traitement par SAIZEN (89,2 %, n=199). Parmi les 24 patients ayant déjà reçu un traitement par GH, 17 patients (7,6 %) avaient reçu plus de 2 traitements antérieurs par GH, 4 (1,8%) patients avaient reçu > 1 à ≤ 2 traitements antérieurs et 1 patient (0,4 %) a eu ≤ 1 traitement antérieur à la GH.

La majorité des patients était des hommes (54,0 %). L'âge médian des patients était de 10 ans (7 à 12). La taille moyenne ajustée du parent médian était de 166,7 ± 9,4 cm.

La dose de SAIZEN (somatropine) à l'inclusion était de 0,0384 mg/kg (0,0337 à 0,0420). Près de 86,6 % des patients ont eu des modifications des doses prescrites au cours du traitement. Des injections manquées ont été signalées chez 79,1 % des patients.

Taux d'observance quotidien au dispositif Easypod (population ECOS) : critère de jugement principal

Le taux médian d'observance au traitement (a été de 96,7 % à 3 mois, de 96,2% à 6 mois, de 92,3% à 1 an, de 87,1% à 2 ans et de 83,2% à 3 ans. Les taux d'observance ont relativement été similaires au cours de l'étude en fonction de l'indication (> à 95 % à 3 mois, ≥ 92 % à 6 mois et 1 an ; ≥ 85 % à 2 ans et ≥ 70 % à 3 ans) (cf. tableau 4).

L'observance au traitement en fonction du traitement antérieur par GH a montré un taux d'observance plus élevé chez les sujets naïfs par rapport à ceux ayant déjà reçu un traitement par GH plus de 2 ans auparavant (cf. tableau 5).

Tableau 6 Taux médian d'observance (%)

	3 mois	6 mois	1 an	2 ans
Par indication, % (Q1-Q3)				
Déficit GH	96,7 (91,2-100,0)	96,2 (87,0-98,8)	91,6 (81,4-97,4)	87,5 (72,3-94,6)
Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA)	97,4 (92,3-98,7)	96,8 (89,7-98,7)	92,9 (81,6-97,5)	84,8 (69,2-94,6)
Syndrome de Turner	95,1 (91,0-97,8)	92,9 (89,6-96,7)	92,6 (72,8-94,2)	87,7 (80,3-93,3)
En fonction de la durée de traitement antérieur par GH, % (Q1-Q3)				
Patients naïfs de traitement par GH	96,7 (89,9-98,9)	94,0 (86,7-98,7)	90,7 (80,2-96,8)	85,9 (70,5-94,6)
Patients avec traitement par GH > 2 ans	93,4 (85,7-98,7)	88,2 (72,5-98,1)	88,2 (64,7-94,5)	81,4 (54,0-94,4)

Profil d'observance (population ECOS)

Une légère augmentation du taux d'observance au traitement a été observée chez les patients âgés de 1 à 6 ans par rapport à ceux plus âgés. Un taux d'observance similaire a été observé en fonction du sexe.

Corrélation entre le taux d'observance et les résultats de croissance (population CAS et ECOS)

L'impact de l'observance sur les résultats cliniques a été évalué par la corrélation entre l'observance et les résultats relatifs à la croissance.

Les patients naïfs de traitement ont présenté une variation plus importante des résultats de croissance par rapport aux patients prétraités depuis plus de 2 ans par SAIZEN (somatotropine) :

- Taille médiane en cm : +8,0 (2,5 à 14) chez les patients naïfs versus +6,30 (3,5 à 9,1) chez les patients prétraités ;
- Taille en SDS : +0,45 (-0,5 à 1,5) versus + 0,12 (-0,1 à 0,9) ;
- Vitesse de croissance en cm/an : +7,98 (2,3 à 13,8) versus + 6,36 (3,2 à 10,8) ;
- Vitesse de croissance en SDS : +1,89 (-4,0 à 18,6) versus + 0,22 (-3,1 à 8,0).

