

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

somatropine

**NORDITROPINE FLEXPRO 5
mg, 10 mg, 15 mg**

Stylo prérempli

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 6 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 service médical rendu est désormais modéré, auparavant il était faible.

Quel progrès ?

Pas de 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

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 ≤ -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.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la CT
Indication concernée	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA, small for gestational age) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.</p> <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>
SMR	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.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription portant sur un échantillon de 291 patients issus d'un registre exhaustif de 1406 enfants SGA suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte mettant en évidence un score de déviation standard de la taille (HSDS) normal atteint par 66,3 % des patients lors de la dernière visite, - des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne portant 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 NORDITROPINE (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, <p>la Commission considère que NORDITROPINE (somatotropine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'enfant atteint de SGA.</p>
ISP	NORDITROPINE (somatotropine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	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 ≤ -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 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.

Population cible	La population cible prévalente maximale de NORDITROPINE (somatropine) est estimée à environ 2 200 patients.
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 < -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.</p> <p>→ Autres demandes</p> <p>La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de NORDITROPINE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.</p>

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	7
3. Posologie	8
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	14
8.1 Efficacité	15
8.2 Qualité de vie	15
8.3 Tolérance	15
8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT	23
8.5 Données d'utilisation	28
8.6 Résumé & discussion	29
8.7 Programme d'études	32
9. Place dans la stratégie thérapeutique	32
10. Conclusions de la Commission	33
10.1 Service Médical Rendu	33
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	34
10.3 Population cible	35
11. Autres Recommandations de la Commission	35
12. Informations administratives et réglementaires	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence de NORDITROPINE² (somatotropine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS³ et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus ».

NORDITROPINE (somatotropine) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 12 décembre 2003.

Dans son avis d'inscription du 21 juillet 2004, la Commission de la Transparence (CT) avait octroyé à NORDITROPINE (somatotropine) un service médical rendu (SMR) modéré et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité MAXOMAT (somatotropine)⁴ dans cette indication.

La Commission ne recommandait le remboursement de l'hormone de croissance 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.

La Commission de la Transparence avait subordonné l'inscription de NORDITROPINE (somatotropine) à la mise en place d'une étude de suivi. Cette étude devait 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.

Dans un avis de réévaluation du SMR en date du 7 décembre 2011, qui s'appuyait notamment sur les données du rapport de la HAS portant sur l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire⁵, la Commission mentionnait que « le gain de taille est faible. Les études observationnelles confirment cette faible efficacité observée dans les essais cliniques. Il existe un signal de tolérance faisant suspecter une surmortalité chez les adultes ayant utilisés l'hormone de croissance dans leur enfance. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure ». La Commission avait estimé que le SMR de NORDITROPINE (somatotropine) était désormais faible et l'ASMR absente (niveau V) dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel.

Un rapport d'analyse intermédiaire de l'étude post inscription a été examiné par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015, qui a estimé que le SMR restait faible.

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post inscription. Seule l'indication du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est concernée par la demande de réévaluation. Pour les autres indications, il est possible de se référer au dernier avis de la Commission du 2 décembre 2015.

² Il s'agit de la présentation NORDITROPINE FLEXPPO.

³ Score de déviation standard

⁴ L'AMM de MAXOMAT (somatotropine) a été abrogée le 23/12/2011.

⁵ HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du service rendu à la collectivité. Décembre 2011.

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

2. Indications

« Enfants :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance chez les filles présentant une dysgénésie gonadique (Syndrome de Turner).
- Retard de croissance chez les enfants prépubères dû à une insuffisance rénale chronique.
- **Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS⁶ et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.**
- Retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Adultes :

- Déficit somatotrope acquis dans l'enfance.

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

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

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

- Déficit somatotrope acquis à l'âge adulte

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

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

⁶ Le remboursement n'est recommandé que pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle ≤ - 3 DS).

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 :

Population pédiatrique

[...]

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

0,035 mg/kg/jour ou 1,0 mg/m²/jour

Une dose de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandée jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1 du RCP). Le traitement devra être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 SDS.

Le traitement devra être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles) soit > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

[...]

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)⁵.

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 naissance⁵. 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 scolaires⁵. 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 reproductive⁵. Selon les contributions des associations de patients, la petite taille dans l'enfance et l'adolescence est source de difficultés (mais aussi plus tard à l'âge adulte), 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 sont 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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de NORDITROPINE (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.

5.1 Médicaments

NOM ([DCI]) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non/ en cours
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Oui	Traitement du retard de croissance (taille actuelle $< - 2,5$ SDS (score de déviation standard) et taille parentale ajustée $< - 1$ SDS) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance $< - 2$ déviations	22/07/2015 Renouvellement d'inscription	Faible ⁷	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui
OMNITROPE (somatropine) Sandoz			3/10/2012 Renouvellement	Faible ⁷	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui

⁷ 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.

	standard (SDS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance (VC) < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.	d'inscription			
SAIZEN (somatropine) Merck Serono		17/06/2015 Renouvellement d'inscription	Faible ⁷	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui
UMATROPE (somatropine) Lilly		7/12/2011 Réévaluation	Faible ⁷	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 07/12/2011)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NORDITROPINE (somatropine) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments qui sont tous à base de somatropine cités dans le tableau ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité NORDITROPINE (somatropine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication « Treatment of paediatric patients with short stature born small for gestational age (SGA) with no catch-up growth by age 2 to 4 years ».

