

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

somapacitan

**SOGROYA, 5 mg/1,5 ml,
10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml,****solution injectable en stylo prérempli****Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024**

- ➔ Déficit en hormone de croissance
- ➔ Adulte, enfant (≥ 3 ans) et adolescent
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH¹) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD² pédiatrique), et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD adulte). »

**Place dans la
stratégie thérapeutique**

SOGROYA (somapacitan) d'administration hebdomadaire est un médicament de 1^{ère} intention dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints de retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

Compte tenu de la non-infériorité démontrée sur la vitesse de croissance annualisée, du somapacitan par rapport à la somatropine dans une étude chez l'enfant, de l'absence de comparaison au somatogon en raison de leur développement concomitant, et de l'absence de donnée comparative versus somatropine chez l'adulte, il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de somatropine dans les 2 indications et hebdomadaires de somatogon pour le GHD chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus.

Il est à noter que le somapacitan est contre-indiqué en cas de preuve d'une activité tumorale ainsi que chez les patients en état critique aigu souffrant de complications après une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale de l'abdomen, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou des pathologies similaires ne doivent pas être traités par le somapacitan (voir rubrique 4.3 du RCP)

**Service médical
rendu (SMR)**

– **IMPORTANT** dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présen-

¹ GH : growth hormone

² GHD : growth hormone deficiency

	tant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD pédiatrique). – MODERE dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD adulte).
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le GHD pédiatrique. Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le GHD adulte.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Déficit en hormone de croissance chez l'enfant âge de 3 ans et plus et l'adolescent Compte tenu : – de la démonstration de la non-infériorité, à 52 semaines du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à la spécialité NORDITROPINE (somatropine) administrée par injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) sur la vitesse de croissance annualisée dans une population pédiatrique ; – du profil de tolérance du somapacitan qui apparaît similaire à celui de la somatropine dans les études, avec des EI marqués notamment par des douleurs, des céphalées et de la fatigue ; – d'un recul limité sur l'efficacité du somapacitan avec une vitesse de croissance annualisée estimée après 1 an de traitement; – des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long-terme en lien avec l'exposition à un niveau accru d'IGF1 non physiologique, concernant notamment les risques de néoplasie (bénigne et maligne), d'altération de la tolérance au glucose/ du métabolisme glucidique et du développement d'auto-anticorps anti-GH ; – de l'absence de données robustes sur l'impact du traitement sur la qualité de vie et le parcours de soin du patient, mais néanmoins d'un impact attendu pour le patient et les aidants en lien avec la simplification du schéma d'administration pour cette jeune population ; la Commission considère que SOGROYA (somapacitan) 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NORDITROPINE (somatropine) dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance (GHD pédiatrique). Déficit en hormone de croissance chez l'adulte Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité à 34 semaines du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à un placebo sur la masse grasse tronculaire ; – du profil de tolérance du somapacitan qui apparaît similaire à celui de la somatropine dans les études, avec des EI marqués notamment par des douleurs, des céphalées et de la fatigue ; et ce malgré : – un recul limité sur l'efficacité du traitement avec une évaluation de la masse

- grasse tronculaire à 34 semaines ;
- une absence de démonstration d'efficacité du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à la somatropine administré par injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) alors qu'une comparaison était possible ;
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long-terme notamment l'exposition à un niveau accru d'IGF1 non physiologique, concernant entre autres les risques de néoplasie (bénigne et maligne), d'altération de la tolérance au glucose/ du métabolisme glucidique et du développement d'auto-anticorps anti-GH ;
- des données limitées sur la tolérance chez les patients atteints de diabète non équilibré alors que les patients souffrant de diabète de type 2 représentent une part non négligeable des patients adultes atteints de GHD ;
- de l'absence de données robustes sur l'impact du traitement sur la qualité de vie et le parcours de soin du patient en lien avec la simplification du schéma d'administration ;

la Commission considère que SOGROYA (somapacitan) 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les adultes présentant un GHD adulte qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.3.

Population cible	La population cible est estimée à environ 10 400 patients.
Demande de données	En raison des incertitudes sur la tolérance à long-terme concernant notamment l'exposition à un niveau accru de GH et d'IGF-1 non-physiologique, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS (REAL 7 ; NN8640-4515) prévue dans le cadre du PGR (LPLV prévu pour 2032) et de l'étude de phase 4 (REAL 10 ; NN8640-4787).
Recommandations particulières	La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour SOGROYA (somapacitan).

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur le déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent	6
2.2	Généralités sur le déficit en hormone de croissance chez l'adulte	6
2.3	Prise en charge actuelle	7
2.4	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	11
3.1	Données disponibles	11
3.2	Synthèse des données d'efficacité	12
3.3	Profil de tolérance	18
3.4	Données d'utilisation	23
3.5	Modification du parcours de soins	23
3.6	Programme d'études	23
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3	Service Médical Rendu	28
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5	Population cible	31
5.6	Demande de données	31
5.7	Autres recommandations de la Commission	31

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 – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « SOGROYA est indiqué pour le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD pédiatrique), et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD adulte). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	somapacitan (H01AC07) SOGROYA 5 mg /1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre multidose(s) de 1 cartouche en verre (CIP : 34009 302 779 9 7) SOGROYA 10 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre multidose(s) de 1 cartouche en verre (CIP : 34009 302 472 9 7) SOGROYA 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre multidose(s) de 1 cartouche en verre (CIP : 34009 302 780 1 7)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVO NORDISK (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31 mars 2021 Date des rectificatifs et teneur : – extension d'indication chez les enfants et adolescents : 24 juillet 2023 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) • Médicament de prescription initiale réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie, nutrition • Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie, nutrition – Statut particulier • Médicament orphelin (24 août 2018)
Posologie dans l'indication évaluée	Une injection sous-cutanée par semaine. La dose de somapacitan peut être adaptée individuellement pour chaque patient. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue de la somatropine (hormone de croissance humaine recombinante (rhGH)).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : des demandes de prise en charge sont en cours Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Pour les Etats-Unis : SOGROYA (somapacitan) a l'AMM dans une indication plus large, à savoir chez les enfants dès l'âge de 2,5 ans.

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 10 janvier 2024.
 - Date d'adoption : 31 janvier 2024.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite)
 - Association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance - GRANDIR
 - Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver Russell (SSR) et des personnes nées Petites pour l'Âge Gestationnel (PAG) et leurs amis - AFIF SSR/PAG
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur le déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent

Description de la maladie

L'hormone de croissance humaine (Growth Hormone : GH), ou somatropine, 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.

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est attribuable à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire pouvant être caractérisé par une atteinte de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Il peut être d'origine organique acquis (tumeur hypothalamo-hypophysaire, irradiation crano-spinale ou corporelle totale, traumatisme crânien sévère, infection) ou congénital et au sein de cette dernière catégorie, lié à une cause reconnue ou idiopathique (International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses). Le déficit en GH peut être partiel ou complet en fonction de la profondeur du déficit, permanent ou transitoire selon sa persistance au moment de la transition vers l'âge adulte.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le GHD est une affection débilitante à long terme qui entraîne une diminution de la taille.

Ces symptômes engendrent un retentissement sur les activités scolaires/ périscolaires, les loisirs et les interactions sociales, avec un impact sur la qualité de vie des patients, comme en témoigne la contribution de l'association de patients.

Épidémiologie

Des données épidémiologiques françaises estiment qu'il s'agit d'une maladie rare avec une incidence comprise entre 1/2 000 naissances pour le déficit partiel et 1/10 000 naissances pour le déficit complet.^{3,4}

2.2 Généralités sur le déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Description de la maladie

Le déficit en hormone de croissance (GHD) à l'âge adulte peut être lié soit à un déficit de l'enfant qui se prolonge à l'âge adulte, soit, plus fréquemment, à un déficit acquis après l'adolescence, idiopa-

³ Pediatric Endocrinology Fact Sheet Growth Hormone Deficiency: A Guide for Families

⁴ HAS. Avis Commission de la Transparence - OMNITROPE. 2007

thique ou secondaire à une tumeur de l'hypophyse (l'adénome est la cause la plus fréquente) ou de la région hypophysaire ou plus rarement à un traumatisme crânien sévère. Le déficit en GH est alors fréquemment associé à d'autres déficits hormonaux.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le GHD est une affection débilante à long terme qui entraîne une diminution de la taille. Les symptômes cliniques et/ou biologiques sont variables, un déficit documenté en hormone de croissance chez l'adulte conduit à des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle, une obésité centrale, une diminution de la densité osseuse et de la force musculaire.

L'hormone de croissance antagonise l'action de l'insuline, le déficit en hormone de croissance de l'adulte peut également être associé à une hyperglycémie et un diabète, potentiellement aggravés par l'obésité centrale généralement présente. La fonction ventriculaire gauche et la capacité d'exercice sont réduites. Une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires avec une mortalité accrue est observée chez les patients ayant un GHD non pris en charge³. La densité minérale osseuse et le renouvellement osseux sont diminués, entraînant une ostéopénie, une fragilité squelettique et une insensibilité modérée aux hormones parathyroïdiennes, entraînant un risque accru de fracture squelettique.

Le GHD de l'adulte entraîne une morbidité (syndrome métabolique, ostéoporose, fonte musculaire et altération de la qualité de vie) et une mortalité accrue.

Ces symptômes retentissent sur les activités professionnelles, domestiques et les interactions sociales, avec un impact sur la qualité de vie des patients, comme en témoigne la contribution de l'association de patients.

Épidémiologie

Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients⁵.

2.3 Prise en charge actuelle

2.3.1 Déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent

Les recommandations du consensus pour le diagnostic et le traitement du déficit en hormone de croissance (GHD) publiées par la Growth Hormones Research Society (GRS) en 2007 indiquent que les tests de stimulation de l'hormone de croissance (GHST) sont nécessaires pour confirmer un diagnostic en vue de l'instauration d'un traitement substitutif chez les patients identifiés comme ayant un GHD.

L'initiation d'un traitement pour un GHD nécessite de remplir trois conditions⁶:

- Un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées ;
- Une taille ≤ -2 SDS² selon les données de référence françaises ;
- Une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 SDS) ou < 4 cm/an.

La prise en charge actuelle du GHD est basée sur le traitement par hormone de croissance humaine recombinante (r-hGH). Ces traitements ont montré qu'avec un schéma thérapeutique optimal les

⁵ Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, Bachelot I, Chanson P, Rudelli CC, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. déc 1999;141(6):595-600.

⁶ HAS. Fiche d'information thérapeutique OMNITROPE (somatropine)_ Disponible sur : omnitrope_2013_fit.pdf (has-sante.fr)

patients GHD pouvaient atteindre leur taille cible. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible et a pour objectif l'obtention d'une taille finale proche de la taille cible attendue. Le traitement à base de somatropine, implique des injections sous-cutanées quotidiennes sur le long terme, jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Pour les enfants âgés de 3 à 18 ans avec un trouble de la croissance dû à un GHD, le somatogon d'administration hebdomadaire est une alternative thérapeutique.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le GHD de l'enfant et/ou l'adolescent

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Médicaments à base de somatropine				
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant	Réévaluation 22/07/2015	Important	ASMR II pour la prise en charge thérapeutique de ces enfants, et ce d'autant plus que le déficit en hormone de croissance est profond. (Avis du 18/09/1996)
NORDITROPINE (somatropine) Novo Nordisk	Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant	Réévaluation 02/12/2015	Important	ASMR II
NUTROPINAQ (somatropine) Ipsen Pharma	Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène	RI 21/01/2015	Important	ASMR V par rapport aux autres hormones de croissance déjà sur le marché, en termes d'efficacité et de tolérance. (Avis du 15/09/2004)
OMNITROPE (somatropine) Sandoz	Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant	RI 03/10/2012	Important	ASMR V par rapport à la spécialité GENOTONORM. (Avis du 3/01/2007)
SAIZEN (somatropine) Merck Serono	Traitement du retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène chez l'enfant.	RI 03/10/2012	Important	ASMR II (Avis d'octobre 1996)
UMATROPE (somatropine) Lilly	Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène	RI 17/06/2015	Important	ASMR II (Avis d'octobre 1996)
ZOMACTON (somatropine) Ferring	Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance	Réévaluation 22/07/2015	Important	ASMR II (Avis du 9/10/1996)

Analogues de la somatropine

NGENLA (somatogon) Pfizer	Traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance	Inscription 19/10/2022	Important (ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de l'enfant et l'adolescent
---------------------------------	---	---------------------------	--------------------	---

RI = renouvellement d'inscription

Il est à noter que NGENLA (somatogon) qui a obtenu une AMM le 14/02/2022 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de SOGROYA (somapacitan) (date de début d'inclusion : 20/05/2019) compte tenu d'un développement concomitant. Il n'est donc pas attendu de comparaison entre SOGROYA (somapacitan) et NGENLA (somatogon).

Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin), une somatropine pégylée transitoire à action prolongée, d'administration hebdomadaire par voie sous-cutanée dispose d'une AMM européenne (13/01/2022)⁷ dans l'indication : « traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 18 ans dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance endogène (déficit de l'hormone de croissance) ». Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence à la date du présent avis.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3.2 Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

D'après les recommandations internationales^{8,9}, le déficit en GH est défini biologiquement et ne doit pas être recherché en dehors d'un contexte clinique évocateur.

En cas de signes évocateurs, les patients considérés comme à risque d'avoir un GHD de l'adulte sont:

- les personnes qui présentent des signes et des symptômes de maladie hypothalamo-hypophysaire (causes endocriniennes, structurelles et / ou génétiques),
- les personnes qui ont reçu une irradiation crânienne ou ont subi une intervention chirurgicale dans le cadre d'un traitement tumoral,
- les personnes avec une lésion cérébrale traumatique (TCC) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne,
- les personnes avec des antécédents de GHD durant l'enfance, traité ou non, et qui doivent être obligatoirement retestées après la période de croissance, à l'exception des patients avec une anomalie génétique identifiée ou ceux avec insuffisance hypophysaire multiple et taux bas en IGF-I,
- les personnes atteintes de déficits hormonaux hypophysaires multiples (MPHD) avec déficience ≥ 3 hormones.

Un seul test de stimulation en faveur d'un déficit est généralement suffisant pour établir le diagnostic. Les patients qui ont trois déficits ou plus en hormone hypophysaire et un taux d'IGF1 abaissé ont 97% de risque d'être déficitaire en GH et n'ont pas besoin d'un test de stimulation pour la confirmation du diagnostic. D'après les dernières recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et de l'American College of Endocrinology (ACE) publiées en 2019¹⁰, le déficit en GH chez l'adulte est une pathologie bien définie associée à une morbidité et une mortalité excessive.

Le principal objectif du traitement substitutif chez l'adulte avec un déficit sévère en hormone de croissance est d'inverser les conséquences métaboliques néfastes de la carence hormonale (sur la

⁷ EMEA/H/C/005367

⁸ Ho KK Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157:695-700.

⁹ Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ;96:1587-1609.

¹⁰ Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. Endocr Pract. nov 2019;25(11):1191-232.

composition corporelle, les facteurs lipidiques et le risque cardiovasculaire) et d'améliorer la qualité de vie.

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le GHD de l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte	Réévaluation 18/09/2019	Modéré	ASMR III (Avis du 31/05/2000)
NORDITROPINE (somatropine) Novo Nordisk	Traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte	Réévaluation 18/09/2019	Modéré	ASMR III (Avis du 31/05/2000)
NUTROPINAQ (somatropine) Ipsen Pharma	Traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte	Réévaluation 18/09/2019	Modéré	ASMR V (Avis du 15/09/2004)
OMNITROPE (somatropine) Sandoz	Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère	Réévaluation 19/07/2023	Modéré	ASMR V par rapport à GENOTONORM (Avis du 03/01/2007)
SAIZEN (somatropine) Merck Serono	Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope	Réévaluation 20/07/2022	Modéré	ASMR III (Avis du 15/05/2002)
UMATROPE (somatropine) Lilly	Traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte	Réévaluation 18/09/2019	Modéré	ASMR III (Avis du 31/05/2000)

RI = renouvellement d'inscription

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.4 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les spécialités disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance du traitement de l'enfant, l'adolescent et l'adulte atteint de déficit en hormone de croissance (GHD).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les résultats de deux études de phase III sont détaillés dans cet avis.

Chez les enfants et les adolescents :

- l'étude REAL 4 (NN 8640-4263 ; NCT03811535), de phase 3, contrôlée versus somatropine (NORDITROPINE) randomisée, contrôlée, en ouvert (en aveugle pour l'évaluation du critère de jugement principal) de non-infériorité, multicentrique, réalisée chez 200 patients pédiatriques atteints d'un GHD âgés de 2,5 à 11 ans dont l'objectif principal était d'évaluer le profil d'efficacité et de tolérance du somapacitan administré 1 fois par semaine versus NORDITROPINE (somatropine) administré 1 fois par jour (évaluation de l'efficacité à 52 semaines, suivi jusqu'à 104 semaines et de la phase d'extension en cours).

Chez les adultes :

- l'étude REAL 1 (NN8640-4054 ; NCT02229851), de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique, internationale, réalisée chez 301 patients adultes naïfs atteints d'un déficit en hormone de croissance dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine par rapport à un placebo (évaluation de l'efficacité à 34 semaines de traitement). L'étude comportait un troisième groupe contrôle de patients adultes traités par NORDITROPINE (somatropine) qui a fait l'objet d'analyses descriptives. L'étude comporte une phase d'extension de 53 semaines en ouvert.

Le laboratoire a également fourni les études suivantes dont seuls les résultats de tolérance sont détaillés compte-tenu des limites méthodologiques :

Chez les enfants et les adolescents :

- l'étude REAL 3 (NN 8640-4172 – phase d'extension), de phase 2, randomisée, multinationale, contrôlée versus NORDITROPINE, en ouvert, dont l'objectif principal était de déterminer la dose optimale du somapacitan chez 59 patients pédiatriques prépubères naïfs de traitement. Cette étude dispose d'un suivi à long terme pour la tolérance allant jusqu'à 208 semaines de traitement. Les données d'efficacité de cette étude ne sont pas détaillées car l'objectif principal était à visée pharmacocinétique, et non d'efficacité sur des critères cliniques. Les principaux résultats de tolérance de cette étude sont décrits au chapitre 3.3.2. de la partie tolérance.

Chez les adultes :

- l'étude REAL 2 (NN8640-4043), de phase 3, contrôlée versus NORDITROPINE (somatropine), randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, multicentrique, multinationale, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du somapacitan administré une fois par semaine pendant 26 semaines chez 92 patients adultes atteints d'un GHD prétraités par des hormones de croissance administrées quotidiennement. Les principaux résultats de tolérance de cette étude sont décrits au chapitre 0. de la partie tolérance.

Le laboratoire a également fourni l'étude suivante qui n'est pas détaillée compte-tenu des limites méthodologiques.

- l'étude REAL JP (NN8640-4244 ; NCT03075644), de phase 3, contrôlée versus NORDITROPINE (somatropine), japonaise, randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine pendant 52 semaines chez des patients japonais atteints d'AGHD prétraités par

des hormones de croissance administrées quotidiennement. S'agissant d'une étude conduite uniquement chez des patients japonais et compte tenu des limites d'extrapolations induites les données de cette étude ne sont pas détaillées.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus somatropine chez l'enfant et l'adolescent REAL 4

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative versus somatropine (NORDITROPINE), randomisée, ouverte (avec une évaluation du critère de jugement principal en aveugle), multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du somapacitan administré 1 fois par semaine par rapport à la somatropine (NORDITROPINE) administrée 1 fois par jour en termes de vitesse de croissance (cm/an) chez des patients pédiatriques atteints de GHD après 52 semaines de traitement.

L'étude a inclus des enfants prépubères sans exposition préalable à un traitement par hormone de croissance ou une thérapie par IGF-1. A l'inclusion les garçons étaient âgés de ≥ 2 ans et 26 semaines et < 11 ans, volume testiculaire < 4 ml ; les filles étaient âgées de ≥ 2 ans et 26 semaines et < 10 ans, et au stade 1 pour l'échelle de maturité de Tanner pour le développement des seins (absence de tissu mammaire glandulaire palpable).

La petite taille était définie comme $< 2,0$ déviations standard (DS) à la taille moyenne pour l'âge chronologique et le sexe au moment de la sélection selon les normes du Center for Disease Control and Prevention. Une faible vitesse de croissance, définie comme une vitesse de croissance annualisée $< 25^{\text{e}}$ percentile pour l'âge chronologique et le sexe selon les normes de Prader. L'intervalle entre deux mesures de taille devait être d'au moins 6 mois mais ne devait pas dépasser 18 mois avant la sélection.

Le diagnostic du GHD devait être confirmé par :

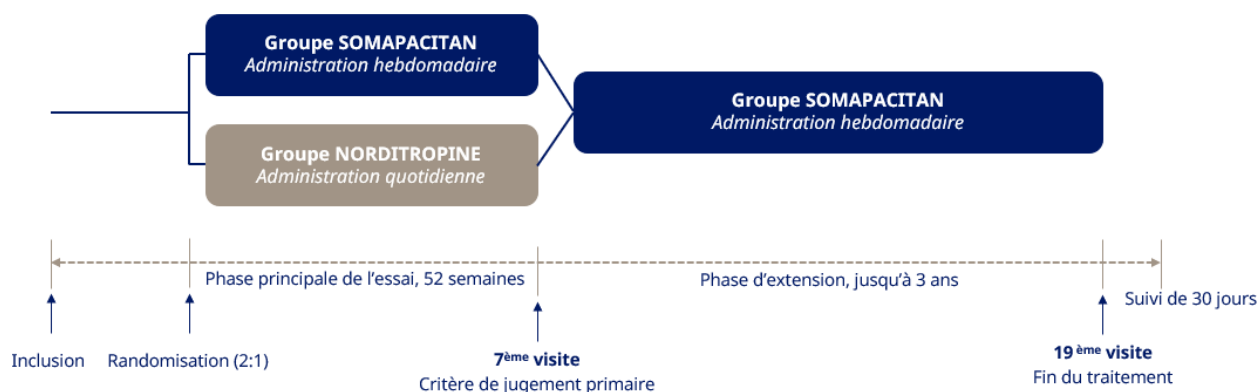
- deux tests de stimulation différents durant les 12 mois avant la randomisation, définis par un taux plasmatique maximal de GH ≤ 10 ng/ml (WHO International somatropine 98/574 standard) ;
- un second et différent test de stimulation si un seul test de stimulation est disponible avant le dépistage; une confirmation du diagnostic doit être effectuée.

Pour les enfants avec au moins 2 déficits supplémentaires en hormones hypophysaires (autres que la GH), un seul test de stimulation de l'hormone de croissance était nécessaire.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude était de 52 semaines avec une phase d'extension jusqu'à 3 années supplémentaires et un suivi d'au moins 30 jours à l'issue de l'essai.

L'étude a débuté le 20/05/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 3 décembre 2021.

Figure 1 : Schéma de l'étude REAL 4 (NN8640-4263)



Traitements reçus

Un total de 200 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe somapacitan (n=132) : 0,16 mg/kg, administration hebdomadaire, injections sous-cutanées avec stylo injecteur (similaire à celui de NORDITROPINE [FlexPro]) (posologie AMM).
- Groupe somatotrope [NORDITROPINE] (n=68) : 0,034 mg/kg, administration quotidienne, injections sous-cutanées avec stylo injecteur (FlexPro) (posologie AMM).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Région (Japon ; reste du monde) ;
- Âge (< 6 ; ≥ 6 ans) ;
- Sexe ;
- Niveau maximal de l'hormone de croissance / pic de GH (< 7,0 ; ≥ 7,0 ng/ml).

Un patient du groupe somapacitan a arrêté prématurément le traitement à l'étude du fait d'une déviation au protocole (violation de l'un des critères d'éligibilité).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la vitesse de croissance annualisée en cm/an, évaluée par l'investigateur dans la population ITT à la semaine 52 (visite n°7) définie par (taille de la visite à 52 semaines – taille à l'inclusion)/(délai de l'inclusion à la visite de la 52^{ème} semaine en années).

La significativité statistique était démontrée entre somapacitan et la somatotrope en termes de vitesse de croissance annualisée (cm/an) à la semaine 52 si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée dans le protocole (-1,8 cm/an).

Si la non-infériorité est confirmée, la supériorité est considérée comme confirmée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est supérieure à 0 cm/an.

Les critères de jugement secondaires ont été notamment :

- variation à 52 semaines de la vitesse de croissance annualisée en SDS (de -10 à +10) ;
- variation à 52 semaines de la taille en SDS (de -10 à +10) ;
- variation à 52 semaines de l'âge osseux vs. l'âge chronologique en années ;
- des critères de jugement pharmacodynamiques IGF-1 SDS et IGFBP-3 SDS.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Il est à noter que l'EMA d'une part, la FDA et PMDA¹¹ d'autre part ont formulé des recommandations différentes :

- Primary Estimand selon les recommandations de la FDA et PMDA.

Hypothèse pour l'analyse du critère de jugement principal : thérapie auxiliaire disponible et utilisée pendant les 52 semaines de traitement.¹²

- Primary Estimand selon les recommandations de l'EMA

Hypothèse pour l'analyse du critère de jugement principal : thérapie auxiliaire non disponible et utilisée pendant les 52 semaines de traitement.¹³

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge moyen des patients était de 6,40 ans (min : 2,5 ans ; max : 11,0). La majorité des patients étaient des garçons (74,5%). Les causes de GHD étaient idiopathiques pour 88% des patients et organiques pour 12% d'entre eux.

A l'inclusion, la taille moyenne des patients était de 101,6 cm (min : 58,2 ; max : 128,6), le taux moyen de pic de GH de 4,65 ug/L (min : 0 ; max : 9,80). La vitesse de croissance annualisée était de 4,3 cm/an (écart-type : 1,4) dans le groupe somapacitan et de 4,1 cm/an (écart-type : 1,4) dans le groupe somatropine. La vitesse de croissance annualisée en score de déviation standard était de -2,99 (écart-type : 1,02) dans le groupe somapacitan et de -3,47 (écart-type : 1,52) dans le groupe somatropine. Les taux moyens d'IGF-1 à l'inclusion étaient de -2,03 ng/ml (écart-type : 1,03) dans le groupe somapacitan et de -2,33 (écart-type : 1,03) dans le groupe somatropine.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le somapacitan a démontré sa non-infériorité par rapport à la somatropine sur la vitesse de croissance annualisée (cm/an) à la semaine 52 : 11,2 cm/an (2,5) vs 11,7 cm/an (2,9) : $\Delta = -0,5$ cm/an ($IC_{95\%} = [-1,1 ; 0,2]$).

La borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée dans le protocole de -1,8 cm/an.

La supériorité du somapacitan par rapport à la somatropine n'a pas été démontrée sur la vitesse de croissance annualisée.

¹¹ Food and Drug Administration et Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

¹² Aucune restriction à l'adhésion thérapeutique, cette estimation vise à obtenir une différence aussi proche que possible de celle que l'on peut attendre de la pratique clinique, à condition que l'adhésion thérapeutique et l'utilisation des traitements auxiliaires dans l'essai reflètent ce qui serait observé dans la pratique clinique.

¹³ L'estimation hypothétique basée sur cette stratégie vise à minimiser les facteurs de confusion potentiels liés à l'utilisation d'un traitement auxiliaire tel que d'autres spécialités à base de GH lors de l'évaluation de l'effet du traitement sur la croissance longitudinale. L'utilisation d'un traitement auxiliaire peut conduire à atténuer l'effet du traitement d'intérêt ou même à amplifier l'effet du traitement et impactant l'estimand. Cette hypothèse vise ainsi à refléter la différence de traitement attribuable aux traitements initialement randomisés.

Phase d'extension

Un total de 199 patients a poursuivi l'étude pour la phase d'extension, 194 l'ont terminée, 4 patients du groupe somapacitan/somapacitan et 1 du groupe somatropine/somapacitan ont arrêté le traitement à l'étude entre les semaines 52 et 104 (1 perdu de vue, 2 pour « autres raisons non liés à un évènement indésirable », 1 retrait par les parents et 1 à la discrétion de l'investigateur).

A 104 semaines, la vitesse de croissance annualisée a été de 8,4 (écart-type 1,5) cm/an pour le groupe somapacitan/somapacitan et de 8,7 (écart-type 1,8) cm/an pour le groupe somatropine/somapacitan.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude dans des analyses exploratoires à l'aide de 4 questionnaires :

- TRIM-CGHD-O (GHD-CIM) pour Treatment Related Impact Measure – Child-Growth Hormone Deficiency – Observer.
- TB-CGHD-O (GHD-CTB) pour Treatment Burden Measure – Child-Growth Hormone Deficiency – Observer
- TB-CGHD-P (GHD-PTB) pour Treatment Burden Measure – Child-Growth Hormone Deficiency Parent/Guardian.
- G-DAT pour Growth hormone device assessment tool.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude versus placebo chez l'adulte REAL 1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative versus placebo, randomisée, en aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité de somapacitan administré une fois par semaine par rapport au placebo en termes d'efficacité et de tolérance chez 301 patients adultes atteints d'un GHD après 34 semaines de traitement.

Le diagnostic du GHD devait avoir été confirmé :

- à l'âge adulte : diagnostic de GHD avec ou sans déficits hormonaux multiples (hypopituitarisme) à la suite d'une maladie à l'hypophyse, d'une maladie de l'hypothalamus, d'une intervention chirurgicale, d'une radiothérapie ou d'une lésion cérébrale traumatique ;
- pendant l'enfance : diagnostic de GHD pendant l'enfance de causes congénitales, génétiques, acquises ou idiopathiques.

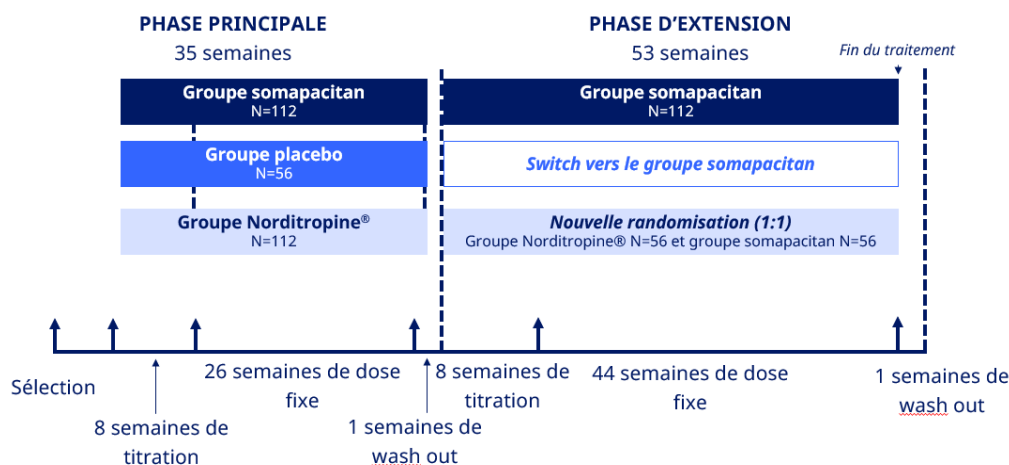
Les patients devaient en plus répondre à l'un des critères suivants :

- Test de tolérance à l'insuline ou Test au glucagon : pic de GH < 3 ng/ml
- Test de libération de l'hormone de croissance (GHRH) + test de l'arginine en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)
- IMC < 25 kg/m² et pic de GH < 11 ng/ml
- IMC 25 -30 kg/m² et pic de GH < 8 ng/ml
- IMC > 30 kg/m² et pic de GH < 4 ng/ml
- ≥ 3 déficiences hormonales hypophysaires et IGF-I SDS < -2,0.

La durée de la phase randomisée, en aveugle a été de 35 semaines avec une phase d'extension en ouvert de 53 semaines précédée par une période de *washout*.

L'étude a débuté le 31/10/2014 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 23/06/2017.

Figure 2 : Schéma de l'étude REAL 1 (NN8640-4054)



Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe somapacitan 10 mg/1,5 ml (n=121)** : doses administrées selon le dosage d'IGF-I SDS, injections sous-cutanées avec stylo injecteur, administration hebdomadaire
- **Groupe somatropine (NORDITROPINE) 10 mg/1,5 ml (n=119)** : doses administrées selon le dosage d'IGF-I SDS, injections sous-cutanées avec stylo injecteur, administration hebdomadaire
- **Groupe placebo (n=61)** : 10 mg/1,5 ml, injections sous-cutanées avec un stylo injecteur, administration hebdomadaire

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Région (Japon ; reste du monde) ;
- Âge (< 6 ; ≥ 6 ans) ;
- Statut diabétique (diagnostic de diabète mellitus ; absence de diagnostic de diabète mellitus)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la variation de la proportion de masse grasse (au niveau du tronc) chez les patients traités par somapacitan par rapport au placebo à la semaine 34 définie par la formule : $100 \text{ fois la masse grasse tronculaire (kg)} / (\text{la masse grasse tronculaire (kg)} + \text{la masse maigre tronculaire (kg)})$. La composition corporelle a été mesurée à l'aide d'examen d'imagerie par dexta-scan (DXA).

La supériorité statistique du somapacitan était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatérale IC95% de la différence de traitement était inférieure à 0. Il est à noter qu'une comparaison exploratoire de l'efficacité versus somatropine a été réalisée.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha ont été notamment la variation de la composition corporelle (proportion de masse maigre au niveau du tronc et total) ; l'IGF-I SDS¹⁴ et l'IGFBP-3 SDS¹⁵.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 301 patients adultes a été randomisé avec 121 dans le groupe somapacitan, 119 dans le groupe somatropine et 61 dans le groupe placebo. Un patient du groupe somapacitan n'a pas été exposé au traitement, 277 patients ont terminé la phase principale (jusqu'à la semaine 34 ou la visite n° 15).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception de la prise concomitante d'œstrogènes avec, au cours de la phase principale, la répartition des patientes suivante :

- Groupe somapacitan, : 38/120 ;
- Groupe somatropine : 23/119 ;
- Groupe placebo : 10/61.

Les patients adultes inclus étaient des patients naïfs de GH ou n'en ayant pas pris pendant au moins 6 mois, dont 48,3% étaient des hommes et 51,7% des femmes, 209 (69,7%) avaient un GHD diagnostiqué à l'âge adulte et 91 (30,3%) un GHD diagnostiqué durant l'enfance dont 55 (18,3%) d'origine idiopathique et 36 (12,0%) d'origine organique.

L'âge médian des patients était de 44,5 ans (min : 23 ; max : 77).

A l'inclusion, la taille moyenne des patients était de 1,64 m (min : 1,07 ; max : 1,93).

Les antécédents médicaux les plus fréquemment rapportés étaient les interventions chirurgicales et médicales (90 patients concernés [30%]) et les néoplasmes bénins, malins et non précisés (80 patients concernés [26,7%]) avec : 7% de craniopharyngiome (22 patients) ; 5% de tumeur hypophysaire (16 patients) ; 8% de tumeur hypophysaire bénigne (25 patients) ; 6% d'ablation de la tumeur hypophysaire (18 patients). Un total de 16 (5,3%) patients avait un diabète mellitus à l'inclusion.

94% (283 patients) souffraient d'un autre trouble endocrinien.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le somapacitan a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de variation de la proportion de la masse grasse au niveau du tronc à la semaine 34 : -1,06% pour somapacitan versus +0,47% dans le groupe placebo : $\Delta = -1,53$ IC_{95%} = [-2,68 ; -0,38] ; p=0,0090.

Il est à noter que la variation moyenne de la proportion de la masse grasse au niveau du tronc à la semaine 34 était de -2,23% dans le groupe somatropine. L'analyse exploratoire de la comparaison de variation moyenne de la proportion de la masse grasse au niveau du tronc à la semaine 34 dans le groupe somapacitan vs somatropine a suggéré une différence de +1,17 IC_{95%} = [0,23 ; 2,11].

¹⁴ Score de déviation standard (SDS) de l'INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF1)

¹⁵ Score de déviation standard (SDS) de l'INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINE-3 (IGFBP-3)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude REAL 1 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : SF-36v2, TRIM-AGHD et TSQM-9. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude versus somatropine chez l'enfant et l'adolescent REAL 4

Pendant la phase principale, la durée moyenne d'exposition des patients du groupe somatropine a été de 371 (ET = 3,7) jours avec une durée d'exposition allant de 365 à 388 jours versus dans le groupe somapacitan, une durée moyenne d'exposition de 369 (ET = 28,8) jours avec une durée d'exposition comprise entre 56 à 458 jours.

Pendant la phase d'extension, la durée moyenne d'exposition pour les patients du groupe somatropine passés dans le groupe somapacitan (somatropine → somapacitan) a été de 360 (ET = 8,4) jours avec une durée d'exposition de 344 à 405 jours versus dans le groupe de patients passés du groupe somapacitan au groupe somapacitan (somapacitan → somapacitan), une durée moyenne d'exposition de 351 (ET = 41,9) jours avec une durée d'exposition comprise entre 44 à 386 jours.

La durée moyenne d'exposition pour la totalité des patients traités par somapacitan a été de 596 (ET = 179,4) jours avec une durée d'exposition variant de 56 à 763 mois.

Tableau 3 : Résumé des EI survenus au cours de l'étude durant la phase principale de traitement ou la phase d'extension - Etude REAL 4

	Phase principale de traitement (semaines 0 à 52)		Phase d'extension uniquement (semaines 52 à 104)	
	Groupe somapacitan (N = 132) n (%)	Groupe somatropine (N = 68) n (%)	Groupe somapacitan → somapacitan (N = 131) n (%)	Groupe somatropine → somapacitan (N = 68) n (%)
Ensemble des EI	96 (72,7)	41 (60,3)	82 (62,6)	39 (57,4)
EI graves	6 (4,5)	2 (2,9)	3 (2,3)	0 (0,0)
EI de grade				
Légère	89 (67,4)	35 (51,5)	77 (58,8)	34 (50,0)
Modérée	27 (20,5)	12 (17,6)	23 (17,6)	9 (13,2)
Sévère	4 (3 ,0)	1 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,9)
EI ayant conduit à l'interruption du traitement de l'étude	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,5)	4 (3,0)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI conduisant au décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

EI = effets indésirables

EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquents (≥ 5%) du groupe somapacitan ont été :

- Phase principale (dans le groupe somapacitan et somatropine) : les céphalées (12,9% et 8,8%), rhinopharyngites (11,4% et 10,3%), douleurs aux extrémités (9,1% et 2,9%), la fièvre (7,6% et 10,3%), les bronchites (3,0% et 7,4%), le COVID-19 (2,3% et 4,4%) et les vomissements (4,5% et 5,9%).
- Phase d'extension (dans le groupe [somapacitan → somapacitan] et [somatropine → somapacitan]) : les céphalées (2,3% et 4,4%), rhinopharyngites (8,4% et 7,4%), douleurs aux extrémités (3,8% et 0), la fièvre (3,8% et 2,9%), les bronchites (3,8% et 2,9%), le COVID-19 (4,6% et 7,4%) et les vomissements (3,8% et 1,5%).

Le tableau ci-dessous résume les réactions au site d'injection rapportés par les patients inclus dans l'étude REAL 4.

Tableau 4 : Résumé des réactions au site d'injection survenus au cours de l'étude durant la phase principale de traitement ou la phase d'extension - Etude REAL 4

	Phase principale de traitement (semaines 0 à 52)		Phase d'extension uniquement (semaines 52 à 104)	
	Groupe somapacitan (N = 132) n (%)	Groupe somatropine (N = 68) n (%)	Groupe somapacitan → somapacitan (N = 131) n (%)	Groupe somatropine → somapacitan (N = 68) n (%)
Troubles généraux et EI liés au site d'injection	7 (5,3)	4 (5,9)	3 (2,3)	2 (2,9)
Ecchymoses	2 (1,5)	2 (2,9)	1 (0,8)	0
Hématomes	2 (1,5)	0	0	0
Douleurs	2 (1,5)	1 (1,5)	0	0
Hémorragies	0	0	1 (0,8)	0
Masse	0	0	1 (0,8)	0
Réaction	0	0	1 (0,8)	0
Gonflements	1 (0,8)	0	0	0
Hypersensibilité	0	1 (1,5)	0	1 (1,5)
Macule	0	0	0	1 (1,5)

El graves

Sur l'ensemble de l'étude 9 EI graves ont été rapportés : bronchites, COVID-19, gastro entérite, grippe, otite moyenne, vomissements, hernie ombilicale, asthme, hypertrophie des végétations adénoïdes, cryptorchidie, déshydratation, céphalées (1 cas chacun).

Aucun décès et aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

3.3.2 Etude versus somatropine chez l'enfant et l'adolescent REAL 3

Les données de tolérance à 208 semaines concernent des patients ayant reçu somapacitan à partir de la semaine 0 et les patients qui ont été traités par somatropine pendant la phase principale puis par le somapacitan à partir de la semaine 156 jusqu'à la semaine 208 (phase d'extension).

Les données de tolérance concernant l'ensemble de l'étude sont résumées dans le tableau ci-après :

Tableau 5 : Résumé des EI survenus dans la cohorte 1 au cours de l'ensemble de l'étude - Etude REAL 3

	Totalité de l'étude (semaines 0 à 208)	Phase principale de traitement (semaines 0 à 156)	Phase d'extension uniquement (semaines 156 à 208)
	Groupe somapacitan (N = 45) n (%)	Groupe somatropine (N = 14) n (%)	Groupe somatropine → somapacitan (N = 11) n (%)
Ensemble des EI	42 (93,3)	14 (100)	8 (72,7)
EI graves	4 (8,9)	2 (14,3)	0 (0,0)
EI selon la sévérité			
Légère	41 (91,1)	14 (100)	7 (63,6)
Modérée	18 (40,0)	5 (35,7)	3 (27,3)
Sévère	3 (6,7)	1 (7,1)	0 (0,0)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)
EI conduisant au décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

3.3.3 Etude versus placebo chez l'adulte REAL 1

Sur l'ensemble de l'étude (phases principale et d'extension) la durée moyenne d'exposition a été de :

- 569 (ET = 122,5) jours avec une durée d'exposition variant de 7 à 623 jours dans le groupe somapacitan → somapacitan,
- 550 (ET = 145,3) jours avec une durée d'exposition variant de 28 à 616 jours dans le groupe placebo → somapacitan,
- 588 (ET = 49,4) jours avec une durée d'exposition variant de 363 à 619 jours dans le groupe somatropine → somatropine,
- 581 (ET = 76,6) jours avec une durée d'exposition variant de 287 à 637 jours dans le groupe somatropine → somapacitan.

Au total 228 (76,0%) patients ont eu 995 EI au cours de la première partie de l'étude correspondant à 3 semaines de traitement. Les tableaux 5 et 6 résument les EI rapportés dans le cadre de l'étude REAL 1.

Tableau 6 : Résumé des EI survenus au cours de la phase principale uniquement - Etude REAL 1

	Totalité de l'étude (semaines 0 à 52)		
	Groupe placebo (N = 61) n (%)	Groupe somapacitan (N = 120) n (%)	Groupe somatropine (N = 119) n (%)
Ensemble des EI	46 (75,4)	87 (72,5)	95 (79,8)
EI graves	5 (8,2)	7 (5,8)	11 (9,2)
EI selon le grade			
Légère	41 (67,2)	75 (62,5)	81 (68,1)
Modérée	17 (27,9)	34 (28,3)	42 (35,3)

	Totalité de l'étude (semaines 0 à 52)		
	Groupe placebo (N = 61) n (%)	Groupe somapacitan (N = 120) n (%)	Groupe somatropine (N = 119) n (%)
Sévère	4 (6,6)	7 (5,8)	9 (7,6)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	1 (1,6)	0 (0,0)	4 (3,4)
EI conduisant au décès	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 7 : Résumé des EI survenus au cours de la phase d'extension uniquement - Etude REAL 1

Phase principale → phase d'extension	Totalité de l'étude (semaines 0 à 52)				
	Groupe placebo → somapacitan	Groupe somapacitan → somapacitan	Groupe somatropine → somatropine	Groupe somatropine → somapacitan	Groupe somatropine
	(N = 61) n (%)	(N = 120) n (%)	(N = 52) n (%)	(N = 51) n (%)	(N = 51) n (%)
Ensemble des EI	49 (80,3)	101 (84,2)	46 (88,5)	46 (90,2)	12 (75,0)
EI graves	8 (13,1)	13 (10,8)	5 (9,6)	7 (13,7)	4 (25,0)
EI selon le grade					
Légère	45 (73,8)	92 (76,7)	42 (80,8)	44 (86,3)	9 (56,3)
Modérée	25 (41,0)	47 (39,2)	27 (51,9)	22 (43,1)	7 (43,8)
Sévère	10 (16,4)	11 (9,2)	5 (9,6)	5 (9,8)	3 (18,8)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	2 (3,3)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (5,9)	4 (25,0)
EI conduisant au décès	2 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (6,3)

Au total 254 (84,7%) patients ont eu 1912 EI au cours de l'étude.

EI les plus fréquents

Phase principale : EI les plus fréquents ($\geq 5\%$) du groupe somapacitan ont été notamment : les infections des voies respiratoires supérieures (20,0% dans le groupe somapacitan, 16,8% dans le groupe somatropine (NORDITROPINE) et 16,4% dans le groupe placebo), céphalées (8,3% dans le II manquait la fin de la phrase. Données issues du CSR. groupe somapacitan, 8,4% dans le groupe (NORDITROPINE) et 16,4% dans le groupe placebo), douleurs dorsales (9,2% dans le groupe somapacitan, 3,4% dans le groupe Norditropine et 3,3% dans le groupe placebo) et arthralgies (6,7% dans le groupe somapacitan, 8,4% dans le groupe Norditropine et 1,6% dans le groupe placebo).

Phase d'extension : les EI les plus fréquents ($\geq 5\%$) du groupe somapacitan ont été notamment : céphalées (24,6% dans le groupe de patients traités par placebo puis le somapacitan et 14,2% dans le groupe de patients pour lesquels le traitement par le somapacitan a été poursuivi), rhinopharyngites (23,0% et 26,7%), douleurs dorsales (8,2% et 10,8%), diarrhées (14,8% et 5,8%), infection des voies aériennes supérieures (16,4% et 9,2%).

El ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total 12 EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement pour 11 patients (3,7%) :

- Placebo → somapacitan : 2 patients (hepatic enzyme increased and pituitary tumor)
- Somapacitan → somapacitan : 2 patients (HbA1c increased, hepatic steatosis and thyroid disorder)
- Somatropine → somapacitan : 3 patients (pituitary tumour benign, plasma cell myeloma, fatigue)
- Somatropine → / : 4 patients (diabetes mellitus, haemoconcentration, dermatitis atopic and gastroenteritis)

Décès

Cinq décès ont été rapportés durant l'étude, tous considérés comme peu probablement liés au traitement (cause inconnue, infection à influenzae, pneumonie, insuffisance adrénérergique, fibrillation ventriculaire avec choc cardiogénique et pneumonie d'inhalation).

3.3.4 Etude versus somatropine chez l'adulte REAL 2

Les durées moyennes d'exposition étaient similaires entre les deux groupes avec une exposition totale de 182 jours (min -max : [10-184]) pour le groupe somapacitan et de 182 jours (min -max : [7-196]) pour somatropine.

La dose médiane de traitement administré par semaine était identique dans les deux groupes de traitement : 182 jours (min -max : [10-184]) de la semaine 8 à la semaine 26 (période d'administration de dose fixe du traitement).

Un total de 159 EI a été rapporté chez 53 patients (86,9%) du groupe somapacitan et 81 EI chez 21 patients (67,7%) du groupe somatropine. Les EI sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Résumé des EI survenus au cours de l'étude REAL 2

	Groupe somapacitan (N = 61) n (%)	Groupe somatropine (NORDI-TROPINE) (N = 31) n (%)
Ensemble des EI	53 (86,9)	21 (67,7)
EI graves	4 (6,6)	2 (6,5)
EI selon le grade		
Légère	44 (72,1)	18 (58,1)
Modérée	16 (26,2)	8 (25,8)
Sévère	5 (8,2)	2 (6,5)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	1 (1,6)	1 (3,2)
EI conduisant au décès	0 (0,0)	0 (0,0)

EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquents dans le groupe somapacitan et le groupe somatropine ($\geq 5\%$ dans l'un des deux groupes) ont été : rhinopharyngite (19,7% et 25,8%), céphalées (11,5% et 19,4%), fatigue (9,8% et 16,1%), vertiges (1,6% et 9,7%), arthralgie (8,2% et 6,5%), douleurs abdominale (6,6% et

0), asthénie (6,6% et 3,2%), sciatique (6,6% et 0), dépression (0 et 6,5%), élévation des gamma-GT (0 et 6,5%) et hypothyroïdisme (1,6% et 6,5%).

3.3.5 Autres données

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier PSUR couvrant la période du 01/09/2022 au 28/02/2023. Au total, 580 patients ont reçu du somapacitan dans le programme clinique. Aucun risque important n'a été identifié et aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance durant cette période.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont (par ordre décroissant de fréquence respectivement GHD pédiatrique, GHD de l'adulte : les céphalées (12 %, 12 %), les douleurs dans les extrémités (9 %, NA), l'hypothyroïdie (5 %, 2 %), les réactions au site d'injection (5 %, 1 %), l'œdème périphérique (3 %, 4 %), l'arthralgie (2 %, 7 %), l'hyperglycémie (2 %, 1 %), la fatigue (2 %, 6 %) et l'insuffisance corticosurrénalienne (1,5 %, 3 %).

Le résumé des risques du PGR de SOGROYA (somapacitan) (version 2.0, 01/04/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Tumeurs – Diabète de type 2 – Erreur médicamenteuse (mauvaise administration des doses)
Informations manquantes	– Patient souffrant d'insuffisance cardiaque (NYHA >2) – Patient souffrant d'insuffisance hépatique sévère – Sécurité à long terme pour l'indication pédiatrique (GHD)

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie du patient en lien avec la réduction de la fréquence d'administration (amélioration de l'interférence du traitement avec la vie du patient) par rapport à la somatropine, ce qui est particulièrement important dans la population pédiatrique et adolescente en raison des difficultés d'observance rencontrées dans ces jeunes populations et de l'impact des injections quotidiennes sur les aidants des patients pédiatriques.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte, enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut et/ou disponibilité des données
REAL 6 (NN8640-4468)	Etude de phase 3, conduite en Chine, randomisée, ouvert et en groupe parallèle, comparant le profil d'efficacité et de tolérance d'une dose hebdomadaire de somapacitan et d'une dose quotidienne de NORDITROPINE (somatropine) chez des enfants	Dernier patient dernière visite (LPLV) : 18 décembre 2023 Date provisoire de la publication des résultats de l'étude :

	chinois souffrant d'un déficit en hormone de croissance. L'étude comprend une période de traitement de 52 semaines et une période de suivi d'au moins 30 jours.	3 ^{ème} ou 4 ^{ème} trimestre 2024
REAL 10 (NN8640-4787) via GlobeREG	Etude de phase 4, internationale, évaluant à travers le registre Glob-Reg ¹⁶ , afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la tolérance de ce traitement au long terme (jusqu'à 10 ans de suivi) chez 500 patients pédiatriques atteints de déficit en hormone de croissance (naïfs et non-naïfs).	Des discussions sont en cours avec la Société Française d'Endocrinologie Pédiatrique (SFEDP) pour sa mise en place en France.
J-PMS (NN8640-4638)	Etude en vie réelle, conduite au Japon, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de SOGROYA® (somapacitan) chez 200 patients adultes souffrant d'un déficit en hormone de croissance (AGHD) sévère et traités dans le cadre de la pratique clinique. L'étude durera de 5 à 10 ans.	En cours de recrutement depuis février 2022 31/12/2026
REAL 7 (NN8640-4515)	Etude en vie réelle, internationale, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de SOGROYA® (somapacitan) chez 400 patients adultes souffrant d'un déficit en hormone de croissance (AGHD) et traités dans le cadre de la pratique clinique. L'étude durera de 2 à 5 ans.	En cours de recrutement depuis février 2023 Dernier patient dernière visite (LPLV) : 2032

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du déficit des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur croissance à l'âge de 2 ans ou plus ou atteints du syndrome de Turner ou atteints du syndrome de Noonan ou de petite taille idiopathique.

4. Discussion

Les données d'efficacité à l'appui de cette demande d'inscription sont issues de 2 études de phase 3 réalisées l'une chez les enfants et les adolescents et l'autre chez les adultes.

Chez les enfants et les adolescents :

- une étude REAL 4 (NN 8640-4263 ; NCT03811535), de phase 3, contrôlée versus NORDITROPINE (somatropine), randomisée, en ouvert (et en aveugle pour l'évaluation du critère de jugement principal), multicentrique, réalisée chez 200 patients pédiatriques atteints d'un GHD âgés de 2,5 à 11 ans, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du somapacitan administré 1 fois par semaine versus NORDITROPINE (somatropine) administrée 1 fois par jour (évaluation de l'efficacité à 52 semaines et suivi jusqu'à 108 semaines de la phase d'extension en cours).

Chez les adultes :

- une étude REAL 1 (NN8640-4054 ; NCT02229851), de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en aveugle, multicentrique, multinationale, , réalisée chez 301 patients adultes naïfs de traitement atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine par rapport à un placebo (évaluation de l'efficacité à 34 semaines de traitement). L'étude comportait un troisième groupe contrôle de patients adultes traités par NORDITROPINE (somatropine) qui a fait l'objet d'analyses descriptives. L'étude comporte une phase d'extension de 53 semaines en ouvert.

¹⁶ Glob-Reg est une plateforme internationale indépendante, gérée par l'université de Glasgow et impliquant des universitaires, des sociétés savantes, des industriels du médicament et des associations de patients. Elle a pour objectif de conduire des études post-inscription de traitements dans les maladies rares endocriniennes et osseuses.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SOGROYA (somapacitan) sur la morbi-mortalité, compte-tenu de :

- la démonstration de non-infériorité du somapacitan en administration hebdomadaire par rapport à l'administration quotidienne de somatropine, comparateur cliniquement pertinent, sur la vitesse de croissance annualisée dans une étude pédiatrique, bien que la marge de non-infériorité pré-spécifiée retenue de -1,8 cm/an soit critiquable ;
- l'absence de démonstration d'une supériorité (hypothèse dévaluation prévue au protocole si la non-infériorité était démontrée) du somapacitan en administration hebdomadaire par rapport à l'administration quotidienne de somatropine dans cette étude pédiatrique ;
- l'absence de comparaison au somatogon en administration hebdomadaire chez des patients pédiatriques, mais recevable du fait de leurs développements concomitants ;
- la démonstration d'une supériorité du somapacitan en administration hebdomadaire par rapport à un placebo malgré l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, et le fait qu'une comparaison était possible, sur la modification de la composition corporelle chez des adultes atteints de GHD,
- l'absence de résultats robustes en termes de qualité de vie sur l'impact du traitement sur le parcours de vie/ de soin du patient. La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement comme souhaité par les associations de patient ;
- du profil de tolérance du somapacitan qui apparaît similaire à celui de la somatropine dans les études, avec des EI les plus fréquents avec le somapacitan du type rhinopharyngites, douleurs, céphalées et fatigue ;
- des incertitudes sur la tolérance et l'efficacité à long-terme du somapacitan en lien avec une exposition à un niveau accru d'IGF1 et de GH non-physiologiques, notamment concernant les risques de néoplasie (bénigne et maligne), d'altération de la tolérance au glucose, du métabolisme glucidique et du développement d'anticorps anti-GH ;

des données limitées sur la tolérance chez les patients atteints de diabète non équilibré alors que les patients souffrant de diabète de type 2 représentent une part non négligeable des patients adultes atteints de GHD.

En revanche, malgré l'absence de données fournies, il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie du patient et sur l'organisation des soins en lien avec la réduction de la fréquence d'administration pour la population pédiatrique et adolescente en raison des difficultés d'observance et d'adhérence au traitement rencontrés dans ces jeunes populations, en particulier durant la période de transition vers l'âge adulte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de SOGROYA (somapacitan) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez l'enfant et l'adolescent.

L'initiation d'un traitement pour un traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez l'enfant et l'adolescent nécessite de remplir trois conditions :

- Un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées ;
- Une taille ≤ -2 SDS selon les données de référence françaises ;
- Une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 SDS) ou < 4 cm/an.

La recherche d'une cause organique au déficit (IRM ou scanner hypophysaire) et d'éventuels déficits hypophysaires associés est une étape importante de la prise en charge initiale du patient.

Suivi du traitement

Il existe des patients non-répondeurs, mais seul le suivi permet de les repérer (aucun facteur prédictif).

Les enfants traités par hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) seront vus en consultation tous les 3 mois pour évaluer cliniquement l'efficacité de la rhGH et les éventuels effets indésirables. Une fois par an le spécialiste devra réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement. Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement pour conclure à l'efficacité. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge chronologique et/ou pour l'âge osseux et meilleure qu'avant traitement.

Le traitement devra être interrompu définitivement :

- en cas d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral ;
- en cas d'inefficacité du traitement : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année ;
- à la soudure des épiphyses, constatée sur les radiographies.

Lorsque le déficit somatotrope est secondaire à une lésion intracrânienne, des explorations devront être réalisées régulièrement en collaboration avec les oncologues ou les neurochirurgiens afin de dépister une éventuelle progression ou rechute.

SOGROYA (somapacitan) d'administration hebdomadaire est un médicament de 1^{ère} intention dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints de retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

Compte tenu de la non-infériorité démontrée sur la vitesse de croissance annualisée, du somapacitan par rapport à la somatostatine dans une étude chez l'enfant et de l'absence de données comparatives chez l'adulte. Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de somatropine dans les 2 indications et hebdomadaires de somatogon pour le GHD chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus.

Il est à noter que le somapacitan ne doit pas être utilisé en cas de preuve d'une activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par le somapacitan. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur (voir rubrique 4.3 du RCP).

Les patients en état critique aigu souffrant de complications après une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale de l'abdomen, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou des pathologies similaires ne doivent pas être traités par le somapacitan. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés

Dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez l'adulte.

Le traitement est justifié seulement si l'ensemble des conditions suivantes est rempli :

- Les résultats des tests biologiques appropriés sont en dessous des seuils validés pour établir un diagnostic de déficit somatotrope sévère
- Le patient a une détérioration marquée de la qualité de vie (fatigabilité, difficulté à l'effort) ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches)
- Si le déficit somatotrope a débuté à l'âge adulte, il doit être associé à au moins un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (hormis l'hypoprolactinémie). SOGROYA (somapacitan) d'administration hebdomadaire est un médicament de 1^{ère} intention dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints de retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

SOGROYA (somapacitan) d'administration hebdomadaire est un médicament de 1^{ère} intention dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints de retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

Compte tenu de la non-infériorité démontrée sur la vitesse de croissance annualisée, du somapacitan par rapport à la somatropine dans une étude chez l'enfant, de l'absence de comparaison au somatrogon en raison de leur développement concomitant, et de l'absence de donnée comparative versus somatropine chez l'adulte, il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de somatropine dans les 2 indications et hebdomadaires de somatrogon pour le GHD chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus.

Il est à noter que le somapacitan est contre-indiqué en cas de preuve d'une activité tumorale ainsi que chez les patients en état critique aigu souffrant de complications après une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale de l'abdomen, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou des pathologies similaires ne doivent pas être traités par le somapacitan (voir rubrique 4.3 du RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent

- ➔ Le déficit somatotrope de l'enfant est une maladie d'origine variable (idiopathique ou secondaire à une atteinte hypophysaire) qui peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Il se manifeste par une petite taille et des symptômes variables, qui associent principalement prise de poids, risque métabolique, asthénie et dégradation de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention au regard des thérapies disponibles (Cf. 5.1) à base de somatropine d'administration quotidienne et de somatogon d'administration hebdomadaire.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie dans une étude de non-infériorité versus la somatropine administrée quotidiennement ;
 - d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et/ou de vie des patients (scolarité, vie familiale de l'enfant/des aidants, activités extrascolaires, séjours hors du domicile familiale...) du fait d'une amélioration des modalités d'administration du médicament grâce à un espacement de la fréquence des injections nécessaires (hebdomadaires versus quotidiennes). Cette optimisation attendue du parcours de santé du patient et de son entourage est particulièrement souhaitable dans la population pédiatrique et adolescente en raison des difficultés d'observance et d'adhérence au traitement notamment décrites par les associations de patients,

SOGROYA (somapacitan) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la population pédiatrique.

5.3.2 Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

- ➔ Le déficit somatotrope de l'adulte peut être lié soit à un déficit de l'enfant qui se prolonge à l'âge adulte, soit, plus fréquemment, à un déficit acquis après l'adolescence, idiopathique ou secondaire à une tumeur de l'hypophyse ou de la région hypophysaire ou plus rarement à un traumatisme crânien sévère. Il se manifeste des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle, une obésité centrale, une diminution de la densité osseuse et de la force musculaire pouvant conduire à une dégradation de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention au regard des thérapies disponibles (Cf. 5.1) à base de somatropine d'administration quotidienne.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie dans une étude de supériorité versus placebo, alors qu'une comparaison à la somatropine était possible ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
 - d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et/ou de vie des patients (vie professionnelle, vie quotidienne...) du fait d'une amélioration des modalités d'administration du médicament grâce à un espacement de la fréquence des injections nécessaires (hebdomadaires versus quotidiennes), mais dans une moindre mesure que dans la population pédiatrique,

SOGROYA (somapacitan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la population adulte.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOGROYA (somapacitan) 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli, est :

- **important dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents atteints d'un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD pédiatrique),**
- **modéré dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance (GHD adulte).**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SOGROYA (somapacitan), 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité, à 52 semaines du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à la spécialité NORDITROPINE (somatropine) administrée par injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) sur la vitesse de croissance annualisée dans une population pédiatrique ;
- du profil de tolérance du somapacitan qui apparaît similaire à celui de la somatropine dans les études, avec des EI marqués notamment par des douleurs, des céphalées et de la fatigue ;

et ce malgré :

- un recul limité sur l'efficacité du somapacitan avec une vitesse de croissance annualisée estimée après 1 an de traitement ;

- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long-terme en lien avec l'exposition à un niveau accru d'IGF1 non physiologique, concernant notamment les risques de néoplasie (bénigne et maligne), d'altération de la tolérance au glucose/ du métabolisme glucidique et du développement d'anticorps anti-GH ;
- de l'absence de données robustes sur l'impact du traitement sur la qualité de vie et le parcours de soin du patient, mais néanmoins d'un impact attendu pour le patient et les aidants en lien avec la simplification du schéma d'administration pour cette jeune population ;

la Commission considère que SOGROYA (somapacitan) 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NORDITROPINE (somatropine) dans le traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance (GHD pédiatrique).

5.4.2 Déficit en hormone de croissance de l'adulte

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité à 34 semaines du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à un placebo sur la masse grasse tronculaire ;
- du profil de tolérance du somapacitan qui apparaît similaire à celui de la somatropine dans les études, avec des EI marqués notamment par des douleurs, des céphalées et de la fatigue ;

et ce malgré :

- un recul limité sur l'efficacité du traitement avec une évaluation de la masse grasse tronculaire à 34 semaines ;
- une absence de démonstration d'efficacité du somapacitan administré par injection hebdomadaire par rapport à la somatropine administré par injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) alors qu'une comparaison était possible ;
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long-terme notamment l'exposition à un niveau accru d'IGF1 non physiologique, concernant entre autres les risques de néoplasie (bénigne et maligne), d'altération de la tolérance au glucose/ du métabolisme glucidique et du développement d'anticorps anti-GH ;
- des données limitées sur la tolérance chez les patients atteints de diabète de type 2 non équilibré qui représentent une part non négligeable des patients adultes atteints de GHD ;
- de l'absence de données robustes sur l'impact du traitement sur la qualité de vie et le parcours de soin du patient en lien avec la simplification du schéma d'administration ;

la Commission considère que SOGROYA (somapacitan) 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les adultes présentant un GHD adulte qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.3.

5.5 Population cible

Déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent La population cible de SOGROYA (somapacitan) correspond aux enfants et adolescents âgés de 3 ans et plus présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance.

L'incidence connue de cette pathologie est de 1 naissance pour 2 000 pour le déficit partiel et de 1 naissance pour 10 000 pour le déficit complet¹⁷. En se basant sur le nombre de naissances vivantes en France entre 2002 et 2017, on obtient les patients ayant entre 3 et 18 ans en 2020 (dernières données disponibles sur le site de l'INSEE)¹⁸. En appliquant sur le nombre de naissances vivantes de chaque année les incidences du déficit partiel (1/2 000) et du déficit complet (1/10 000) on obtient le nombre de patient incident atteints de GHD par année. La population de patients entre 3 et 18 ans atteints de GHD partiel ou complet peut être estimée comme étant la somme des patients incidents en déficit partiel et complet entre 2002 et 2017 soit 7 771 patients.

La population cible de SOGROYA (somapacitan) est estimée à un maximum de 7 800 patients enfants et adolescents.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte La population cible de SOGROYA (somapacitan) correspond aux adultes présentant un déficit en hormone de croissance. Pour rappel, le déficit en GH à l'âge adulte peut être lié soit à un déficit de l'enfant qui se prolonge à l'âge adulte, soit, plus fréquemment, à un déficit acquis après l'adolescence, idiopathique ou secondaire à une tumeur de l'hypophyse (l'adénome est la cause la plus fréquente) ou de la région hypophysaire ou plus rarement à un traumatisme crânien sévère.

Un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte. Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients¹⁹.

La population cible de SOGROYA (somapacitan) serait de l'ordre de 2 600 patients adultes.

La population cible est estimée à un maximum de 10 400 patients.

5.6 Demande de données

En raison des incertitudes de tolérance à long-terme concernant notamment l'exposition à un niveau accru de GH et d'IGF-1 non-physiologique, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS (REAL 7 ; NN8640-4515) prévue dans le cadre PGR (LPLV prévu pour 2032) et de l'étude de phase IV (REAL 10 ; NN8640-4787).

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

¹⁷ HAS. Avis Commission de la Transparence - OMNITROPE. 2007.

¹⁸ INSEE. Naissances et taux de natalité - Données annuelles de 1982 à 2020.

¹⁹ HAS. Avis CT de SAIZEN du 20 juillet 2022.

➔ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour SOGROYA (somapacitan).