L'analyse de la corrélation entre le taux d'observance et les résultats de croissance a suggéré une faible corrélation sur la variation de la taille en cm (0,071) et en SDS (0,061), sur la variation de la vitesse de croissance en cm/an (0,093) et en SDS (0,006). Les résultats selon l'indication ont suggéré une faible corrélation chez les patients avec un déficit en GH et une corrélation faible/modérée chez les patients avec syndrome de Turner (cf. Tableau 6).

Tableau 7 Corrélation entre le taux d'observance et les résultats de croissance (toutes indications)

Facteur de corrélation de Spearman	Déficit GH (n=110)	SGA (n=71)	Syndrome de Turner (n=18)	Total (n=201)
Changement taille (cm)	0,167	-0,148	0,508	0,071
Changement taille (SDS)	0,206	-0,158	0,196	0,061
Vitesse de croissance (cm/ an)	0,193	-0,110	0,440	0,093
Vitesse de croissance (SDS)	0,153	-0,224	0,018	0,006

Ces résultats sont à prendre avec précaution en raison du faible nombre de patients dans chacun des sous-groupes et de l'absence d'ajustement.

8.5.2 Données de l'assurance maladie

Selon les données de l'Assurance Maladie (SNDS) de 2017 à 2019, le nombre de patients traités par SAIZEN (somatotropine) de 2017 à 2019 est présenté dans le Tableau 8.

Tableau 8: Répartition du nombre de patients traités par SAIZEN par présentation (2017-2019).

	2017	2018	2019
SAIZEN 5,83 mg/ml, cartouche de 1,03 ml de solution (B/1)	669	659	669
SAIZEN 8 mg/ml, cartouche de 1,50 ml de solution (B/1)	95	259	478
SAIZEN 8 mg/ml, cartouche de 2,50 ml de solution (B/1)	1575	1621	1739

8.6 Résumé & discussion

La réévaluation des spécialités SAIZEN (somatotropine) dans le traitement du déficit sévère en GH de l'adulte et dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) fait suite à la disponibilité des résultats finaux des études post-inscriptions MEGHA chez l'adulte et SEPAGE chez l'enfant SGA, demandées par la Commission de la Transparence dans ses avis du 15 mai 2002 (adulte) et 1^{er} mars 2006 (enfant SGA). Aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'a été déposée par le laboratoire.

Une nouvelle analyse des données de l'étude SAGhE européenne a été publiée en 2020³. Cette étude a été menée dans 8 pays européens (dont la France) et avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez des patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent.

8.6.1 Etude post-inscription MEGHA dans le déficit marqué en GH documenté de l'adulte

Dans son avis du 15 mai 2002²⁸, la Commission avait souhaité qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement, en raison de données limitées sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

²⁸ Avis de la CT du 15 mai 2002 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/saizen_eit_ri.pdf

L'étude MEGHA est une étude observationnelle française, non comparative, multicentrique, prospective, réalisée entre 2003 et 2012, qui avait pour objectif de suivre pendant 5 ans des patients adultes atteints d'un déficit en GH et traités par SAIZEN (somatotropine). Elle devait décrire les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, la qualité de vie et la tolérance au traitement.

Des résultats intermédiaires de l'étude MEGHA ont été pris en compte par la Commission en 2012, avec un maintien du SMR modéré dans cette indication.

Les résultats finaux de cette étude ont porté sur 90 patients adultes traités par SAIZEN (somatotropine) pour une primo-prescription (78%) ou un renouvellement de prescription (22%). Au total, 90 patients adultes ont été inclus entre décembre 2003 et octobre 2007, et ont été suivis sur une période de 5 ans (jusqu'en septembre 2012). Une majorité de patients (54,4%, n=49) avait un déficit somatotrope acquis pendant l'enfance et 45,6% (n=41) un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte.

La grande majorité des patients (82%) avait un diagnostic documenté du déficit en hormone de croissance. Près de 96% avait au moins 1 déficit hypophysaire associé, dont 39% avaient 3 déficits hormonaux. La taille médiane à l'inclusion était de 168 cm.

Le nombre de patients suivis a progressivement diminué au cours des années ; il est passé de 81% (73/90) à 1 an à 29% (26/90) à 5 ans.