→ 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	Remboursement à 100% pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sans rattrapage de la croissance à l'âge de 4 ans ou plus.
Allemagne	Oui	Indication SGA remboursée à 100%
Pays-Bas	Oui	Indication SGA remboursée à 100%
Belgique	Oui	Remboursement à 100% dans le traitement du retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille ajustée à celle des parents < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Prescription réservée aux médecins spécialisés dans les troubles de la croissance.
Espagne	Oui	Indication SGA remboursée à 100%
Italie	Oui	Indication SGA remboursée à 100% dans les conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - la prescription doit être faite dans un centre autorisé, - poids à la naissance ≤ 2 SDS (<3^e percentile) pour l'âge gestationnel selon les tableaux de Bertino, - et/ou taille à la naissance ≤ 2 SDS selon les tableaux de Bertino associée à : - âge ≥ 4 ans au début du traitement, - taille $\leq -2,5$ SDS et vitesse de croissance <50^e percentile

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 21 juillet 2004 (Extension d'indication)
Indication	NORDITROPINE est indiqué dans le traitement du retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	Dans cette extension d'indication, les spécialités NORDITROPINE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité MAXOMAT.
Place dans la stratégie thérapeutique	La petite taille ne constitue pas en soi une maladie. La décision de recourir à un traitement de 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. Les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement. 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. Une partie du gain de taille pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.
Études demandées	La Commission de la Transparence ne recommande le remboursement de l'hormone de croissance dans cette indication que pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle inférieure ou égale à - 3 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance < -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. La Commission de la Transparence a subordonné ses recommandations à la mise en place d'une étude de suivi. Cette étude devrait permettre de décrire : <ul style="list-style-type: none">- 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 16 novembre 2005 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Toutes les indications dont le traitement du retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	-
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de NORDITROPINE dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.
Études demandées	La Commission de la Transparence subordonne ses recommandations à la mise en place de l'étude de suivi chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel demandée par la Commission de la Transparence dans l'avis du 21 juillet 2004 (et dans la FIT du 28 avril 2005). Elle a pris acte qu'un protocole, dont la validation est en cours, a été déposé par la firme.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 07 décembre 2011 (Réévaluation du SMR conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale dans les indications de l'enfant non déficitaire)
Indication	Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	Faible chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus et dont le retard de croissance (taille actuelle) est inférieur ou égal à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS
ASMR (libellé)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel.
Place dans la stratégie thérapeutique	-
Études demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 2 décembre 2015 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
SMR (libellé)	Faible dans le traitement 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.
ASMR (libellé)	-
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. L'intérêt du traitement doit être pesé à chaque étape du traitement.</p> <p>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.</p> <p>Les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de rh-GH peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'adulte, il n'existe pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rh-GH. L'amélioration est essentiellement subjective (impact sur la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...). Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 octobre 2012, la place de NORDITROPINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.</p>
Études demandées	La Commission souhaite disposer de l'analyse finale du registre des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) traités par NORDITROPINE dès qu'elle sera disponible.

8. Analyse des données disponibles

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans l'avis du 21 juillet 2004 chez les enfants SGA traités par NORDITROPINE (somatropine) (cf. paragraphe 8.4). Cette étude de suivi comportait deux phases :

- une phase I, de registre, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques de l'ensemble des patients SGA traités par NORDITROPINE (somatropine) et les conditions d'initiation du traitement ;
 - une phase II, de suivi prospectif d'un sous-groupe des patients inclus dans la phase I, dont l'objectif était d'évaluer la taille, l'observance et la tolérance au long terme d'un traitement par NORDITROPINE (somatropine).
- L'actualisation des données de tolérance avec notamment :
- les résultats de l'étude SAGhE⁸ européenne publiée en 2020⁹. Cette étude est une étude observationnelle de suivi de registre mise en place d'abord en France en 2007, étendue ensuite dans 7 autres pays européens : Belgique, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suède, Suisse et Royaume-Uni. A la demande de la Commission, le laboratoire a fourni une analyse de la sous population française (cf. paragraphe 8.3.5).
 - les résultats de l'étude européenne NordiNet IOS mise en place en 2002 et du programme américain ANSWER¹⁰ mis en place en 2006. Ces deux études observationnelles avaient pour objectif principal d'évaluer la sécurité à long terme de NORDITROPINE (somatropine) en pratique clinique courante. Elles ont inclus 17 995 patients pédiatriques européens suivis pendant 10 ans et 20 204 patients pédiatriques américains suivis pendant 14 ans. Toutefois, en raison de l'hétérogénéité des données et des pratiques selon les pays (différences notables entre l'Europe et les Etats-Unis au niveau de la taille des populations étudiées dans certaines indications et de la dose utilisée), leurs résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

8.1 Efficacité

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

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans le programme de suivi national, prospectif, des patients nés petits pour l'âge gestationnel traités par NORDITROPINE (somatropine). Il n'y a donc pas de données relatives à la qualité de vie dans le cadre de cette réévaluation.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Il n'a pas été fourni de nouvelle étude clinique dans le cadre de cette réévaluation.

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

Sans objet.

⁸ Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe

⁹ Säwendahl et al. Lancet Diabetes Endocrinol. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. 2020.

¹⁰ Lars Säwendahl, Michel Polak, Philippe Backeljauw et al. Treatment of children with GH in the United States and Europe: Long-term follow-up from NordiNet IOS and Answer Program-J Clin Endocrin Metab, 2019.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR/PBRER (Periodic safety update report / Periodic benefit-risk evaluation report) disponible, couvrant la période du 1^{er} avril 2017 au 31 mars 2020. Durant cette période, il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets secondaires chez les enfants sont peu fréquents ou rares.

[...]

Expérience après mise sur le marché :

En complément des effets indésirables mentionnés ci-dessus, ceux présentés ci-dessous ont été spontanément rapportés et sont globalement considérés comme potentiellement liés au traitement par Norditropine. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

- Tumeurs bénignes et malignes (y compris kystes et polypes) : certains cas de leucémies ont été rapportés chez un faible nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité (voir rubrique 4.3 du RCP). Formation d'anticorps dirigés contre la somatropine. Le taux de ces anticorps et leur capacité de liaison ont été très faibles et n'ont pas eu de retentissement sur la croissance après l'administration de Norditropine.
- Affections endocriniennes : hypothyroïdie. Diminution des taux sériques de thyroxine (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Affections du système nerveux : hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : maladie de Legg-Calvé-Perthes. La maladie de Legg-Calvé-Perthes surviendrait plus fréquemment chez les patients de petite taille.
- Investigations : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang. »

Depuis le dernier examen par la Commission, des modifications de RCP ont concerné notamment les rubriques :

- **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Ajout du risque de pancréatite bien que rare, devant être envisagée chez les patients traités par somatropine qui développent des douleurs abdominales, en particulier chez les enfants.
- **4.8 Effets indésirables** : ajout de l'effet « gynécomastie » chez l'adulte et l'enfant (peu fréquent).

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

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

L'étude SAGhE¹¹ est une étude observationnelle, réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse par l'ANSM/DGS/INCa, mis en place en 2007, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme d'un traitement par GH des jeunes adultes ayant débuté le traitement durant l'enfance.

¹¹ Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe

Dans son avis de réévaluation du SMR du 7 décembre 2011, la Commission mentionnait : « Il s'agit d'une étude observationnelle non publiée, menée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996. 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 confondus). 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.¹², qui complétait les données de tolérance de l'étude SAGHE, 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.

Dans son avis du 2 décembre 2015, la Commission mentionnait : « cette étude a conclu à un surcroît de risque cérébro-vasculaire et en particulier d'hémorragie méningée (SIR 5,7 à 9,3) chez les jeunes adultes de la cohorte par rapport aux sujets issus des registres.

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes :

- La comparaison avec un groupe de sujets externes à l'étude, dont on n'a pas évalué les facteurs de risque (autres que l'âge et le sexe) et n'ayant pas été sélectionnés avec les mêmes critères d'éligibilité que les sujets du registre rh-GH. Par conséquent, la comparabilité des groupes est incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, comédications, etc.) n'a été réalisé.
- L'absence de description de la méthode de validation des événements d'intérêt, compte tenu de la diversité des sources (questionnaire adressé aux patients, bases de données administratives, registre). Il est donc difficile de juger avec l'information disponible si les événements ont été correctement validés, d'autant plus que cette évaluation a été réalisée par un seul expert.
- La faible précision dans l'estimation par la méthode capture/recapture du nombre d'événements : 5,3 (IC95% [0,6-50,4]).

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

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 Analyse récente des données de l'étude SAGhE européenne

Une nouvelle analyse des données de l'étude SAGhE européenne a été publiée en 2020⁹. Cette étude a été menée dans 8 pays européens (dont la France) entre le 21 septembre 2009 et le 31 septembre 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 patientes atteintes 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 analysé 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 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.

8.3.5.3 Résultats de la sous-population française de l'étude SAGhE

Caractéristiques des patients

L'analyse a été menée chez 6 928 patients français de plus de 18 ans, traités par hormone de croissance entre 1985 et 1996 alors qu'ils étaient enfants. La sous-population française de l'étude SAGhE représentait la majorité des patients inclus (43%) dans l'étude européenne.

Il s'agissait de patients ayant un déficit isolé idiopathique (n = 5 162), une petite taille idiopathique (n=871), une dysfonction neurosécrétoire (n = 524) ou des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (n=335).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte française, n=6 892

Caractéristiques des patients	Valeurs
Nombre de patients (hommes)	6 892 (4 522)
Taille à la naissance (SDS), n=5 433	-1,2 ± 1,2
Poids à la naissance (SDS), n=5 671	-0,6 ± 1,1

Âge au début du traitement (années), n=6 892	11,0 ± 3,4
Taille au début du traitement (SDS), n=6 216	-2,7 ± 0,8
Poids au début du traitement (SDS), n=5 761	-1,6 ± 0,9
Indication traitement GH	
Déficit isolé en hormone de croissance	5 162 (75%)
Pic GH < 3µg/l	301 (4%)
Pic GH ≥ 3µg/l et < 7µg/l	1 563 (23%)
Pic GH ≥ 7µg/l et < 10µg/l	2 737 (40%)
Données manquantes pour le pic GH	561 (8%)
Pic GH ≥ 10 µg/l	1 730 (25%)
Dysfonction neurosécrétoire	524 (8%)
Petite taille idiopathique	871 (13%)
Nés petits pour l'âge gestationnel	335 (5%)
Année de début de traitement (%)	
1985-1987	510 (7%)
1988-1990	2 481 (36%)
1991-1993	2 381 (35%)
1994-1996	1 520 (22%)
Âge chronologique à la fin du traitement (année), n=6 402	15,1 ± 2,7
Dose moyenne (µg/kg/jour), n=6333	24,6 ± 12,2
Durée de traitement (année), n=6402	3,9 ± 2,6
Exposition au traitement (mg/kg), n=5 875	37,2 ± 31,4
Personnes-années de suivi (n)	116 403
Âge chronologique au moment du recensement ou du décès (année)	28,3 ± 5,3
Durée du suivi depuis le début du traitement par hormone de croissance jusqu'au recensement ou décès (année)	17,3 ± 4,1

Les données pour les 36 patients perdus de vue n'ont pas été incluses, aussi le nombre de patients inclus sans données manquantes est de 6 892.

Les patients avaient été sélectionnés pour un traitement par hormone de croissance, principalement dans la période prépubère, sur la base de tests de stimulation GH (pic inférieur à 10 µg/ml).

Les patients qui avaient un pic de GH supérieur à 10 µg/l et qui n'avaient pas de dysfonction neurosécrétoire étaient classés dans la catégorie « petite taille idiopathique », bien que ce ne soit pas une indication approuvée en France.

Les doses d'hormone de croissance étaient inférieures à celles utilisées actuellement, avec seul un petit nombre (n=281) de patients recevant une dose moyenne supérieure à 50 µg/kg/j, dans le cadre d'essais cliniques menés en partenariat entre l'Association France-Hypophyse et les laboratoires

pharmaceutiques ou à la demande du médecin (n=14). Ces essais concernaient des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (n = 226) ou avec un déficit en GH (n=41).

Résultats sur l'analyse de la mortalité

Un surrisque de mortalité toutes causes confondues (93 décès, versus 70 attendus dans une population de référence en France de taille normale), soit un Standardized mortality ratio SMR modéré (RSM= 1,33 [1,08 ; 1,64]) a été observé. Ces 93 patients sont décédés au cours du suivi, en moyenne 7,8 ± 5,2 années après la fin du traitement. Quatre patients sont décédés sous traitement ou quelques jours après l'arrêt. Pour 7 patients, la date exacte de fin de traitement n'a pas pu être déterminée et deux d'entre eux sont décédés sous traitement.

Dans une analyse multivariée ajustée sur la taille, l'utilisation de doses supérieures à 50 µg/kg/j a été associée à une augmentation de la mortalité (RSM = 2,94 IC 95% (1,22 – 7,07)).

Les décès par cancer de tout type n'étaient pas plus élevés. Cependant, la mortalité par cancer osseux était augmentée (RSM = 5,00 IC 95% (1,01 – 14,61)) ainsi que la mortalité par hémorragie méningée ou intracérébrale (RSM = 6,66 IC 95% (1,79 – 17,05)). Dans ces deux derniers cas, les effectifs étaient très faibles (3 décès par cancer osseux et 4 décès de causes cérébrovasculaires).

L'analyse du Pr Poidvin¹³, issue de la cohorte française de l'étude SAGhE qui avait pour objectif de mesurer l'incidence des cancers, a confirmé ces résultats. En effet, le risque de cancer de tout type n'était pas plus élevé versus la population générale (Standardized incidence ratios (SIR) 0,7, IC95% 0,5-1,1) et le risque de tumeur osseuse était augmenté (SIR 3,5, IC 95% 1,1-8,1). Cinq patients ont développé des tumeurs osseuses (1 chondrosarcome, 1 Sarcome d'Ewing et 3 ostéosarcomes) et 3 patients sont décédés.

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

Les résultats intermédiaires de l'étude de suivi demandée par la commission de la Transparence dans son avis initial du 21 juillet 2004 ont été évalués dans l'avis de la Commission du 2 décembre 2015. Les résultats finaux de l'étude post-inscription sont présentés ci-après.

8.4.1 Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, nationale, multicentrique, dont l'objectif était de suivre au long cours des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et traités par NORDITROPINE (somatotropine). Cette étude comportait deux phases :

- une phase I, de registre, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques de l'ensemble des patients SGA traités par NORDITROPINE (somatotropine) et les conditions d'initiation du traitement.
- une phase II, de suivi prospectif d'un échantillon du registre de la phase I, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, l'observance et la tolérance au long terme d'un traitement par NORDITROPINE (somatotropine).

¹³ Amélie Poidvin, Jean-Claude Carel, Emmanuel Ecosse et al. Increased risk of bone tumors after growth hormone treatment in childhood: A population-based cohort study in France. *Cancer Medicine*. 2018; 1–8.

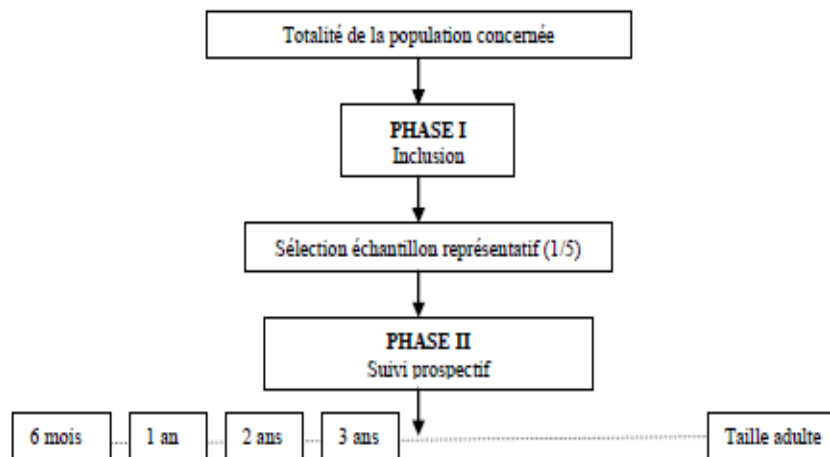


Figure 1 : schéma de l'étude

Deux populations ont été définies pour chaque phase de l'étude :

- La population 1 (n=1 406) a inclus l'ensemble des patients SGA traités par NORDITROPINE (somatropine).
- La population 2 (n=291) est un échantillon issu de la population 1 en sélectionnant un patient sur 5 de la population 1 sur la base de l'ordre d'enregistrement.

La période d'inclusion était de 5 ans. Les enfants SGA avec un retard de croissance devaient être suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint une taille adulte >-2 SDS à la fin de leur programme de suivi. La taille adulte était déterminée par une vitesse de croissance <2 cm/an et si une confirmation était nécessaire, un âge osseux >16 ans pour les garçons et > 14 ans pour les filles, correspondant à la soudure des épiphyses.

Dans le cadre de ce registre systématique et exhaustif, tous les patients traités par NORDITROPINE (somatropine) durant la période de recrutement entre avril 2005 et avril 2010, soit une durée de 5 ans, devaient être inclus dans le registre. Lors de la phase II, 1/5 de ces patients ont été suivis.

8.4.2 Résultats

8.4.2.1 Effectifs

Les données étaient disponibles pour 1 408 patients, dont 810 patients naïfs de tout traitement et 598 patients ayant déjà été traités par une hormone de croissance. Au total, 1 406 patients ont été inclus dans la phase I. Les 598 patients précédemment traités ont été inclus dans la phase I. Deux patientes naïves de traitement ont été exclues de la phase I car elles avaient un syndrome de Turner. Parmi les 1406 patients de la population 1, 291 patients ont été sélectionnés de façon aléatoire et inclus dans la phase de suivi longitudinale (population 2).

8.4.2.2 Caractéristiques des patients à l'inclusion (population 1)

Parmi les 1 406 patients, 808 (57,5%) étaient naïfs de traitement par GH et 598 (42,5%) avaient été antérieurement traités par GH à l'inclusion.

À la naissance, l'âge gestationnel était en moyenne de $37,37 \pm 3,62$ semaines avec 6,8% de patients nés grand prématuré.

À l'inclusion dans le registre, l'âge moyen de la population était de $8,79 \pm 3,53$ ans. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 6,42 ans. La moyenne de l'ancienneté du diagnostic était de 2,39 années (ET 2,73).

La vitesse de croissance médiane avant l'instauration du traitement était de -0,99 SDS [Min -6,9 – max 5,1]. Un taux de 25,4% des patients (n=161) parmi les 633 patients dont les informations étaient disponibles au moment du diagnostic avaient une vitesse de croissance l'année précédant le début de traitement ≥ 0 SDS, 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 -2,6 SDS (-3,08 à -1,96).

Parmi les patients pour lesquels des données de naissance étaient renseignées (soit 1 296 / 1 406), 978 patients (75,5%) avaient une taille et/ou poids de naissance < -2 SDS. Ainsi, 24,5% (n=318) des enfants traités par NORDITROPINE (somatotropine) ne remplissaient pas les conditions de taille et/ou de poids pour le diagnostic de SGA à la naissance.

À l'inclusion, le taux médian d'IGF-1 était de 0,43 SDS (-8,8 à 7,9). Un taux de 67,4 % des patients avaient un taux d'IGF-1 dans la plage normale [-2SDS ; + 2SDS] ; 10,8 % des patients avaient un taux en dessous de -2 SDS et 21,8 % au-dessus de +2SDS.

8.4.2.3 Exposition au traitement (population 1)

Le temps moyen depuis l'initiation du traitement pour les 598 patients déjà traités avant l'inclusion était de $3,36 \pm 2,53$ ans (Q1-Q3= [1,17 ; 5,04]) et la durée moyenne du traitement par hormone de croissance était de $3,0 \pm 1,84$ années (Q1-Q3= [1,58 ; 3,75]).

8.4.2.4 Posologie prescrite (population 1)

La dose moyenne de NORDITROPINE (somatotropine) prescrite à l'inclusion pour l'ensemble des patients était de 0,0505 mg/kg/jour (Q1-Q3= [0.035 ; 0.056]). Un taux de 29,5% des patients ont reçu une dose comprise entre 0,032 et 0,038 mg/kg/jour (0,035 mg/kg/j + 10%), 62,4% ont reçu une dose supérieure à 0,038 mg/kg/jour et 8,1% des patients ont reçu une dose inférieure à 0,032 mg/kg/jour.

8.4.2.5 Caractéristiques des patients à l'inclusion (population 2)

La population 2 comprenait 291 patients avec 46,0% de femmes. L'âge gestationnel moyen était de $36,96 \pm 3,89$ semaines avec 9,5% des patients considérés comme grand prématuré.

Le poids et la taille de naissance moyens étaient respectivement de -1,85 (SDS) et -2,79 (SDS).

L'âge moyen des patients inclus dans la phase II était de 8,08 (3,32) ans. La taille cible moyenne était de -0,96 (ET 0,91), ce qui suggère que les patients étaient petits par rapport à la taille cible (SDS) bien que toujours dans l'intervalle normal (-2 à +2 SDS).

La maladie chronique la plus fréquemment rapportée était l'asthme (n = 16 ; 4,8%). Près d'un quart des patients (23,4%) avaient des troubles congénitaux, familiaux et génétiques. La dysmorphie et le syndrome de Silver-Russell étaient les affections les plus fréquemment rapportées, venaient ensuite des troubles endocriniens (11% des patients) et du système nerveux (9,6% des patients), avec un déficit en hormone de croissance rapporté chez 14 (4,8%) patients et une hyperactivité psychomotrice chez 10 (3,4%) patients.

8.4.2.6 Exposition au traitement de la population 2

Les patients non-naïfs ont reçu une dose de NORDITROPINE (somatotropine) supérieure (0,0535 [0,0544] mg/kg/jour) par rapport aux patients naïfs de traitement (0,0413 [0,0104] mg/kg/jour).

La durée totale du traitement au cours du suivi pour la population 2 était en moyenne de $5,57 \pm 2,90$ années. La durée médiane d'exposition au traitement par NORDITROPINE (somatotropine) était de 4,94 ans (0,2 à 13,2). La médiane de la durée de traitement était pratiquement équivalente chez les patients non naïfs et les patients naïfs (5,61 années vs 5,55 années).

Un total de 72 patients (24,7%) a été suivi jusqu'à la fin de l'étude dont 30,3% (n=33/109) des patients du groupe « non naïf » et 21,4% (n=39/182) des patients du groupe « naïf ».

32,0% (n=93/291) des patients ont nécessité des arrêts de traitement temporaires.

64,3% des patients (n=187/291) ont arrêté prématurément leur traitement, dont 66,8% des patients ayant atteint une taille > -2 SDS. Cet arrêt a majoritairement eu lieu lors des visites à 3 ans (16,6%) et à 4 ans (20,3%). Les principales raisons étaient un résultat satisfaisant pour 15,2 % (24 patients), la fin de l'étude avancée décidée par le laboratoire pour 11,4% (18 patients) et les inquiétudes sur l'effet du traitement (liées à l'étude SAGhE) pour 7,6% (12 patients). Les autres raisons étaient la taille de vitesse de croissance < 1 cm/an (6 patients), la survenue d'évènement indésirable (6 patients), le manque de motivation (6 patients), la mauvaise observance (4 patients) et un résultat non satisfaisant (2 patients).

8.4.2.7 Résultat sur le critère d'évaluation principal : proportion de patients ayant atteint une taille finale > - 2 SDS à la dernière visite

Près des deux tiers (66,3%, n=193/291) des patients de la population 2 ont atteint une taille > -2 SDS lors de la dernière visite.

Dans le groupe des patients non naïfs, 74 patients (67,9%) avaient une taille > -2 SDS versus 119 patients (65,4%) dans le groupe des patients naïfs de traitement.

Tableau 4 : Taille finale > - 2SDS et ≤-2SDS à la dernière visite - Population 2 (N=291)

Paramètre	Statistiques	Non naïf (N=109)	Naïf (N=182)	Total (N=291)
Taille finale à la dernière visite				
≤-2SDS	n (%)	35 (32.1 %)	63 (34.6 %)	98 (33.7 %)
>-2SDS	n (%)	74 (67.9 %)	119 (65.4 %)	193 (66.3 %)
	Renseigné n (%)	109 (100.0 %)	182 (100.0 %)	291 (100.0 %)
	Manquant n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Taille finale adulte à la dernière visite (critère du Comité Scientifique) *				
Non	n (%)	76 (69.7 %)	143 (78.6 %)	219 (75.3 %)
Oui	n (%)	33 (30.3 %)	39 (21.4 %)	72 (24.7 %)
	Renseigné n (%)	109 (100.0 %)	182 (100.0 %)	291 (100.0 %)
	Manquant n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Si oui				
Taille finale adulte à la dernière visite				
≤-2SDS	n (%)	10 (30.3 %)	14 (35.9 %)	24 (33.3 %)
>-2SDS	n (%)	23 (69.7 %)	25 (64.1 %)	48 (66.7 %)
	Renseigné n (%)	33 (100.0 %)	39 (100.0 %)	72 (100.0 %)
	Manquant n (%)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

*Suivi jusqu'à la taille adulte finale lors de la dernière visite

8.4.2.8 Proportion de patients suivis depuis la fin du registre ayant atteint une taille finale adulte > - 2SDS

Sur la base des critères du Comité Scientifique, 72 (24,7%) des patients de la population P2 ont atteint leur taille finale adulte lors de la dernière visite. Cela incluait 30,3% des patients non naïfs et 21,4% des patients naïfs de tout traitement. Sur les 72 patients, 48 (66,7%) ont atteint une taille > -2 SDS dont 25 (52,1%) patients naïfs de traitement au début de l'étude et 23 (47,9%) patients non naïfs à l'inclusion.

8.4.2.9 Analyse additionnelle

Une analyse supplémentaire a été effectuée pour déterminer les facteurs associés à l'atteinte de la taille finale. Les patients ayant atteint une taille > -2 SDS lors de la dernière visite étaient plus jeunes et plus grands au début du traitement que ceux ayant une taille ≤ -2 SDS.

La maturation osseuse médiane (min; max) était similaire chez les patients ayant atteint une taille > -2 SDS (1,19 [-9,89; 4,88]) et les patients ayant atteint une taille ≤ -2 SDS (1,22 [-8,93; 5,98]).

La dose cumulative moyenne (mg / kg) au cours de l'étude était plus élevée chez les patients atteignant une taille > -2 SDS (82,06) par rapport à ceux atteignant une taille ≤ -2 SDS (72,01).

La durée moyenne du traitement, à l'exclusion de toute période d'arrêt du traitement, était plus longue chez les patients ayant une taille > -2 SDS (5,84 ans) par rapport aux patients avec une taille ≤ -2 SDS (5,00 ans).

La proportion de patients prématurés (<30 semaines de gestation) était plus élevée dans le groupe de patients ayant atteint une taille > -2 SDS (12,1%) par rapport aux patients atteignant une taille SDS ≤ -2 SDS (4,3%).

8.4.2.10 Gain statural (SDS) à la fin de l'étude

La variation moyenne de la taille (SDS) depuis le début du traitement pour tous les patients de la population P2 (n=291) était de 1,35 (ET 0,97).

8.4.2.11 Gain statural (SDS) à la fin du programme

Le gain statural moyen (SDS) à la fin du programme était de 1,10 (ET 0,90) pour l'ensemble des patients (n=72) (1,16 pour les patients non naïfs versus 1,05 pour les patients naïfs de traitement).

8.4.2.12 Gain statural (cm) à la fin de l'étude

De l'inclusion à la visite 5, le gain moyen de taille était de 27,92 cm pour les patients naïfs de tout traitement et 26,69 (4,68) cm pour tous les patients P2.

8.4.2.13 Vitesse de croissance au cours de la première année de traitement

Au cours de la première année de traitement, la vitesse de croissance était supérieure à 8,00 cm/an dans tous les groupes, à l'exception des patients suivis jusqu'à la fin du programme d'étude (7,99 cm/an) et ceux dont la taille était ≤ -2 SDS lors de la dernière visite (7,63 cm/an).

8.4.2.14 Vitesse de croissance durant la période de suivi

Dans les deux populations (patients naïfs et population totale P2), la vitesse de croissance (SDS) était la plus élevée entre les visites 2 et 3 et diminuait d'année en année.

À chaque visite de suivi, la vitesse de croissance (SDS) était plus élevée chez les patients naïfs de traitement que dans la population totale P2.

Tolérance (population 2)

Au total, 51,2% des patients (149/291 patients) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours du suivi. 15,8 % (46/291) des patients ont rapporté au moins un EI sévère.

Les EI les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) étaient une augmentation du taux IGF-1 (17,2% des patients) et des céphalées (9,3% des patients).

61,7 % des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Les plus fréquents étaient l'augmentation du taux d'IGF-1 (rapportés chez 50 patients 17,2%) et les céphalées (rapportés chez 27 patients 9,3 %).

Seize patients (5,5 %) ont été retirés prématurément de l'étude en raison de la survenue d'au moins un EI. Au total, 26 EI ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude :

- 15,4% (4/26) concernaient une infection (septicémie à entérocoque, herpès buccal, septicémie à staphylocoque, surinfection bactérienne)
- 23,1% (6/24) concernaient une investigation (augmentation de la TSH, augmentation de l'IGF, augmentation du poids)
- 15,4% (4/26) concernaient des troubles musculosquelettiques (arthralgie, douleur osseuse, épiphysiolyse, ostéochondrite).

Un total de 86 EIG ont été rapportés chez 46 (15,8%) des patients de la population P2. Un total de 3 EI graves a été considéré comme probablement liés au traitement. Chez les patients précédemment traités, 1 événement de diabète de type 2 et 1 événement d'infarctus testiculaire, qui ont chacun été rapportés chez 1 patient. Chez les patients naïfs de tout traitement, 1 événement d'asthme a été signalé comme probablement lié au traitement.

Trois EIG ont été considérés comme possiblement liés au traitement. Il s'agissait de 2 événements d'épiphysiolyse et 1 ostéochondrite ayant nécessité une arthroplastie de la hanche qui ont été rapportés chez un seul patient du groupe naïf de traitement.

Un décès a été rapporté au cours de cette étude (néphroblastome avec métastases) ; il n'a pas été considéré comme lié à NORDITROPINE (somatropine).

Deux événements cardiaques (une cardiopathie hypertrophique du ventricule gauche et une majoration de la fuite tricuspide) et un événement cérébrovasculaire (un shunt ventriculo-cardiaque, dû à une hydrocéphalie) ont été rapportés dans cette étude ; aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Deux cas de tumeurs ou lésions de type tumoral ont été rapportés chez 2 patients, dont une tumeur maligne rapportée comme étant grave (respectivement 2 petits kystes au rein droit chez un patient déjà traité à l'inclusion et un néphroblastome métastatique au foie et au poumon chez un patient naïf) Aucun n'a été considéré comme lié au traitement par GH.

Au cours de l'étude, il a été rapporté 1 cas de diabète de type 2 (considéré grave et lié au traitement), 1 cas d'hyperinsulinémie (considéré non grave et lié au traitement), et 1 cas d'augmentation de l'HbA1c comme liée au traitement.

8.5 Données d'utilisation

Selon les données de l'Assurance Maladie (SNDS), 7 721 patients ont été traités par NORDITROPINE (somatropine) durant l'année 2019, dont 1 019 patients qui ont été traités dans le cadre de l'indication SGA, soit 13,20% des patients traités par NORDITROPINE (somatropine).

Tableau 5 : Population traitée par NORDITROPINE (somatropine) en France

Années	2015	2016	2017	2018	2019
Total patients traités par NORDITROPINE	6 942	7 012	7 102	7 230	7 721
Total patients traités par NORDITROPINE dans l'indication SGA	916	926	937	954	1 019

8.6 Résumé & discussion

La réévaluation des spécialités NORDITROPINE (somatropine) dans le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) fait suite à la disponibilité des résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 juillet 2004. Aucune nouvelle étude clinique n'a été déposée par le laboratoire. Une nouvelle analyse des données de l'étude SAGhE européenne a été publiée en 2020⁹. Cette étude a été menée dans 8 pays européens (dont la France) et avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez des patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent. Une analyse de la sous-population des patients français a été réalisée.

Résultats finaux de l'étude post-inscription

Le suivi national prospectif des enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par NORDITROPINE (somatropine) avait pour 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.

La période d'inclusion était de 5 ans. Les enfants SGA avec un retard de croissance devaient être suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint une taille adulte >-2 SDS à la fin de leur programme de suivi.

Cette étude comportait deux phases :

- une phase I, de registre, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques de l'ensemble des patients SGA traités par NORDITROPINE (somatropine) et les conditions d'initiation du traitement.

Les données étaient disponibles pour 1 408 patients, dont 810 patients naïfs de tout traitement et 598 patients ayant déjà été traités par une hormone de croissance. Au total, 1 406 patients ont été inclus dans la phase I. Les 598 patients précédemment traités ont été inclus dans la phase I. Deux patientes naïves de traitement ont été exclues de la phase I car elles avaient un syndrome de Turner.

25,4% des patients (n=161) parmi les 633 patients dont les informations étaient disponibles au moment du diagnostic avaient une vitesse de croissance l'année précédant le début de traitement ≥ 0 SDS, ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

Parmi les patients pour lesquels des données de naissance étaient renseignées (soit 1 296 / 1 406), 978 patients (75,5%) avaient une taille et/ou poids de naissance <-2 SDS. Ainsi, 24,5% (n=318) des enfants traités par NORDITROPINE (somatropine) ne remplissaient pas les conditions de taille et/ou de poids pour le diagnostic de SGA à la naissance.

- une phase II, de suivi prospectif d'un échantillon du registre de la phase I, dont l'objectif était d'évaluer la taille, l'observance et la tolérance au long terme d'un traitement par NORDITROPINE (somatropine).

L'analyse a concerné 291 patients SGA traités par NORDITROPINE (somatropine). L'âge moyen des patients inclus était de 8,08 (3,32) ans. La taille cible moyenne était de -0,96 (ET 0,91), ce qui suggère que les patients étaient petits par rapport à la taille cible (SDS) bien que toujours dans l'intervalle normal (-2 à +2 SDS).

La durée totale du traitement au cours du suivi était en moyenne de 5,57 ± 2,90 années. La durée médiane d'exposition au traitement par NORDITROPINE (somatropine) était de 4,94 ans (0,2 à 13,2).

Près des deux tiers (66,3%, n=193/291) des patients ont atteint une taille > -2 SDS lors de la dernière visite (critère de jugement principal).

Sur la base des critères du Comité Scientifique, 72 (24,7%) des patients ont atteint leur taille finale adulte lors de la dernière visite. Sur les 72 patients, 48 (66,7%) ont atteint une taille > -2 SDS dont 25 (52,1%) patients naïfs de traitement au début de l'étude et 23 (47,9%) patients non naïfs à l'inclusion. Cette étude semble indiquer qu'un groupe de patients ne répondrait pas aussi bien au traitement¹⁴.

La variation moyenne de la taille (SDS) depuis le début du traitement pour tous les patients était de 1,35 (ET 0,97).

Au cours de la première année de traitement, la vitesse de croissance était supérieure à 8,00 cm/an dans tous les groupes, à l'exception des patients suivis jusqu'à la fin du programme d'étude (7,99 cm/an) et ceux dont la taille était ≤ - 2 SDS lors de la dernière visite (7,63 cm/an).

Dans les deux populations, la vitesse de croissance (SDS) était la plus élevée entre les visites 2 et 3 et diminuait d'année en année.

Une analyse complémentaire a montré que les patients ayant atteint une taille > -2 SDS ont commencé leur traitement plus tôt (6,67 ans vs 7,44 ans chez les patients ayant atteint une taille ≤ -2SDS) et, la durée moyenne de traitement était plus longue avec des périodes d'arrêt moins nombreuses et/ou plus courtes (5,84 ans vs 5,00 ans).

Un début de traitement plus précoce permettrait d'optimiser la prise en charge des patients nés SGA^{15,16}.

La tolérance a été globalement conforme au profil de tolérance connu. Une proportion de 61,7 % des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Les plus fréquents étaient l'augmentation du taux d'IGF-1 (rapportés chez 50 patients 17,2%) et les céphalées (rapportés chez 27 patients 9,3 %).

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 européenne⁹ 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.

¹⁴ Kum CD, Rho JG, Park HK et al Factors influencing growth hormone therapy effect during the prepubertal period in small for gestational age children without catch-up growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Mar et 26(1):31-37.

¹⁵ Olbertz DM, Mumm R, Wittwer-Backofen U Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years - do they catch up? *J Perinat Med.* 2019 et 47(4):448-454.

¹⁶ Polak M, Konrad D, Tønnes Pedersen B et al Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet International Outcome Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 et 521-532., 31(5).

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.

L'analyse de la sous-population française a inclus 6 928 patients âgés de plus de 18 ans, traités par hormone de croissance entre 1985 et 1996 alors qu'ils étaient enfants. La sous-population française de l'étude SAGhE représentait la majorité des patients inclus (43%) dans l'étude européenne.

Il s'agissait de patients ayant un déficit isolé idiopathique (n = 5 162), une petite taille idiopathique (n=871), une dysfonction neurosécrétoire (n = 524) ou des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (n=335).

Un surrisque de mortalité toutes causes confondues (93 décès, versus 70 attendus dans une population de référence en France de taille normale), soit un Standardized mortality ratio SMR modéré (RSM= 1,33 [1,08 ; 1,64]) a été observé. Ces 93 patients sont décédés au cours du suivi, en moyenne 7,8 ± 5,2 années après la fin du traitement. Dans une analyse multivariée ajustée sur la taille, l'utilisation de doses supérieures à 50 µg/kg/j a été associée à une augmentation de la mortalité (RSM = 2,94 IC 95% (1,22 – 7,07)). Les décès par cancer de tout type n'étaient pas plus élevés. Cependant, la mortalité par cancer osseux était augmentée (RSM = 5,00 IC 95% (1,01 – 14,61)) ainsi que la mortalité par hémorragie méningée ou intracérébrale (RSM = 6,66 IC 95% (1,79 – 17,05)). Dans ces deux derniers cas, les effectifs étaient très faibles (3 décès par cancer osseux et 4 décès de causes cérébrovasculaires). L'analyse du Pr Poidvin¹³, issue de la cohorte française de l'étude SAGhE qui avait pour objectif de mesurer l'incidence des cancers, a confirmé ces résultats.

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 cependant 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.

Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription ont permis de répondre à la demande de la Commission de la Transparence en décrivant les caractéristiques, 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 de 291 patients SGA traités par NORDITROPINE (somatotropine) suivis pendant 5 ans sur les 1406 patients inclus dans le registre systématique.

Les résultats de cette étude mettent en évidence que :

- 66,3 % des patients ont atteint un score de déviation standard de la taille (HSDS) normal lors de la dernière visite.
- Parmi les 24,7 % de patients ayant atteint la taille adulte définitive lors de la dernière visite, 48 (66,7 %) ont atteint une taille > -2 SDS.

Cette étude post-inscription portant sur 291 enfants SGA suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte ne met pas en évidence de signal particulier de tolérance. Parmi les cinq EI d'intérêt particulier signalés, aucun n'a été considéré comme lié au traitement par la GH. Dans cette étude descriptive, le profil de tolérance de NORDITROPINE (somatotropine) apparaît conforme au profil connu.

Par ailleurs, 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 NORDITROPINE (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.

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, NORDITROPINE (somatotropine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

8.7 Programme d'études

Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015, la place de NORDITROPINE (somatotropine) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par somatotropine. 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 somatotropine chez les patients SGA qui doivent tous être réunis, sont :

- Taille justifiant l'instauration du traitement ≤ -3 DS pour l'âge chronologique,
- Poids et/ou taille à la naissance inférieure à -2 DS pour l'âge gestationnel,

- 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 somatropine 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, constatée sur les radiographies.

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

- 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.
- La spécialité NORDITROPINE (somatropine) est un médicament à visée symptomatique.
- Compte tenu des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription portant sur un échantillon de 291 patients issus d'un registre exhaustif de 1 406 enfants SGA suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte mettant en évidence un score de déviation standard de la taille (HSDS) normal atteint par 66,3 % des patients lors de la dernière visite 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 NORDITROPINE (somatropine), dont le profil de tolérance ne met pas en évidence de nouveau signal, le rapport efficacité/effets indésirables de NORDITROPINE (somatropine) dans cette indication est modéré.
- Il existe des alternatives médicamenteuses qui sont toutes à base de somatropine.
- La spécialité NORDITROPINE (somatropine) est un traitement 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 et de vie en l'absence de données fournies,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORDITROPINE (somatropine) est modéré 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.

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

Compte tenu :

- des résultats issus de l'étude observationnelle post-inscription portant sur un échantillon de 291 patients issus d'un registre exhaustif de 1 406 enfants SGA suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte mettant en évidence un score de déviation standard de la taille (HSDS) normal atteint par 66,3 % des patients lors de la dernière visite,
- des nouvelles données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne portant 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 NORDITROPINE (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 NORDITROPINE (somatropine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'enfant atteint de SGA.

10.3 Population cible

La population cible de NORDITROPINE (somatropine) correspond aux patients ayant un retard de croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille parentale ajustée < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -2 SDS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Dans l'avis du 7 décembre 2011, la Commission de la Transparence avait estimé que la population cible des enfants nés SGA et n'ayant pas rattrapé le retard de croissance à l'âge de 4 ans était au maximum de 2 200 patients.

Selon l'évaluation en 2011 par la HAS du service rendu à la collectivité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire¹⁷ actualisée avec la dernière mise à jour des données de l'INSEE en février 2021¹⁸, la population cible prévalente maximale de NORDITROPINE (somatropine) 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 NORDITROPINE (somatropine) est estimée à 2 200 patients.

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 NORDITROPINE (somatropine) dans toutes les indications de l'AMM.

¹⁷ HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Evaluation du Service Rendu à la Collectivité. Décembre 2011.

¹⁸ 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/>.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 juin 2021. Date d'examen : 29 juin 2022. Date d'adoption : 6 juillet 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association Grandir, AFIF SSR PAG (Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver Russell (SSR) et des personnes nées Petites pour l'Age Gestationnel (PAG) et leurs amis
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	NORDITROPINE FLEXPPO 5 mg/1,5 ml, – Boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (CIP : 34009 301 795 4 3) NORDITROPINE FLEXPPO 10 mg/1,5 ml, – Boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (CIP : 34009 301 795 6 7) NORDITROPINE FLEXPPO 15 mg/1,5 ml, – Boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (CIP : 34009 301 795 8 1)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 12/12/2003 Date des rectificatifs et teneur : 26/01/2021 : nouvelles informations de sécurité concernant les gynécomasties et les pancréatites aiguës
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie, maladies métaboliques et pédiatrie.
Code ATC	H01AC01 Hormones de l'anté-hypophyse et analogues

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire