



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 décembre 2011

Le projet d'avis adopté par la Commission le 27 avril 2011 a fait l'objet d'une audition le 7 décembre 2011

**GENOTONORM 12 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/1 cartouche de 12 mg et de 1 ml de solvant (CIP : 341 996-9)**

**GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/1 cartouche de 5,3 mg de poudre et 1 ml de solvant (CIP : 349 755-0)**

**GENOTONORM MINIQICK 0,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 0,2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 842-9)**

**GENOTONORM MINIQICK 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 0,4 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 843-5)**

**GENOTONORM MINIQICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 0,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 844-1)**

**GENOTONORM MINIQICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 0,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 845-8)**

**GENOTONORM MINIQICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 1 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 846-4)**

**GENOTONORM MINIQICK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 1,2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 847-0)**

**GENOTONORM MINIQICK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 1,4 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 848-7)**

**GENOTONORM MINIQICK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 1,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 849-3)**

**GENOTONORM MINIQICK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 1,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 850-1)**

**GENOTONORM MINIQICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

**B/7 cartouches de 2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 343 851-8)**

Les présentations 5,3 mg et 12 mg sont utilisables avec le stylo GENOTONORM PEN

### Laboratoire PFIZER

Somatropine

Code ATC : H01AC01

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Date de l'AMM : (procédure de reconnaissance mutuelle)  
GENOTONORM 5,3 mg : 11 mars 1991  
GENOTONORM 12 mg : 12 novembre 1992  
GENOTONORM MINISPEED : 9 juillet 1997

Motif de la demande : Réévaluation du SMR conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale dans les indications chez l'enfant non déficitaire :

- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel 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.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

Les indications concernant l'adulte et l'enfant déficients en hormone de croissance ne sont pas concernées par cette réévaluation.

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Somatropine

## 1.2. Indications

### « Chez l'enfant

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

### Chez l'adulte

Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

- Les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ceux ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance.
- Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation encéphalique) deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (< - 2 DS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies. »

## 1.3. Posologie

Tableau 1 : posologie de Genotonorm dans les indications chez l'enfant non déficitaire

Indication	mg/kg de poids corporel dose par jour	mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle dose par jour
Syndrome de Turner	0,045 – 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 – 0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0
Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,035	1,0

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION CHEZ LES ENFANTS NON DÉFICITAIRES

Tableau 2 : SMR des spécialités d'hormone de croissance dans les indications chez l'enfant non déficitaire

Indications Spécialités	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou retard de croissance intra utérin*
Génotonorm	important	important	important	modéré	-	modéré
Norditropine	important	important	-	-	-	modéré
Nutropinaq	important	important	-	-	-	-
Saizen	important	important	-	-	-	modéré
Umatrope	important	important	-	-	modéré	modéré
Zomacton	important	-	-	-	-	-
Omnitrope	important	important	important	modéré	-	modéré

\*La Commission de la transparence a restreint le périmètre du SMR lorsque la taille est < -3DS alors que l'AMM concerne les tailles < -2,5DS.

Tableau 3 : Niveau d'ASMR des spécialités d'hormone de croissance dans les indications chez l'enfant non déficitaire

ASMR (date d'obtention)	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou à un retard de croissance intra utérin
Génotonorm	II (oct 1996)	II (oct 1996)		III (sept 2001)	-	V (juil 2004)
Norditropine	II (sept 1996)	II (sept 1996)	-	-	-	V (juil 2004)
Nutropinaq	V (sept 2004)	V (sept 2004)	-	-	-	-
Saizen	II (oct 1996)	II (nov 1998)	-	-	-	V (mars 2006)
Umatrope	II (oct 1996)	II (mai 2000)	-	-	IV (juil 2008)	V (juil 2007)
Zomacton	V (oct 2001)	-	-	-	-	-
Omnitrope	V (janv 2007)	V (janv 2007)		V (janv 2007)	-	V (janv 2007)

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2011)

H :	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01 :	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01A :	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
H01AC :	Somatropine et analogues
H01AC01 :	Somatropine

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Tableau 4 : Indications des spécialités contenant de l'hormone de croissance chez l'enfant

	Déficit en hormone de croissance	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou Retard de croissance intra utérin
Norditropine	+	+	+	non	non	non	+
Nutropinaq	+	+	+	non	non	non	non
Saizen	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope	+	+	+	non	non	+	+
Zomacton	+	+	non	non	non	non	non
Omnitrope	+	+	+	+	+	non	+

### 4 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer sur les panels de prescription dont nous disposons (panels IMS et GERS).

Des données d'utilisation sont disponibles pour les indications : enfants nés petits pour l'âge gestationnel, syndrome de Turner et insuffisance rénale chronique.

Dans le syndrome de Prader-Willi, aucune source de données relative à l'utilisation de l'hormone de croissance n'a été identifiée. Aucune étude n'a été demandée par la HAS ou les autorités sanitaires dans le syndrome de Prader-Willi.

#### Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

A la demande de la Commission de la transparence 7 études post-inscription ont été mises en place entre 2004 et 2007. Les résultats définitifs sont disponibles pour deux d'entre-elles et les cinq autres sont en cours de réalisation.

Le faible taux de suivi des patients inclus dans ces deux études ne permet pas de conclure ni sur l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance et la taille définitive des enfants traités, ni sur la tolérance. Les critères de mise sous traitement semblent avoir été respectés

dans une étude (Maxomat), à la différence de l'autre (Zomacton). Les modalités d'utilisation (posologie, fréquence des injections) ont été conformes aux recommandations.

Concernant les données d'utilisation, une étude de la CNAMTS publiée en 2004 est également disponible :

1 500 patients traités (estimation France entière, 2 fois supérieure à celle prévue par la Commission de la Transparence), âge moyen 9,9 ans, pathologie sévère associée (principalement malformation ou anomalie chromosomique, maladie neurologique ou retard mental et maladies endocriniennes ou métaboliques) dans 18 % des cas, critères de mise sous traitement non conformes à la FIT dans 44% des cas (taille ou âge), gain de taille moyen (après 3 ans de traitement continu) + 1,5 DS, critères d'arrêt de traitement (selon la FIT) non respectés pour 8% des patients (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologies comprises entre 1,1 et 1,3 UI/kg/semaine dans 77% des cas (supérieure à 1,3 UI/kg/semaine pour 9% des patients traités), motifs d'arrêt les plus fréquents : rattrapage statural, âge osseux dépassé, décision du patient ou de sa famille, réponse insuffisante au traitement.

Les auteurs précisait que le traitement était fréquemment conduit en dehors du cadre défini par la FIT vraisemblablement du fait de seuils différents entre AMM et FIT. Ils soulignaient surtout l'existence d'un *continuum* entre les enfants nés petits pour des raisons pathologiques connues ou supposées *a posteriori* et les enfants nés petits dans une famille à petite taille constitutionnelle, sans présenter d'état pathologique particulier. Enfin, dans cette indication, le caractère hétérogène de la population (RCIU isolé avéré, petite taille familiale isolée, enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant des pathologies associées) limitait la mesure et l'interprétation des résultats du traitement.

#### Syndrome de Turner et insuffisance rénale chronique

Dans ces 2 indications, les seules données d'utilisation disponibles, issues d'une étude de la Cnamts publiée en 2004, sont les suivantes :

- *Syndrome de Turner* : près de 900 patientes traitées (estimation France entière), âge moyen 12,5 ans, pathologie sévère associée (principalement malformation cardiaque ou pulmonaire) dans 9% des cas, critère de mise sous traitement (âge osseux < 12 ans selon la FIT) non respecté dans 6% des cas, durée moyenne de traitement 5,6 ans, gain de taille moyen total + 2,35 DS par rapport aux courbes de Turner et + 1,06 DS par rapport aux courbes de référence, critères d'arrêt de traitement (selon la FIT) non respectés pour 13 % des patientes (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologies comprises entre 0,7 et 0,9 UI/kg/semaine dans 77% des cas (supérieure à 0,9 UI/kg/semaine pour 15% des patientes traitées), motifs d'arrêt les plus fréquents : limite de taille ou âge osseux dépassé, réponse insuffisante au traitement, décision de la patiente ou de sa famille.
- *Insuffisance rénale chronique* (uniquement indication «enfant prépubère») : environ 220 patients traités (estimation France entière), âge moyen 11,1 ans, pathologie sévère associée (pathologies à l'origine de l'IRC ou associée) dans 28% des cas, critères de mise sous traitement (taille, âge, âge osseux, signes pubertaires) définis par la FIT non respectés dans 60% des cas<sup>1</sup>, durée moyenne de traitement 4 ans, gain de taille moyen total + 1,1 DS sur la durée moyenne de traitement, critères d'arrêt de traitement de la FIT non respectés pour 18,5 % des patients (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologie moyenne 1,04 UI/kg/semaine, motif d'arrêt le plus fréquent : prédominance logique de la transplantation rénale.

Enfin, aucune étude post inscription à la demande de la HAS n'est en cours dans ces 2 indications, les demandes formulées en 2000 par les autorités ont été annulées en 2002 à la demande de l'industriel concerné.

---

<sup>1</sup> Les auteurs notaient qu'il était possible que dans le contexte d'insuffisance rénale chronique, l'apparition d'une cassure de la courbe de croissance conduise le clinicien à anticiper la mise en place d'un traitement en raison d'une évolution apparaissant comme inéluctable. Ce point a été confirmé par le groupe de travail de la présente évaluation.

## **5 DONNEES SUR LES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE EN EUROPE**

Le tableau 5 ci dessous précise, pour chacune des spécialités commercialisées en France, les pays européens dans lesquels elles sont remboursées (dans quelles indications, et à quel taux) ainsi que les conditions particulières d'accès au remboursement. D'après ces informations, il semble que :

- Tous les pays européens prennent en charge le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner et l'insuffisance rénale.
- les indications SHOX, SGA et syndrome de Prader Willi ne sont pas prises en charge dans tous les pays.
- Lorsqu'il y a prise en charge, elle prend en compte intégralement le coût du traitement.

Tableau 5. Prise en charge et modalités de remboursement en Europe de l'hormone de croissance

	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	SGA	Remarques
Allemagne	100 %	100 %	100 %	100%	100 %	
Autriche	100 %	100 %	100 %	0	0	
Belgique	100 %	100 %	100 %	0	100% si T < - 2 SDS	Limitation des prescripteurs aux spécialistes universitaires
Danemark	100 %	100%	100%			
Espagne	100 % si T < -2 SDS âge ≥ 2ans	100 % si : T < -2 SDS âge ≥ 2ans	100 %	100%	100% si T < - 2.5 SDS et VC = 0	
Estonie	100 %	100 %	100 %	0	100 %	Limitée aux enfants dont la croissance n'est pas terminée.
Finlande	42%	100 %	42 %	0	42%	
Grèce	100 % si âge ≥ 2ans	100 % si âge ≥ 2ans	100 %			
Irlande	100 %	100 %	100 %	0	100 %	Pas de contrôle du respect des indications
Italie	100 %	100 %	100 % si : 1/déficit, 2/ âge prépubère, 3/ IMC < 25, 4/ fonction respiratoire normale	0	100 %	Remboursement pour 2 ans, prolongé sur avis d'une commission régionale
Luxembourg	100 %	100 %				
Lettonie	100 %	100 %	100 %	0	100 %	
Malte	100%	100%	0	0	100%	
Norvège	remboursement au cas par cas	remboursement au cas par cas	si déficit			36 %, avec plafond à charge de 56 euros/T)
Pays Bas	100 % si : T < -1,5 SDS âge ≥ 6ans	100 % si : 1/T < -1,3 SDS de la taille parentale 2/Baisse de la VC ≥ 0,25SDS/an	100%			
Pologne	100 %	100 %	100 %			
Portugal	100 %	100 %	100 %	0	100%	Evaluation du dossier de chaque patient par une commission
R Tchèque	100 %	100 %	100%	100%	100%	
Roumanie	50 % T < -2,5 SDS	100 %				
Royaume Uni	100 %	100 %	100 %	100%	100 %	
Suède	100 %	100 %	100 %	100%	100 %	
Slovaquie	100 %	100 %	100 %	100%	100 %	
Slovénie	100 %	100 %	100 %	100%	100 %	Indications remboursées non définies, un seul lieu de prescription dans le pays



## 6 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Lors de la réévaluation de certaines spécialités d'hormone de croissance en 2007, dans l'indication 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, la Commission de la transparence s'est interrogée sur la démonstration du bénéfice de ce traitement en termes d'amélioration de la taille définitive et sur les incertitudes sur la tolérance à long terme d'un tel traitement. La Commission s'est aussi interrogée sur le fait que la petite taille pouvait ne pas constituer en soi une pathologie.

La réévaluation s'appuie sur les données contenues dans le rapport de la HAS « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire » (consultable sur <http://www.has-sante.fr>), ainsi que sur l'avis d'un expert extérieur au groupe de travail.

Le rapport de la HAS a été rédigé à partir de :

- l'ensemble des données de la littérature publiées jusqu'en mai 2010,
- une méta-analyse des essais cliniques d'efficacité sur la taille, commanditée par la HAS,
- les données fournies par les laboratoires,
- l'avis d'un groupe de travail pluridisciplinaire,
- les résultats récents de l'étude française de tolérance (SAGHE)<sup>2</sup>
- les observations, le cas échéant retenues, réalisées lors de l'audition par des associations de patients et des professionnels de santé concernés par ces maladies rares.

Par ailleurs, le rapport de la HAS a évalué l'utilisation de l'hormone de croissance dans d'autres dimensions : psychologique, sociale, médico-économique, réglementaire et éthique.

### 6.1. Efficacité de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire

La HAS a sollicité la réalisation d'une méta-analyse, indication par indication, qui a recruté les essais cliniques sans limite de date de publication et portant sur tous les critères de taille. Par ailleurs, la HAS a fait une recherche bibliographique qui a permis de regrouper les études observationnelles. De plus, certaines données non publiées ont été fournies par les laboratoires. Des détails sur la réalisation de la méta-analyse et les références de l'ensemble des études sont présentées dans le rapport de la HAS « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire » (consultable sur <http://www.has-sante.fr>).

#### 6.1.1. Syndrome de Turner

- Méta-analyse des essais cliniques

Dans le syndrome de Turner, la méta-analyse sollicitée par la HAS a permis d'identifier 11 essais randomisés représentant 12 comparaisons et regroupant 781 patients. Les comparaisons réalisées ont été :

- l'hormone de croissance (GH) versus absence de traitement,
- GH versus placebo,

---

<sup>2</sup> En novembre 2010, les résultats de l'étude « Santé Adulte GH Enfant » (SAGHE) sur l'évaluation de la mortalité et de la morbidité à long terme des enfants exposés à l'hormone de croissance ont été présentés. Il s'agit de données non publiées rendues publiques par l'Afssaps sous forme d'une communication orale suivie d'une conférence de presse organisée par l'Afssaps en décembre 2010, d'une évaluation du rapport bénéfice/risque menée par l'EMA dont les premiers résultats ont été rendus publics en mai 2011, la réévaluation réalisée par la FDA ayant été rendue publique en avril 2011.

- un schéma « dose fixe » versus « dose croissante »,
- « 3 injections par semaine » versus « 6 injections par semaine »,
- « 1 injection/jour » versus « 2 injections/jour »,
- « dose croissante » versus « dose fixe ».

L'effectif moyen est de 65 patients par groupe (entre 9 et 78 par groupe). La première étude a été publiée en 1989, et la dernière en 2007. Un seul essai est en double aveugle et 11 sont sans insu. Tous les essais inclus sont rapportés en anglais. En plus de ces essais inclus, 33 essais ont été exclus. Aucun essai non publié n'a été trouvé. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

Les données des essais inclus concernaient les critères suivants :

- changement de taille SDS (6 essais),
- vitesse de croissance (1 an) (5 essais),
- taille définitive (cm) (4 essais),
- taille définitive SDS (3 essais),
- changement de taille (cm) (3 essais) »,
- taille en fin d'essai (cm) (2 essais),
- changement de vitesse de croissance SDS (2 essais),
- vitesse de croissance SDS (2 essais),
- taille en fin d'essai SDS (2 essais),
- changement de vitesse de croissance (cm/an) (1 essai).

Dans la comparaison GH versus absence de traitement, la GH est supérieure à l'absence de traitement en termes de :

- taille définitive en SDS : WMD<sup>3</sup>=1,15, IC 95 % entre 0,73 et 1,57, p< 0,0001, 1 essai,
- taille définitive (cm) : WMD=6,50, IC 95 % entre 4,28 et 8,72, p< 0,0001, 1 essai,
- taille en fin d'essai (cm) : WMD=6,85, IC 95 % entre 5,00 et 8,69, p< 0,0001, 2 essais,
- taille en fin d'essai SDS : WMD=1,82, IC 95 % entre 1,30 et 2,34, p< 0,0001, 1 essai,
- changement de taille (cm) : WMD=7,34, IC 95 % entre 6,00 et 8,68, p< 0,0001, 2 essais,
- changement de taille en SDS : WMD=1,41, IC 95 % entre 1,26 et 1,57, p< 0,0001, 2 essais,
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=3,11, IC 95 % entre 2,48 et 3,73, p< 0,0001, 2 essais,
- vitesse de croissance en SDS : WMD=3,20, IC 95 % entre 2,47 et 3,93, p< 0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison GH versus placebo, la GH est supérieure au placebo en termes de vitesse de croissance (1 an) : WMD=2,60, IC 95 % entre 2,14 et 3,06, p<0,0001, 1 essai).

Dans la comparaison « dose fixe » versus « dose croissante », aucune différence significative n'a été trouvée pour le critère taille en fin d'essai SDS (WMD=0,16, IC 95 % entre -0,19 et 0,51, p=0,3698, 1 essai).

Toutefois, « dose fixe » est supérieur à « dose croissante » en termes de :

- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,26, IC 95 % entre 0,80 et 1,72, p<0,0001, 1 essai,
- vitesse de croissance SDS : WMD=1,09, IC 95 % entre 0,61 et 1,57, p<0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison « 3 injections par semaine » versus « 6 injections par semaine », « 3 injections par semaine » est inférieur à « 6 injections par semaine » en termes de :

- changement de taille (cm) : WMD=-2,70, IC 95 % entre -4,66 et -0,74, p=0,0069, 1 essai et,
- changement de taille SDS : WMD=-0,30, IC 95 % entre -0,52 et -0,08, p=0,0082, 1 essai.

---

<sup>3</sup> WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.

Dans la comparaison « 1 injection/jour » versus « 2 injections/jour », aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre « 1 injection/jour » et « 2 injections/jour » en termes de :

- taille définitive (cm) : WMD=-2,20, IC 95 % entre -7,06 et 2,66, p=0,3746, 1 essai,
- changement de taille SDS : WMD=0,30, IC 95 % entre -0,24 et 0,84, p=0,2765, 1 essai,
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=0,80, IC 95 % entre -0,15 et 1,75, p=0,0979, 1 essai,
- changement de vitesse de croissance (cm/an) : WMD=0,80, IC 95 % entre -0,13 et 1,73, p=0,091, 1 essai.

Dans la comparaison « dose croissante » versus « dose fixe », « dose croissante » est supérieur à « dose fixe » en termes de :

- taille définitive SDS : WMD=0,95, IC 95 % entre 0,51 et 1,39, p<0,0001, 2 essais,
- taille définitive (cm) : WMD=5,50, IC 95 % entre 2,73 et 8,28, p<0,0001, 2 essais,
- changement de taille SDS : WMD=0,53, IC 95 % entre 0,30 et 0,75, p<0,0001, 2 essais et,
- changement de vitesse de croissance SDS : WMD=0,93, IC 95 % entre 0,50 et 1,37, p<0,0001, 2 essais.

- Etudes observationnelles

Dans les études de cohorte retrouvées par la HAS dans le syndrome de Turner, on observe que les traitements par hormone de croissance permettraient à ces femmes d'augmenter leur taille adulte d'environ 6 ou 7 cm par rapport à la taille adulte projetée. D'après ces études, elles pourraient atteindre une taille d'environ 150 cm (variable selon les pays). Cette augmentation de taille varie cependant de 3 à 17 cm selon les cohortes. Mais, bien que les femmes traitées soient plus grandes que les femmes non traitées, leur taille reste inférieure à la normale (< -2 SDS). Bien que les résultats de ces études ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte, ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille adulte retrouvée dans la méta-analyse.

### 6.1.2. Insuffisance rénale chronique

- Méta-analyse des essais cliniques

Dans l'insuffisance rénale, la méta-analyse sollicitée par la HAS a permis d'identifier 13 essais randomisés représentant 16 comparaisons et regroupant 665 patients. Les comparaisons réalisées ont été :

- l'hormone de croissance (GH) versus placebo,
- GH versus absence de traitement,
- forte dose (56 UI/m2/semaine) versus faible dose (28 UI/m2/semaine),
- forte dose (28 UI/m2/semaine) versus faible dose (14 UI/m2/semaine).

En plus de ces essais inclus, cinq essais ayant donné lieu à 6 publications ont été exclus pour les motifs suivants : étude non randomisée, analyse conjointe de données inexploitable et sous groupe d'une autre étude. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

L'effectif moyen était de 41 patients par groupe (entre 3 et 82 par groupe). La première étude a été publiée en 1991, et la dernière en 2002. Cinq essais étaient en double aveugle et 10 étaient sans insu. Tous les essais inclus sont rapportés en anglais, excepté un en japonais. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Les données concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance (1 an) (11 essais),
- changement de taille en SDS (9 essais),
- changement de vitesse de croissance en SDS (7 essais),
- changement de vitesse de croissance (cm/an) (4 essais),
- taille en fin d'essai en SDS (4 essais),

- vitesse de croissance en SDS (3 essais),
- changement de taille (cm) (1 essai).

Dans la comparaison GH versus placebo, la GH est supérieure à placebo en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD=1,36, IC 95 % entre 0,86 et 1,86,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- changement de taille en SDS : WMD=1,18, IC 95 % entre 0,74 et 1,62,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=4,20, IC 95 % entre 2,92 et 5,48,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=7,80, IC 95 % entre 6,09 et 9,51,  $p < 0,0001$ , 2 essais.

Dans la comparaison GH versus absence de traitement, la GH est supérieure à l'absence de traitement en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD=0,73, IC 95 % entre 0,33 et 1,12,  $p < 0,0001$ , 3 essais ;
- changement taille (cm) : WMD=3,80, IC 95 % entre 2,51 et 5,09,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- changement taille en SDS : WMD=0,72, IC 95 % entre 0,51 et 0,93,  $p < 0,0001$ , 4 essais ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=3,76, IC 95 % entre 3,12 et 4,39,  $p < 0,0001$ , 6 essais ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=6,14, IC 95 % entre 3,42 et 8,86,  $p < 0,0001$ , 2 essais.

Dans la comparaison forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/sem) versus faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem), aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée en termes de :

- changement taille en SDS : WMD=0,30, IC 95 % entre -1,00 et 1,60,  $p = 0,6522$ , 1 essai ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,10, IC 95 % entre -1,23 et 3,43,  $p = 0,3543$ , 1 essai ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) : WMD=1,10, IC 95 % entre -1,23 et 3,43,  $p = 0,3543$ , 1 essai.

Dans la comparaison forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) versus faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem), aucune différence significative n'a été trouvée pour changement taille SDS (WMD=0,17, IC 95 % entre -0,14 et 0,49,  $p = 0,2784$ , 3 essais). Toutefois, la forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) est supérieure à la faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem) en termes de :

- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,34, IC 95 % entre 0,55 et 2,13,  $p < 0,0001$ , 3 essais ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=1,30, IC 95 % entre 0,30 et 2,30,  $p = 0,0108$ , 3 essais ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) : WMD=1,34, IC 95 % entre 0,55 et 2,13,  $p < 0,0001$ , 3 essais ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=1,30, IC 95 % entre 0,30 et 2,30,  $p = 0,0108$ , 3 essais.

Selon les données du North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2006 (Annexe 8), l'hormone de croissance est utilisée chez moins de 6,5 % des patients ayant une insuffisance rénale chronique à l'inclusion dans le registre. Après 24 mois de suivi, ce pourcentage est de 15,9 %.

---

<sup>4</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.

- Etudes observationnelles

Dans les études observationnelles analysées, il a été observé un gain de taille à l'âge adulte sous GH supérieure à 2 DS dans 40 à 50% des cas. Bien que les résultats de ces études ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte, ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille adulte retrouvée dans la méta-analyse. Dans ces études, le gain de taille dépend de l'âge de début du traitement ou de sa durée, en particulier par rapport à l'âge de début de la puberté, de la fonction rénale résiduelle et du retard de croissance initial.

### 6.1.3. Enfant SGA

- Méta-analyse des essais cliniques

Dans le SGA, la méta-analyse sollicitée par la HAS a permis d'identifier 10 essais randomisés représentant 13 comparaisons et regroupant 996 patients. Les comparaisons réalisées ont été :

- la dose de 0,033 mg/kg/j *versus* 0,067 mg/kg/j,
- un traitement intermittent alternant année de traitement et année d'observation pendant 4 ans *versus* 2 années de traitement suivies de 2 années d'observation,
- une dose ajustée *versus* une dose fixe,
- l'hormone de croissance *versus* absence de traitement,
- l'hormone de croissance à la dose de 3 UI *versus* 6 UI.

Aucun essai identifié n'a été exclu de la méta-analyse. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

L'effectif moyen était de 76 patients par groupe (entre 12 et 102 par groupe). La première étude a été publiée en 1997, et la dernière en 2009. Un seul essai était en double aveugle et 8 étaient sans insu. Tous les essais inclus étaient rapportés en anglais. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Les données concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance en SDS (16 essais),
- taille en fin d'essai en SDS (6 essais),
- changement de taille (cm) (3 essais),
- taille définitive en SDS (2 essais),
- taille en fin d'essai (cm) (1 essai),
- vitesse de croissance (1 an) (1 essai).

Dans la comparaison de la GH à la dose de 0,033 mg/kg/j *versus* 0,067 mg/kg/j, aucune différence significative n'a été trouvée pour la :

- taille en fin d'essai (cm) : WMD= -2,40, IC 95 % [-6,78 ; 1,98], p=0,2833, 1 essai,
- taille en fin d'essai en SDS : WMD= -0,30, IC 95% [-0,76 ; 0,16], p=0,1972, 1 essai.

Dans cette même comparaison, GH 0,033 mg/kg/j est inférieur à GH 0,067 mg/kg/j en termes de :

- changement de taille (cm) : WMD= -1,60, IC 95% [-2,25 ; -0,95], p<0,0001, 1 essai,
- vitesse de croissance en SDS : WMD = -2,10, IC 95 % entre [-3,04 ; -1,16], p<0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison de deux schémas différents de traitement intermittent au cours d'une période de 4 ans : alternance d'une année de traitement et d'une année d'observation (GH TO/TO) et 2 années de traitement suivies de 2 années d'observation (GH TT/OO), aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre GH TO/TO et GH TT/OO en termes de :

- taille en fin d'essai SDS : WMD = 0,00, IC 95 % [-0,46 ; 0,46], p=1,0000, 1 essai,

- vitesse de croissance SDS : WMD = -0,60, IC 95 % entre [-1,24 ; 0,04], p=0,0657, 1 essai.

Dans la comparaison GH dose ajustée versus GH dose fixe, les données disponibles étaient insuffisantes pour comparer GH dose ajustée et GH dose fixe. L'essai éligible ne rapportait pas suffisamment d'information sur les critères de jugement considérés par cette méta-analyse.

Dans la comparaison GH versus absence de traitement, la GH est supérieure à l'absence de traitement en termes de :

- taille définitive en SDS : WMD=0,60, IC 95 % [0,23 ; 0,97], p<0,0001, 1 essai,
- taille en fin d'essai en SDS : WMD=1,19, IC 95 % [0,97 ; 1,41], p<0,0001, 3 essais,
- changement de taille (cm) : WMD=8,52, IC 95 % [7,75 ; 9,30], p<0,0001, 2 essais,
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=5,30, IC 95 % [4,32 ; 6,28], p<0,0001, 1 essai,
- vitesse de croissance en SDS : WMD=5,45, IC 95 % [4,93 ; 5,98], p<0,0001, 4 essais.

Dans la comparaison GH 3UI versus GH 6UI, aucune différence significative n'a été trouvée pour la taille définitive SDS (WMD = -0,20, IC 95 % [-0,63 ; 0,23], p=0,3587, 1 essai). Toutefois, GH 3UI est inférieur à GH 6UI en termes de taille en fin d'essai SDS (WMD=-0,40, IC 95 % [-0,71 ; -0,09], p=0,0112, 1 essai).

En résumé, chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, la méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai).
  - Pour la taille adulte, sur la base d'une étude l'effet du traitement est de +0,6 SDS [0,23-0,97] dans cette indication (dose : 0,067 mk/kg/j). Il est à noter que cette étude chez des enfants âgés en moyenne de 12,7 ans ne reflète pas la pratique actuelle, qui est de traiter à un âge plus précoce.
  - Sur la taille en fin d'essai, sur la base de 3 études ayant duré 2 ans (aux doses de 66 microg/kg/j, 0,2 ou 0,1 UI/Kg/j), la méta-analyse a montré un effet des traitements de 1,19 SDS. L'effet de la GH sur la taille à 2 ans est plus important que l'effet sur la taille adulte.

Dans cette indication, en termes de relation dose-effet, la méta-analyse suggère qu'un traitement plus intense entraîne un effet plus important sur la taille en fin d'essai (taille en SDS, changement de taille en cm et vitesse de croissance SDS). Il n'y a pas d'élément en faveur d'un effet dose sur la taille adulte.

- Etudes observationnelles

Trois études observationnelles dont une étude non publiée (cohorte KIGS) contiennent des données sur la taille adulte ou sur des durées de prescription longue. Dans les deux études qui portent sur la taille adulte les résultats sont les suivants : gain de 1,3 SDS par rapport à la taille initiale dans la première étude {Dahlgren 2005} et de 1,82 SDS par rapport à un groupe non traité dans la deuxième étude {Van Dijk 2007}. Bien que les résultats de ces études ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte, ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille adulte retrouvée dans la méta-analyse.

#### 6.1.4. Syndrome de Prader Willi

- Méta-analyse des essais cliniques

Dans le syndrome de Prader Willi, la méta-analyse sollicitée par la HAS a permis d'identifier 6 essais randomisés représentant 6 comparaisons et regroupant 244 patients. Tous les essais concernaient l'évaluation de l'hormone de croissance (GH) versus absence de traitement. L'effectif moyen était de 28 patients par groupe (entre 6 et 35 par groupe). La

première étude a été publiée en 1997, et la dernière en 2009. Tous les essais étaient en ouvert. Tous les essais inclus étaient rapportés en anglais. Aucun essai non publié n'a été trouvé. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

Un essai a été exclu de l'analyse du fait de son caractère non randomisé. Il s'agit de l'essai du Swedish National Growth Hormone Advisory Group de 1997.

Les données des essais inclus concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance en SDS (2 essais),
- changement de taille en cm (2 essais),
- taille en fin d'essai en SDS (1 essai).

Dans la comparaison GH versus absence de traitement, la GH est supérieure à l'absence de traitement en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD=1,00, IC 95 % entre 0,33 et 1,67,  $p=0,0035$ , 1 essai,
- changement de taille (cm) : WMD=5,37, IC 95 % entre 4,36 et 6,38,  $p<0,0001$ , 2 essais,
- vitesse de croissance en SDS : WMD=4,48, IC 95 % entre 3,61 et 5,34,  $p<0,0001$ , 2 essais.

- Etudes observationnelles

Les données de la cohorte KIGS ont permis d'observer l'effet de la GH sur la taille adulte de 1,24 SDS (sur 61 enfants). Bien que les résultats de cette étude ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte, ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille retrouvée dans la méta-analyse. Cette étude conclut par ailleurs à un effet de l'hormone de croissance sur le poids chez les patients ayant un syndrome de Prader-Willi.

## **6.2. Pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études**

Chez l'adulte, 1 déviation standard (DS) sur la taille représente 5,6 cm (sexe féminin) et 6 cm (sexe masculin).

L'effet de l'hormone de croissance sur la taille finale a été évalué à +1,15 DS dans le syndrome de Turner soit environ 6,5 cm et à + 0,6 SDS dans le SGA soit environ 3,4 à 3,5 cm.

Dans ces 2 indications, syndrome de Turner et SGA, les tailles finales des patients demeurent dans les limites inférieures de la zone de normalité.

L'effet de l'hormone de croissance sur la taille finale n'est pas connu dans le syndrome de Prader Willi et l'insuffisance rénale chronique.

En l'absence de traitement, la littérature épidémiologique indique que la taille adulte moyenne, pour les différentes indications concernées est de 1m43 (syndrome de Turner), 1m65 pour les hommes et 1m54 pour les femmes (enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard statural à l'âge de 4 ans), 1m54 pour les hommes et 1m45-1m49 pour les femmes (syndrome de Prader-Willi), 1m56 pour les hommes et 1m52 pour les femmes (insuffisance rénale chronique).

Par ailleurs, les bénéfices des traitements sont appréciés au regard des cm gagnés sur la taille adulte et ce quelle que soit la taille atteinte. Or, il semble raisonnable de penser que l'appréciation des gains est différente en fonction de la taille adulte : la valeur d'un gain de 1 cm pouvant être plus importante chez les individus de petite taille que chez ceux ayant atteint une taille moyenne ou de grande taille. La non prise en compte de la valeur relative des gains sur la taille adulte est de nature à sous-estimer le bénéfice des traitements pour les patients.

De même, on peut penser qu'un gain de taille sur la taille adulte acquis pendant l'enfance continue de bénéficier au patient toute sa vie et non uniquement au moment où celui-ci

atteint sa taille adulte. La non prise en compte de ce bénéfice au long cours pourrait être de nature à sous-estimer le bénéfice des traitements tel que ressenti par le patient tout au long de sa vie.

### 6.3. Tolérance à long terme

- Epiphysiolyse

En cours de traitement, l'hormone de croissance peut entraîner des risques rares mais sévères. Des épiphysiolyse de la tête fémorale ont été décrites dans toutes les indications, mais plus particulièrement dans le déficit en hormone de croissance. Elles peuvent être responsables d'une immobilisation prolongée et de séquelles.

- Risque de diabète

Un risque de survenue d'un diabète à long terme à distance de l'arrêt du traitement est suspecté en raison des troubles métaboliques (hyperinsulinisme fréquent, parfois hyperglycémies) survenus sous traitement et réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, aucune étude ne permet d'écarter ni de confirmer un effet de l'hormone de croissance.

- Risque de cancer

Concernant le risque de cancer, si les données publiées disponibles ne permettent pas de conclure formellement à un sur-risque de décès et/ou de survenue d'un cancer lié à l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires par rapport à la population générale, elles ne permettent cependant pas de l'écarter<sup>5</sup>.

- Risque de décès

En novembre 2010, les résultats de l'étude SAGHE française<sup>2</sup> sur l'évaluation de la mortalité et de la morbidité à long terme des enfants exposés à l'hormone de croissance ont été présentés. Il s'agit de données non publiées rendues publiques par l'Afssaps en décembre 2010. La présentation de cette étude a donné lieu à la réévaluation par l'EMA en mai 2011 et par la FDA, en avril 2011 du rapport bénéfice/risque de l'hormone de croissance, lequel a été confirmé favorable.

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 inexpliquée (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,

La mortalité dans le groupe de patients avec une insuffisance rénale, un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi ou un déficit en GH secondaire à une tumeur n'a pas été l'objet de cette analyse.

---

<sup>5</sup> Une étude, portant sur des patients majoritairement déficitaires, traités par hormone de croissance extractive, conclut à un risque 15 fois plus élevé de cancer colorectal et de maladie de Hodgkin chez des patients n'ayant pas d'antécédents de cancer ou de facteurs de risque de cancer identifiés, par rapport à la population générale du même âge.



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.

- Risques spécifiques dans chacune des indications chez l'enfant non déficitaire

#### SGA

Aucun effet spécifique de la GH n'a été décrit dans cette indication.

#### Syndrome de Turner

Une augmentation de fréquence des otites sous traitement par GH a été relevée dans deux essais cliniques sur trois. Les autres événements observés (scoliose, dysthyroïdie, intolérance au glucose, dissection aortique, péricardite, insuffisance cardiaque, HTA, lymphoedème, anomalie thyroïdienne,...) sont ceux de l'évolution naturelle de la maladie sans que l'impact de l'effet de la GH ait été spécifiquement isolé. Cependant une majoration de ces événements par la GH ne peut être exclue.

#### Insuffisance rénale chronique

Dans une étude incluant des enfants ayant une IRC, dialysés ou transplantés, l'utilisation de la GH a été associée à un risque plus élevé de syndromes lympho-prolifératifs.

#### Syndrome de Prader Willi

Le profil des effets indésirables de l'hormone de croissance, résistance à l'insuline, diabète, etc, semble essentiellement lié à la prise de poids. Ces effets sont présents dans l'histoire naturelle de la maladie et peuvent être dans certains cas, particulièrement en début de traitement, aggravés par l'hormone de croissance.

Des cas de mort subite ont également été signalés chez les patients atteints de syndrome de Prader Willi. Les études ne précisent pas clairement si leur fréquence est plus élevée chez les patients traités par GH, mais chez les patients traités, une analyse des cas a montré une fréquence plus élevée (75% des cas) de mort subite dans les 9 premiers mois du traitement par l'hormone de croissance que pendant la suite du traitement. Cette augmentation du risque de mort subite en début de traitement semble être en relation avec l'obésité et l'hypertrophie amygdalienne ou adénoïde.

### **6.4. La petite taille est-elle une pathologie ?**

Le caractère pathologique de la petite taille dépend du cadre théorique de référence dans lequel on se place.

Selon un premier cadre de référence, la pathologie est conçue comme un état dans lequel le fonctionnement organique ou mental est perturbé. La petite taille (en l'absence de déficit en hormone de croissance) ne peut donc pas constituer une pathologie dans la mesure où aucun dysfonctionnement n'est identifié. Néanmoins, on peut noter qu'une association entre la taille et un nombre important d'affections médicales existe mais que la nature de ces associations et les mécanismes qui les sous-tendent sont mal connus.

Selon un deuxième cadre, la pathologie est définie comme un processus physique ou mental qui tend à affecter la santé de l'individu entendue comme sa capacité à agir et à se réaliser dans son environnement. De ce point de vue, la petite taille pourrait être considérée comme pathologique dès lors qu'elle affecte l'individu au point de le perturber dans son développement au sens global, en termes physique, psychologique et social.

Dans la littérature il n'a pas été identifié de donnée montrant une différence au plan psychologique et d'adaptation sociale entre des enfants petits et des enfants de taille

normale du même âge en population générale même si les enfants petits adressés en consultations spécialisées pour ce motif (et le cas échéant traités) peuvent être affectés au plan psychologique et social de façon marquée par les conséquences de leur petite taille (comparativement aux enfants petits non adressés et/ou non pris en charge). Par ailleurs, la qualité de vie des enfants petits demeure supérieure à celle d'enfants souffrant d'autres conditions (pathologies chroniques par exemple) et si l'estime de soi est le domaine de la qualité de vie le plus affecté (en particulier à l'adolescence), il est difficile de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des enfants petits. Ainsi, dans 2ème cadre, il semble que la petite taille ne revête pas systématiquement un caractère pathologique pour tous les enfants mais qu'elle est susceptible de le devenir au plan individuel dès lors que le retentissement est marqué.

On s'interroge également sur la nécessité d'apprécier le caractère pathologique de la petite taille en tant que telle ou si celui-ci varie en fonction des caractéristiques individuelles du patient. La petite taille peut-elle être considérée comme pathologique au motif que le patient souffre parallèlement d'une maladie bien identifiée et dont l'étiologie est connue (Syndrome de Turner, syndrome de Prader Willi, insuffisance rénale chronique), qu'il présente une anomalie génétique pouvant être associée à une petite taille, mais dont la signification clinique et l'histoire naturelle sont mal connues (déficit en gène SHOX), ou encore qu'il réponde à une définition qui n'est que descriptive (être né petit pour l'âge gestationnel) ? Le cas échéant, la petite taille pourrait être considérée comme pathologique chez certains patients et comme non-pathologique chez d'autres qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques individuelles, et ce, indépendamment de leur taille et de son retentissement sur leur qualité de vie et leur bien-être.

## 6.5. Conclusion

Les résultats de la méta-analyse sur la taille finale montre :

- dans le syndrome de Turner, un gain de taille versus l'absence de traitement de +1,15 SDS [0,73 ; 1,57], soit de l'ordre de + 6,5 cm.
- dans l'insuffisance rénale chronique, la taille finale n'est pas disponible ; en effet l'objectif de gain de taille sous GH se fait avant la greffe. Le gain de taille en fin d'essai sous GH versus l'absence de traitement est de +0,73 [0,33 – 1,12].
- chez les enfants SGA, un gain de taille versus l'absence de traitement de + 0,6 SDS [0,23 ; 0,97], soit de l'ordre de 3 à 4 cm.
- dans le syndrome de Prader-Willi, la taille finale n'est pas disponible. Le gain de taille en fin d'essai sous GH versus l'absence de traitement est de +1,00 [0,33 – 1,67].

Les résultats des études observationnelles disponibles vont dans le même sens.

En termes de tolérance, il existe un signal concernant un risque de surmortalité lié à l'hormone de croissance, un effet-dose est suspecté, mais des études complémentaires restent nécessaires avant de pouvoir conclure formellement.

La Commission souhaite que le bon usage des hormones de croissance soit rappelé :

- la limitation des prescriptions aux strictes indications de l'AMM,
- le respect des posologies,
- l'arrêt après 1 an du traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance <1 DS ou < 2 cm/an). Le traitement par hormone de croissance doit être réévalué de manière systématique après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.
- la plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par GH.

## 7 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 7.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Retard de croissance lié à un syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner d'origine génétique est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, de dysmorphies, de trouble du développement pubertaire et de la fertilité, de malformations de certains organes (cœur, vaisseaux, rein en particulier) et d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité sur la taille adulte de l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner a été démontrée dans une étude et confirmé dans d'autres études sur les autres paramètres de taille. Le gain de taille est modeste. Les études observationnelles confirment l'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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à un syndrome de Turner constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille finale des enfants est au mieux modéré. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de survenue de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance chez les filles atteintes de syndrome de Turner confirmée par analyse chromosomique.

Prenant en compte l'ensemble des données étudiées le service médical rendu par GENOTONORM dans le syndrome de Turner est **important**.

### **Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :**

L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est une maladie rare et grave dont l'évolution est variable selon l'étiologie et peut parfois entraîner le décès de l'enfant. La petite taille n'est qu'un élément de cette maladie, elle peut participer à une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité sur la taille en fin d'essai de l'hormone de croissance dans l'insuffisance rénale chronique a été démontrée et confirmée dans d'autres études sur les autres paramètres de taille. Les études observationnelles confirment l'efficacité observée dans les essais cliniques. Sur la courte période d'étude avant la greffe, le gain de taille est faible mais participe à la prise en charge globale nécessaire.

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

#### Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à une insuffisance rénale chronique constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille des enfants est au mieux modéré. L'impact du traitement sur la taille adulte n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une assez longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.

Prenant en compte l'ensemble des données étudiées le service médical rendu par GENOTONORM dans l'insuffisance rénale chronique est **important**.

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

Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille.

L'efficacité sur la taille adulte de l'hormone de croissance dans le SGA a été démontrée dans une étude et confirmée dans d'autres études sur les autres paramètres de taille. 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille finale des enfants est au mieux faible. L'impact du traitement sur la taille adulte n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, l'hormone de croissance ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du retard de croissance 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 par GENOTONORM 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 est **faible**.

### **Syndrome de Prader Willi :**

Le syndrome de Prader Willi est une maladie rare d'origine génétique qui associe retard de croissance statural et pubertaire, difficultés d'apprentissage et troubles du comportement, en particulier, alimentaire avec une obésité. Seule une faible proportion de ces patients (de l'ordre de 20 à 30%) ne sont pas déficitaires en hormone de croissance. Le poids et les caractéristiques morphologiques des individus affectent le plus la qualité de vie des personnes ayant un Sd de Prader Willi. L'espérance de vie des personnes ayant un syndrome de Prader Willi est limitée en raison de nombreuses complications de la maladie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la petite taille, intégré à une prise en charge globale de la maladie.

L'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille et la composition corporelle dans le syndrome de Prader Willi est démontrée sur des essais cliniques à court terme. Certaines études montrent que la GH favorise le développement psychomoteur de l'enfant. 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est **modeste**.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

Intérêt de santé publique :

Le syndrome de Prader Willi constitue un fardeau faible en termes de santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés.

Cette pathologie entrant dans le champ des maladies rares, sa prise en charge constitue un besoin de santé publique (Deuxième Plan National Maladies Rares 2010-2014).

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, dont le traitement par hormone de croissance n'en constitue qu'un des aspects.

Au vu des données disponibles, l'impact du traitement par hormone de croissance sur la taille des enfants est au mieux faible. L'impact du traitement sur la taille adulte et sur la proportion de masse grasse et maigre n'a pas été établi. Sur le plan psychologique et social et sur la qualité de vie, cet impact n'a pas été établi.

Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté en particulier du fait des interrogations portant sur le risque à long terme de cancer, de diabète et de pathologies cardiovasculaires.

De plus, la transposabilité des données des essais n'est pas assurée, notamment du fait des problèmes d'observance liés à la nécessité d'injections quotidiennes sur une longue durée.

En conséquence, les hormones de croissance ne présentent pas d'intérêt de santé publique dans le traitement du syndrome de Prader Willi.

Le service médical rendu par GENOTONORM dans le syndrome de Prader Willi est **important**.

## 7.2. Amélioration du service médical rendu

GENOTONORM apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du syndrome de Turner, de l'insuffisance rénale chronique et du syndrome de Prader Willi.

GENOTONORM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel.

## 7.3. Population cible

### Estimations de la taille des populations cibles prévalentes théoriques maximales

Nés SGA n'ayant pas rattrapé le retard de croissance (taille en SDS < - 3) à l'âge de 4 ans	2 200
Syndrome de Turner	1 660
Syndrome de Prader-Willi	790
Insuffisance rénale chronique	100

#### **7.4. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription de GENOTONORM sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'ensemble de ses indications chez l'enfant non déficitaire.

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 une taille de naissance < -2 DS et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude post-inscription en cours dans l'indication « traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ».

La Commission sera particulièrement attentive à la qualité des résultats présentés (données manquantes, perdus de vue).

7.4.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions de l'AMM

7.4.2. Taux de remboursement : 65 %