A l'inclusion, le taux médian d'IGF-1 était de -2,19 SDS, avec 54% des patients ayant un taux d'IGF-1 < -2 SDS et 40% dans la plage normale [-2SDS ; +2SDS]. Les valeurs médianes de l'IGF-1 ont augmenté au cours du suivi, notamment au cours des 2 premières années (+0,34 SDS à la visite des 2 ans), et a diminué à 5 ans (-0,09 SDS).

Une augmentation de la proportion de patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a été observée au cours des 5 ans de suivi : +34% à 2 ans et +26% à 5 ans.

La dose médiane de GH prescrite à l'inclusion était de 0,24 mg/jour. Près de 26% des patients ont débuté le traitement à une dose > 0,30 mg/jour, dose supérieure à celle préconisée dans le RCP. Quatre patients (4,4%), atteints d'un déficit acquis pendant l'enfance, ont reçu une dose d'entretien supérieure à la dose recommandée dans le RCP de 1 mg/jour. Ces patients avaient tous un déficit. Environ 88% des patients ont eu une administration quotidienne de GH (conforme au schéma d'administration préconisé dans le RCP).

La dose de GH prescrite a augmenté au cours de la première année de suivi, passant de 0,24 mg/jour à l'inclusion à 0,48 mg/j après 12 mois. La dose est ensuite restée stable entre 2 et 5 ans de suivi.

Un test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance a été réalisé chez 94% des patients pour le diagnostic, avec une moyenne de 1,31 tests par patient. Le test d'hypoglycémie insulinique de première intention a été utilisé chez 55% des patients, dont 78,5% ont eu un diagnostic confirmé.

La moitié des patients ont arrêté prématurément le traitement par SAIZEN (somatotropine), après une durée médiane de 13 mois. Les principaux motifs d'arrêt ont été un manque d'efficacité (11%), la survenue d'un événement indésirable (20%) et des problèmes liés à l'injection (13,3%). Parmi ces patients, 29% ont commencé un autre traitement par GH.

8.6.2 Etude post-inscription SEPAGE dans le retard de croissance chez les enfants SGA

Dans son avis du 1er mars 2006²⁹, la Commission avait souhaité la mise en place d'une étude post-inscription dans l'objectif de décrire les caractéristiques des patients, l'observance, la durée de

²⁹ Avis de la CT du 1^{er} mars 2006 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032526.pdf>

traitement et les motifs d'arrêt, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive et la tolérance à long terme en pratique courante de soins.

L'étude SEPAGE est une étude observationnelle française, prospective, multicentrique, longitudinale, ouverte, réalisée entre 2009 et 2016, permettant de suivre au long cours 149 enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une insuffisance staturale et traités par SAIZEN (somatropine).

L'âge médian à l'instauration du traitement par GH était de 7 ans, avec près des 15% patients ayant eu une instauration du traitement à un âge <4 ans (critère ne justifiant par le traitement selon la FIT). Près de 73% des patients étaient naïfs de traitement par GH, 24% avaient été préalablement traités par SAIZEN (somatropine) et 3% traités par une autre GH.

La vitesse de croissance médiane avant l'instauration du traitement était de -1,7 SDS, avec près de 15% des patients ayant une vitesse de croissance >0 SDS à l'inclusion (critère ne justifiant pas le traitement selon la FIT).

La taille médiane à l'inclusion était de -2,8 SDS, avec près de 63% des patients ayant une taille \geq - 3 SDS (critère ne justifiant pas le traitement selon la FIT).

Environ 22% des enfants traités par SAIZEN (somatropine) pour lesquels des données sur le poids et la taille à la naissance étaient renseignées ne remplissaient ni les conditions de poids ni de taille pour le diagnostic de SGA.

À l'inclusion, 68% des patients avaient un taux d'IGF-1 dans la plage normale (-2SDS ; + 2SDS) et 22% avaient un taux < -2 SDS et 10% > +2SDS. Le pourcentage de patients avec un taux > +2SDS a augmenté au cours des 5 ans de suivi (35% à 5 ans).

La durée médiane de suivi a été de 5 ans et l'exposition médiane au traitement de 5,1 ans. Près de 54% des patients ont arrêté prématurément l'étude. Un arrêt définitif du traitement par SAIZEN (somatropine) a été rapporté chez 38% des patients. Les principales raisons ont été les demandes des patients ou des parents (28%), l'atteinte d'une taille satisfaisante (14%) et l'atteinte d'une taille adulte (12%). L'âge moyen à l'arrêt du traitement était de 13,7 ans, avec une taille médiane de -1,7 SDS.

La dose médiane de SAIZEN (somatropine) prescrite à l'inclusion était de 0,038 mg/kg/jour. Environ 91% des patients ont reçu une dose supérieure à la dose préconisée dans le RCP de 0,035 mg/kg/jour. A l'inclusion, près de 46% avaient une posologie de 6 administrations par semaine, alors que la posologie recommandée dans le RCP est d'une administration par jour.

La vitesse de croissance médiane a augmenté durant la première année (+2,1 SDS) puis a diminué au cours des 5 ans de suivi (+1,5 SDS à 5 ans). La taille médiane a progressivement augmenté au cours du suivi, avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales. Quatorze patients ont atteint leur taille définitive à un âge moyen de 17,4 ans. La taille moyenne était de 160,9 cm.

L'observance moyenne a été globalement >95%.

La tolérance a été globalement conforme au profil de tolérance connu. Au total, 76% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours du suivi. Les EI les plus fréquents ont été des céphalées (21%), une arthralgie (11%) et de la fièvre (10%). Près de 13% des patients ont rapporté un EI grave, mais seul un patient a eu 2 EIG (hypertension intra-crâniale bénigne et céphalée) considérés comme lié au traitement par SAIZEN (somatropine) et 2% des patients ont arrêté prématurément de l'étude en raison de la survenue d'un EI. Un seul décès a été rapporté au cours de cette étude (asthme et arrêt cardiaque), mais n'a pas été considéré comme lié à la somatropine. Aucun cas d'hyperinsulinémie ou de diabète n'a été signalé au cours de l'étude.

8.6.3 Etude observationnelle ECOS

Il s'agit d'une étude observationnelle d'utilisation, réalisée en France sur base de données hospitalières, entre 2011 et 2015, dont l'objectif était d'évaluer l'observance à long terme du traitement par SAIZEN (somatotropine) et l'impact de l'observance sur les résultats de croissance chez 201 enfants atteints de troubles de la croissance utilisant l'auto-injecteur électronique Easypod.

Le taux médian d'observance au traitement a été de 96,7 % à 3 mois, de 96,2% à 6 mois, de 92,3% à 1 an, de 87,1% à 2 ans et de 83,2% à 3 ans.

8.6.4 Etude de tolérance SAGhE européenne

Les résultats de cette étude viennent compléter ceux de l'étude SAGhE française, déjà pris en compte par la Commission dans ses précédents avis.

L'étude SAGhE européenne³⁰ est une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, réalisée sur bases de données dans 8 pays européens (dont la France), qui avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez 24 232 patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent. Les patients ont été classés a priori en 3 groupes à risque de mortalité en fonction de leur diagnostic en raison de l'hétérogénéité des patients traités par GH.

Cette étude a suggéré une association entre le risque de mortalité toutes causes confondues par un traitement par GH et le diagnostic sous-jacent chez les patients à risque modéré (RSM= 3,8 [3,3 ; 4,4]), à risque élevé (RSM= 17,1 [5,6 ; 18,7]) et les patients à faible risque nés petits pour l'âge gestationnel (RSM= 1,5 [1,1 ; 1,9]). Les résultats dans cette dernière population ont été portés par la sous-cohorte française (absence d'association pour les 7 autres pays).

Chez les patients à faible risque atteints d'un déficit isolé en GH ou d'une petite taille idiopathique, le traitement par GH n'a pas été associé à un surrisque de mortalité toutes causes confondues (RSM= 1,1 [0,9 ; 1,3]).

Une augmentation des doses moyennes quotidiennes ou cumulées de GH, quel que soit le groupe à risque, n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité.

Un surrisque de mortalité a été observée avec certaines causes sous-jacentes chez les patients à faible risque (maladies du sang et des organes hématopoïétiques et/ou maladies du système circulatoire et/ou maladies cérébrovasculaires). Chez les patients à risque modéré et élevé, la mortalité était augmentée pour plusieurs catégories de causes spécifiques, probablement en raison du diagnostic sous-jacent au sein de ces groupes à risque.

L'interprétation des résultats doit être faite avec précaution en raison des limites méthodologiques de l'étude (absence d'un groupe témoin non traité, absence d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, hétérogénéité de prise en charge dans les différents pays participants).

Le caractère observationnel de ces résultats ne permet pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

Si ces résultats constituent un signal de sécurité difficilement négligeable, ils ne permettent pas, de par le schéma et la nature de l'étude, d'établir une relation de causalité entre la mortalité et le traitement par GH. La conclusion de l'étude préconise la poursuite d'une surveillance à plus long terme. Dans ce contexte, la Commission souligne l'intérêt de la surveillance des biomarqueurs et notamment le rapport molaire IGF-1/IGF-BP3 chez les patients traités par GH qui pourrait être systématisé.

³⁰ Säwendahl et al. Lancet Diabetes Endocrinol. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. 2020.

8.6.5 Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription SEPAGE ont permis de répondre à la demande de la Commission de la Transparence en décrivant les caractéristiques de 149 patients SGA traités par SAIZEN (somatotropine) suivis pendant 5 ans, l'observance au traitement, la durée du traitement, les motifs d'arrêt, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants, et la survenue d'effets indésirables. Ces résultats ont mis en évidence que les critères d'instauration de traitement par somatotropine, prévus par l'AMM et la FIT, n'ont pas toujours été respectés, concernant notamment l'âge, les conditions de taille et de poids et la posologie.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une augmentation progressive de la taille au cours du suivi, avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales. Les résultats de l'étude post-inscription MEGHA ont permis de répondre à la demande de la Commission de fournir des données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Toutefois, l'analyse de cette cohorte de 90 adultes a montré que la prescription d'un traitement par SAIZEN (somatotropine) n'a pas toujours été réalisée en conformité avec le RCP et les critères d'éligibilité de la FIT. Les résultats de cette étude soulèvent les points suivants :

- 26% des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle recommandée dans le RCP,
- 22% des patients avaient une prescription différente du schéma d'administration préconisé dans le RCP de 7 injections par semaine,
- Seuls 5 (5,6%) patients n'ont eu aucun test de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance.

Les nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, présentent toutefois des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par SAIZEN (somatotropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs.

Les deux études post-inscription portant sur 149 enfants SGA et 90 adultes déficitaires en hormone de croissance suivis pendant 5 ans n'ont pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. Dans ces deux études descriptives, le profil de tolérance de SAIZEN (somatotropine) apparaît conforme au profil connu.

L'ensemble des spécialités à base d'hormone de croissance fait l'objet d'un recul d'utilisation important avec un suivi de pharmacovigilance renforcé dans un contexte où des signaux de surmortalité ou de survenue de tumeurs avaient été identifiés. Ces signaux ne sont, à ce jour, pas confirmés.

En conclusion, compte tenu de ces nouvelles données, SAIZEN (somatotropine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

8.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le PGR prévoit une étude observationnelle de tolérance (SALTO), en cours de réalisation, dont l'objectif est d'évaluer au long cours le risque de survenue de diabète et de tumeurs malignes pendant 10 ans après l'arrêt du traitement, chez un minimum de 200 patients nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) ayant reçu le traitement par hormone de croissance. La période d'inclusion de l'étude s'étend de 2011 à 2020 et la sortie d'étude du dernier patient est prévue pour 2030.

8.7.2 Dans d'autres indications

→ Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 3 octobre 2012 (renouvellement d'inscription), la place de SAIZEN (somatotropine) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

La somatotropine 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 thérapeutique³¹ pour chaque indication et les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de somatotropine peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

L'intérêt du traitement doit être réévalué régulièrement.

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

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

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

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

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

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

Déficit marqué en hormone de croissance documenté de l'adulte

La recherche d'un déficit en GH de l'adulte ne doit être réalisée que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non ;
- soit subi une radiothérapie cérébrale ;
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

³¹ FIT pour la spécialité SAIZEN – Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/saizen_2013_fit.pdf

Il n'y a pas de donnée pour justifier l'instauration d'un traitement par rhGH chez l'adulte de plus de 60 ans. Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois avant de rechercher puis de traiter un déficit somatotrope. Le traitement par rhGH est justifié si :

- le déficit est biologiquement prouvé par les tests appropriés ; et
- le patient a une détérioration marquée de la qualité de vie (fatigabilité, difficulté à l'effort) ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).

L'objectif du traitement est d'obtenir un bénéfice maximal en limitant les effets indésirables. Il est recommandé d'instaurer le traitement par des posologies faibles de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg/j. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration d'insuline-like growth factor I (IGF1) normale pour le sexe et l'âge. Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les 1 à 2 mois ; la dose de rhGH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF1. La dose minimale efficace devra être utilisée. L'instauration du traitement avec des doses faibles associées à l'augmentation progressive tous les 1 à 2 mois permet de réduire la survenue d'effets indésirables. En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de 3 à 6 mois sans dépasser les doses maximales préconisées par l'AMM. Les patients doivent être informés des effets indésirables (cf. RCP). En cas d'effets indésirables persistants, les posologies doivent d'abord être diminuées, puis l'arrêt du traitement devra être discuté.

La somatotropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif. Dans le cas d'un antécédent tumoral, en l'absence de diagnostic précis sur la pathologie tumorale ou si la tumeur est cliniquement connue pour récidiver fréquemment, il est déconseillé d'instaurer le traitement par la rhGH.

Dans les autres cas d'antécédent tumoral et avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non reprise du processus évolutif par une période de surveillance préalable à l'instauration du traitement, dont la durée est à déterminer avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens et en faisant appel à l'imagerie (IRM).

Suivi du traitement.

Il n'existe toujours pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rhGH chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective (amélioration de la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...). Les patients traités par la GH doivent cependant être régulièrement suivis avec recueil tous les 1 à 2 mois du poids, de la circonférence-taille/hanche, de la pression artérielle jusqu'à ce que les doses optimales de rhGH soient stabilisées. A partir de ce moment, les visites peuvent être semestrielles. Une appréciation de la qualité de vie ainsi que des paramètres de composition corporelle, en les comparant aux données de l'examen avant traitement, permet de décider de la poursuite du traitement. Lorsqu'il est décidé de traiter par GH un déficit secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être suivis régulièrement afin de dépister une éventuelle progression ou une récurrence. Toute récurrence ou progression de la tumeur implique l'arrêt du traitement.

L'observance et les résultats du traitement substitutif des déficits antéhypophysaires associés doivent être vérifiés au moins 1 fois par an et seront également pris en compte pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service médical rendu

10.1.1 Déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope

- Le déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope, est une pathologie au long cours, d'origine variée, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.
- Les spécialités SAIZEN (somatotropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
- Compte tenu des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription MEGHA portant sur 90 adultes suivis pendant 5 ans et de l'étude observationnelle SAGhE européenne dont les limites méthodologiques ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre le signal de surrisque de mortalité et le traitement par SAIZEN (somatotropine), rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication reste modéré.

- Il existe des alternatives médicamenteuses qui sont toutes à base de somatotropine.
- Les spécialités SAIZEN (somatotropine) sont des médicaments de première intention.

→ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence estimée à 3 000 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de nouvelle donnée clinique de morbi-mortalité,
- de la réponse au besoin partiellement couvert identifié, avec une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie sur la base des nouvelles données observationnelles disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de soins ou de vie en l'absence de données fournies,

SAIZEN (somatotropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SAIZEN (somatotropine) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.1.2 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.
- Les spécialités SAIZEN (somatropine) sont des médicaments à visée symptomatique.
- Compte tenu des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription SEPAGE portant sur une cohorte de 149 enfants SGA suivis pendant 5 ans mettant en évidence une augmentation progressive de la taille médiane avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales et de l'étude observationnelle SAGhE européenne dont les limites méthodologiques ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre le signal de surrisque de mortalité et le traitement par Saizen (somatropine), dont le profil de tolérance ne met pas en évidence de nouveau signal, le rapport efficacité/effets indésirables de SAIZEN (somatropine) dans cette indication est modéré.

- Il existe des alternatives médicamenteuses qui sont toutes à base de somatropine.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

→ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence estimée à 2 200 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de nouvelle donnée clinique de morbi-mortalité ou de qualité de vie,
- de la réponse au besoin partiellement couvert identifié, avec une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie sur la base des nouvelles données observationnelles disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de soins ou de vie en l'absence de données fournies,

SAIZEN (somatropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SAIZEN (somatropine) est modéré dans l'indication du retard de croissance (taille actuelle < -3 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication mentionnée ci-dessus et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription MEGHA portant sur une cohorte de 90 adultes suivis pendant 5 ans qui a répondu à la demande de la Commission de fournir des données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope,
- des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par SAIZEN (somatotropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,
- du recul important d'utilisation de la somatotropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère les nouvelles données ne modifient pas les conclusions précédentes de SAIZEN (somatotropine) dans l'indication du déficit marqué en hormone de croissance (GH) de l'adulte documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope.

10.2.2 Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription SEPAGE portant sur une cohorte de 149 enfants SGA suivis pendant 5 ans mettant en évidence une augmentation progressive de la taille médiane avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales, avec un profil de tolérance conforme au profil connu de SAIZEN (somatotropine),
- des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne qui porte sur un effectif important de patients, avec des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par SAIZEN (somatotropine) et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes ; ce signal de surmortalité ayant été identifié par la Commission dans ses avis antérieurs,
- du recul important d'utilisation de la somatotropine dans ses différentes indications, dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, compte tenu des signaux de tolérance (surmortalité, survenue de tumeur) précédemment identifiés, qui n'ont, à ce jour, pas été confirmés,

la Commission considère que les nouvelles données ne modifient pas les conclusions précédentes de SAIZEN (somatotropine) dans l'indication du retard de croissance de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel.

10.3 Population cible

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Selon l'évaluation en 2011 par la HAS du service rendu à la collectivité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire³² actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021³³, la population cible prévalente maximale de NORDITROPINE (somatotropine) s'élève à 2 200 patients dans l'indication remboursable (taille en DS < - 3), dans l'indication de l'AMM (taille en DS < - 2,5), elle est de 14 000 patients.

La population cible prévalente maximale de SAIZEN (somatotropine) est estimée à 2 200 patients.

Traitement substitutif chez les adultes avec un déficit somatotrope

Un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte³⁴. Par ailleurs, des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients³⁵.

Sur la base de ces chiffres, la population cible de SAIZEN (somatotropine) pour le traitement du déficit somatotrope chez l'adulte est estimée à environ 3 000 adultes.

11. 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

Médicament d'exception

La Commission de la Transparence maintient sa recommandation de remboursement de l'hormone de croissance pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2DS et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

→ Autres demandes

La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de SAIZEN (somatotropine) dans toutes les indications de l'AMM.

³² HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

³³ Insee, naissances totales par sexe (dernière mise à jour en février 2021) – Tableau « Naissances par sexe depuis 1901 » Disponibles sur : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/naissances-sexe/>.

³⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : OMNITROPE. Avis du 3 janvier 2007

³⁵ Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, Bachelot I, Chanson P, Rudelli CC, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. déc 1999;141(6):595-600.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Dates d'examen : 23 juin 2021, 29 juin 2022 Date d'adoption : 6 juillet 2022 Date d'examen des observations du laboratoire : 20 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association GRANDIR
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SAIZEN 5,83 mg/ml, solution injectable en cartouche – B/1 cartouche de 1,03 ml de solution (CIP : 34009 415 574 5 3) SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable en cartouche – B/1 cartouche de 1,5 ml de solution (CIP : 34009 415 576 8 2) – B/1 cartouche de 2,5 ml de solution (CIP : 34009 415 577 4 3)
Demandeur	MERCK SERONO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 3 mai 2011 SAIZEN (somatropine) fait l'objet d'un PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) 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
Code ATC	H01AC01 Hormones de l'anté-hypophyse et analogues

SAIZEN 5,83 mg/ml, SAIZEN 8 mg/ml, 20 juillet 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr