

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

somatrogon

NGENLA 24 mg et 60 mg,

solution injectable en stylo prérempli

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022

- Hormone de croissance
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le 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.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport dans la prise en charge

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'initiation d'un traitement pour un GHD (déficit en hormone de croissance) 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.

NGENLA (somatogon) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des enfants de 3 à 18 ans avec un trouble de la croissance dû à un GHD. Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de rhGH.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	NGENLA est indiqué dans le 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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité à 12 mois du somatrogon en administration hebdomadaire par rapport à la spécialité GENOTONORM (somatropine) en injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) sur la vitesse de croissance annualisée ; - de la démonstration d'une supériorité sur l'interférence du traitement avec la vie du patient en raison de la simplification de l'administration ; - du profil de tolérance comparable à celui de la somatropine dans les études, hormis concernant les réactions au site d'injection et l'immunogénicité plus fréquents avec le somatrogon ; - des incertitudes de tolérance à long-terme concernant l'exposition à un niveau accru d'IGF-1 non-physiologique, y compris les risques potentiels de néoplasie (bénigne et maligne) et d'altération de la tolérance au glucose ; <p>la Commission de la Transparence considère que NGENLA (somatrogon) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge 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.</p>
ISP	NGENLA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'initiation d'un traitement pour un GHD nécessite de remplir trois conditions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>Suivi du traitement</p> <p>Il existe des patients non-répondeurs, mais seul le suivi permet de les repérer (aucun facteur prédictif).</p> <p>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.</p> <p>Le traitement devra être interrompu définitivement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.


NGENLA (somatrogon) est un médicament de 1ère intention dans la prise en charge des enfants de 3 à 18 ans avec un trouble de la croissance dû à un GHD. Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidienne de rhGH.

Population cible

La population cible de NGENLA (somatrogon) est estimée à un **maximum de 8 000 patients.**

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	7
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	10
8. Analyse des données disponibles	10
8.1 Efficacité	11
8.2 Qualité de vie	16
8.3 Tolérance	19
8.4 Résumé & discussion	22
8.5 Programme d'études	24
9. Place dans la stratégie thérapeutique	24
10. Conclusions de la Commission	25
10.1 Service Médical Rendu	25
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	26
10.3 Population cible	26
11. Autres Recommandations de la Commission	27
12. Informations administratives et réglementaires	27
13. Annexe	28

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 – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de NGENLA (somatrogon), 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 le « 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 ».

NGENLA (somatrogon) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 14 février 2022. Il s'agit d'un médicament orphelin.

Le somatrogon est une hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) à action prolongée produite par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules CHO et possédant des propriétés de liaison aux récepteurs et un mécanisme d'action analogue à la hGH. La fréquence d'administration de NGENLA (somatrogon) est d'une injection sous-cutanée par semaine. Les comparateurs cliniquement pertinents disponibles dans la même indication, tous à base de somatropine, s'administrent quotidiennement (cf. paragraphe 5.1).

2. Indication

NGENLA est indiqué dans le 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.

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré et suivi par des médecins qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge des patients pédiatriques présentant un déficit en hormone de croissance (DHC).

Posologie

Il est recommandé d'administrer une dose de 0,66 mg/kg de poids corporel une fois par semaine par injection sous-cutanée. »

4. Besoin médical

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. 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.

L'initiation d'un traitement pour un GHD nécessite de remplir trois conditions¹ :

- Un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées ;

¹ Fiche d'information thérapeutique - GENOTONORM. HAS. 2013.

- 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 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 par r-hGH actuellement disponible, à base de somatropine, implique des injections sous-cutanées quotidiennes sur le long terme, jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. La contribution de l'association de patients met en exergue l'impact du traitement quotidien sur la vie des patients dans leurs activités quotidiennes, scolaires, sociales et ludiques.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les spécialités disponibles uniquement à base de somatropine qui s'administrent quotidiennement par voie sous-cutanée. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance du 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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de NGENLA (somatogon) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le 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.

² SDS : Score de déviation standard

5.1 Médicaments

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de NGENLA (somatrogon)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
GENOTONORM (somatropine) Pfizer	Oui	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)	Oui
NORDITROPINE (somatropine) Novo Nordisk	Oui	Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant	Réévaluation 02/12/2015	Important	ASMR V ³	Oui
NUTROPINAQ (somatropine) Ipsen Pharma	Oui	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)	Oui
OMNITROPE (somatropine) Sandoz	Oui	Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant	RI 3/10/2012	Important	ASMR V par rapport à la spécialité GENOTONORM. (Avis du 3/01/2007)	Oui
SAIZEN (somatropine) Merck Serono	Oui	Traitement du retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène chez l'enfant.	RI 3/10/2012	Important	ASMR II (Avis d'octobre 1996)	Oui

³ Date de l'avis d'inscription non disponible.

UMATROPE (somatropine) Lilly	Oui	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)	Oui
ZOMACTON (somatropine) Ferring	Oui	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)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Il existe un autre médicament disposant d'une AMM dans la même situation clinique que NGENLA (somatrogon) en administration hebdomadaire, mais qui n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis :

- La spécialité Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin), une somatropine pégylée transitoire à action prolongée, a obtenu une AMM européenne le 13/01/2022 dans le 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). Son administration est hebdomadaire par voie sous-cutanée. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée. À noter que ce médicament n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de NGENLA (somatrogon) compte tenu d'un développement concomitant, il n'est donc pas attendu de comparaison à ce médicament.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NGENLA (somatrogon) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments à base de somatropine cités dans le tableau 1 ci-dessus ainsi que la spécialité Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin) sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité NGENLA (somatrogon) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

→ Prise en charge

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

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

7. Rappel des précédentes évaluations

Sans objet.

8. Analyse des données disponibles

Parmi les données soumises par le laboratoire à l'appui de cette demande d'inscription, les résultats de deux études de phase III sont détaillés dans cet avis :

- **L'étude CP4006**⁴ : randomisée, en ouvert, réalisée chez 228 enfants atteints d'un GHD dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité à 12 mois du somatrogon à injection hebdomadaire par rapport à la spécialité GENOTROPINE (somatropine) à injection quotidienne (avec des données à 24 mois de l'étude de suivi)
- **L'étude C0311002**⁵ : randomisée, en ouvert, de 24 semaines, avec cross-over, réalisée chez 87 enfants atteints d'un GHD dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité sur le fardeau du traitement et la qualité de vie de NGENLA (somatrogon) versus GENOTONORM (somatropine) administré quotidiennement (décrite dans le paragraphe 8.2 Qualité de vie)

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui ne sont pas détaillées compte-tenu de leurs différentes limites :

- **Une étude de phase II CP4004**, randomisée, réalisée chez 53 patients pédiatriques prépubères atteints de GHD dont l'objectif principal était de comparer la tolérance et l'efficacité de 3

⁴ Cheri L Deal, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 7, July 2022, Pages e2717–e2728

⁵ Aucune publication n'est actuellement disponible pour cette étude

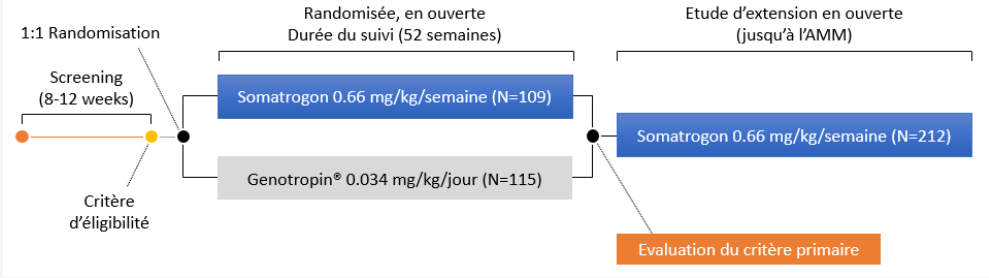
doses de somatogon versus un traitement par hormone de croissance à injection quotidienne. Cette étude n'est pas détaillée dans le présent avis car l'objectif principal était à visée pharmacocinétique, et non d'efficacité sur des critères cliniques.

- **Une comparaison indirecte** dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du somatogon à celles du lonapegsomatropin à travers 3 études cliniques sélectionnées. Cette étude non publiée n'est pas détaillée car le traitement de comparaison, le lonapegsomatropin n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence et n'est pas commercialisé en France.
- Trois études observationnelles :
 - **Une étude observationnelle de préférence patient réalisée en France** chez 64 enfants atteints d'un GHD. Cette étude n'est pas détaillée car elle ne porte pas sur le somatogon, et ne permet donc pas d'apporter des informations sur son efficacité, sa tolérance ou la qualité de vie.
 - **Une étude observationnelle de préférence patient réalisée aux Etats-unis** chez 224 enfants atteints d'un GHD. Cette étude n'est pas détaillée car elle ne porte pas sur le somatogon, et ne permet donc pas d'apporter des informations sur son efficacité, sa tolérance ou la qualité de vie. De plus, cette étude conduite aux Etats-Unis uniquement limite sa transposabilité aux patients français.
 - **L'étude QoLITHor**, non-interventionnelle nationale, multicentrique, transversale et réalisée chez 213 patients traités quotidiennement par un dispositif d'hGH en France et ayant pour objectif principal d'évaluer le fardeau du traitement, l'observance, ainsi que la qualité de vie en fonction de la durée du traitement. Cette étude n'est pas détaillée car elle ne porte pas sur le somatogon.

8.1 Efficacité

8.1.1 Étude de non-infériorité versus somatropine (CP4006)

Référence	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Pre-Pubertal Children With Growth Hormone Deficiency⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02968004
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de somatogon en administration hebdomadaire par rapport à l'administration quotidienne de somatropine chez les enfants atteints d'un déficit de l'hormone de croissance (GHD) en termes de vitesse de croissance annualisée.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité versus somatropine, ouverte, randomisée et multicentrique. Une stratification a été réalisée selon : <ul style="list-style-type: none"> - La région ; - Les niveaux de pic de GH au dépistage ; - L'âge chronologique ; - Le sexe.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 19 avril 2017 - 23 août 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23 août 2019

Référence	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Pre-Pubertal Children With Growth Hormone Deficiency⁴
	Étude conduite dans 84 centres dans 21 pays
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants prépubères âgés de ≥ 3 ans, et n'ayant pas encore 11 ans pour les filles ou pas encore 12 ans pour les garçons. L'âge osseux (AO) n'était pas supérieur à l'âge chronologique (AC) et devait être inférieur à 10 ans pour les filles et à 11 ans pour les garçons ; - Patients atteints d'un déficit d'hormone de croissance isolé ou associé à un déficit hormonal hypophysaire multiple ; et diagnostic du GHD confirmé par deux tests de stimulation différents, défini par un taux plasmatique maximal de GH ≤ 10 ng/mL ; - La taille et la vitesse de croissance réduites étaient définies par : <ul style="list-style-type: none"> • Une vitesse de croissance annualisée inférieure à -0,7 score de déviation standard (SDS) pour l'âge chronologique et le sexe • L'intervalle entre deux mesures de taille devait être d'au moins 6 mois mais ne devait pas dépasser 18 mois avant l'inclusion - Le taux d'IGF-1 était inférieur d'au moins 1 SD par rapport au taux moyen d'IGF-1 standard pour l'âge et le sexe (IGF-1 SDS ≤ 1) ; - Aucune exposition préalable à un traitement par hormone de croissance humaine recombinante.
Schéma de l'étude	 <p>Une phase d'extension de suivi a 12 mois était prévue.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe somatogron : Dose de 0,66 mg/kg, 1 fois par semaine administré par injection sous-cutanée de préférence le matin. - Groupe somatropine : Dose de 0,034 mg/kg, 1 fois par jour administré par injection sous-cutanée le soir ou au coucher.
Critère de jugement principal	<p>Vitesse de croissance annualisée en cm/an, évaluée par l'investigateur, après 12 mois de traitement dans la population FAS (Full analysis Set) et définie par :</p> <p>Vitesse de croissance (cm/an) à 12 mois (visite n°8) = (taille à la visite n°8 – taille à la visite n°2) / ((date visite n°8 – date visite n°2) / 365,25).</p>
Critères de jugement secondaires exploratoires	<p>L'étude comportait plusieurs critères de jugement secondaires non hiérarchisés (évolution de la taille, évolution de la maturation osseuse⁶, niveaux d'IGF-</p>

⁶ La maturation osseuse est définie comme le ratio de l'âge osseux sur l'âge chronologique

Référence	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Pre-Pubertal Children With Growth Hormone Deficiency⁴
	1 et d'IGFBP3) dont les résultats ne sont pas présentés dans cet avis en raison de leur caractère exploratoire.
Taille de l'échantillon	<p>Selon l'hypothèse d'un écart-type entre patients du taux de croissance annualisé de 2,5 cm/an dans tous les groupes et d'une différence de traitement moyenne réelle dans le critère de jugement principal de -0,8 cm/an entre les deux traitements, il a été estimé que l'inclusion de 100 patients par groupe de traitement permettrait de démontrer la non-infériorité du somatogon par rapport à la somatropine avec une marge de -1,8 cm/an et une puissance de 80 %.</p> <p>Pour tenir compte d'un taux d'abandon d'environ 10 %, 110 patients devaient être randomisés dans chaque groupe de traitement, soit un total de 220 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - La non-infériorité était conclue si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC95%) bilatéral pour la différence de traitement moyenne pour le critère de jugement principal (vitesse de croissance annualisée à 12 mois) est > -1,8 cm/an. - La détermination de la non-infériorité était basée sur les moyennes des moindres carrés pour les 2 traitements issus de l'ANCOVA et sur l'IC à 95% des différences entre les traitements. - Gestion des données manquantes par des imputations multiples sous l'hypothèse de données manquantes non-aléatoires (MNAR/FCS). Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole en fonction de la méthodologie de gestion des données manquantes ainsi que dans la population per protocole. - L'analyse a été effectuée sur la population FAS (Full Analysis Set). <p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population d'analyse de la tolérance : inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les patients étaient analysés en fonction du traitement effectivement reçu. - Population FAS (Full Analysis Set) : inclut tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, utilisée pour l'analyse principale d'efficacité. Les patients étaient analysés en fonction du groupe de traitement randomisé. - Population PP (per protocole) : inclut tous les patients randomisés qui n'ont pas eu de déviations majeures du protocole.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 228 patients ont été randomisés, dont 4 patients n'ont pas reçu de traitement, ainsi la population d'analyse de la tolérance et de l'efficacité était de 224 patients : 109 patients dans le groupe somatogon et 115 patients dans le groupe somatropine.

Parmi eux, 222 patients ont terminé l'étude lors de l'analyse principale, dont 212 patients (94,6 %) qui sont entrés dans la phase de suivi avec 104 dans le groupe somatrogon/somatrogon et 108 dans le groupe somatropine/somatrogon (cf. figure 1 ci-dessous).

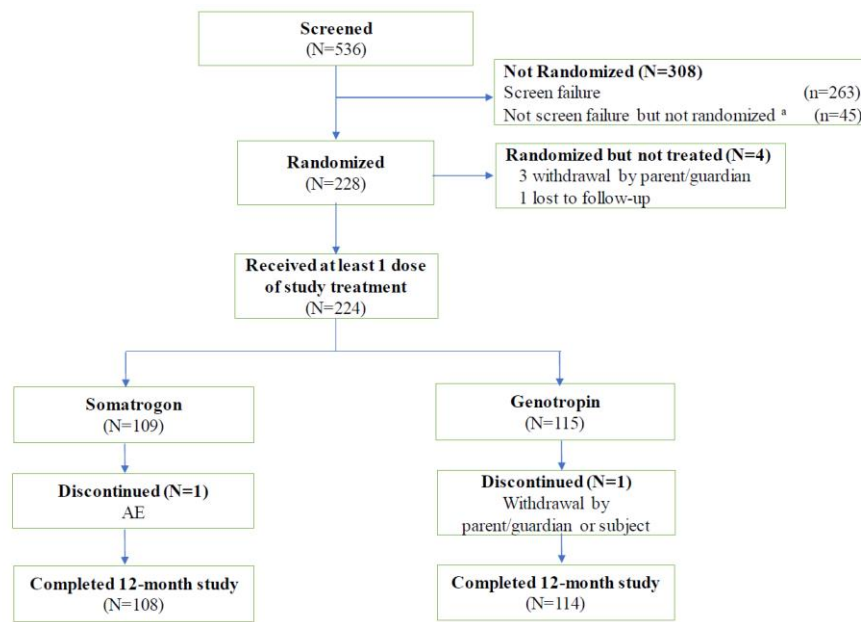


Figure 1 : Flow-chart de l'étude CP4006

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CP4006

	Groupe somatrogon (N = 109)	Groupe somatropine (N = 115)	Total (N = 224)
Age, ans			
Moyenne	7,83 ± 2,26	7,61 ± 2,37	7,72 ± 2,51
Médiane	7,92 [3,01 – 11,96]	7,84 [3,05 – 11,85]	7,87 [3,01- 11,96]
> 3 ans à ≤ 7 ans	43 (39,4%)	47 (40,9%)	90 (40,2%)
> 7 ans	66 (60,6%)	68 (59,1%)	134 (59,8%)
Sexe, n (%)			
Homme	82 (75,2%)	79 (68,7%)	161 (71,9%)
Taille (cm)			
Moyenne	110 ± 15,33	109,9 ± 13,9	109,9 ± 14,58
Médiane	109,8 [75,1 – 139,6]	110,5 [77,1 – 144,3]	110,3 [75,1 – 144,3]
Taille (SDS)			
Moyenne	-2,94 ± 1,29	-2,78 ± 1,27	-2,86 ± 1,28
Médiane	-2,51 [-7,48 ; -1,06]	-2,57 [-9,96 ; -0,47]	-2,57 [-9,96 ; -0,47]
Poids (kg)			
Moyenne	19,70 ± 7,12	19,16 ± 5,66	19,42 ± 6,4

Médiane	19,30 [8,0 – 46,10]	18,10 [8,30 – 42,80]	18,60 [8,0 – 46,10]
Âge osseux			
N	107	107	214
Moyenne	5,46 ± 2,72	5,19 ± 2,45	5,33 ± 2,59
Médiane	5,0 [1,0 – 11,0]	5,0 [1,25 – 11,0]	5,0 [1,0 – 11,0]
Maturation osseuse (âge osseux / âge chronologique)			
N	107	107	214
Moyenne	0,67 ± 0,19	0,66 ± 0,17	0,66 ± 0,18
Médiane	0,68 [0,29 – 1,05]	0,65 [0,32 – 1,06]	0,67 [0,29 – 1,06]
Groupe de niveau de pic de GH n (%)			
≤ 3 ng/mL	22 (20,18)	21 (18,26)	43 (19,20)
> 3 ng/mL à ≤ 7 ng/mL	53 (48,62)	56 (48,70)	109 (48,66)
> 7 ng/mL	34 (31,19)	38 (33,04)	72 (32,14)
Niveau pic GH (ng/mL)			
Moyenne	5,45 ± 2,81	5,76 ± 2,59	6,08 ± 2,70
Médiane	5,88 [0,1 – 9,93]	6,2 [0,1 – 9,90]	6,08 [0,1 – 9,93]

➔ **Critère de jugement principal : vitesse de croissance annualisée en cm/an après 12 mois de traitement (population FAS)**

Les moyennes des moindres carrés dans les groupes somatogon et somatropine étaient respectivement 10,10 et 9,78 avec une différence de 0,33 cm/an ; IC_{95%} [-0,24 ; 0,89].

La non-infériorité du somatogon par rapport à la somatropine a été démontrée sur la vitesse de croissance annualisée car 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).

Des analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Analyses en sous-groupes

Des analyses de sous-groupes pré-spécifiées au protocole, conduites sur les critères de stratification (Age, sexe, niveau de GH lors des tests de stimulation et zone géographique), ont montré des résultats cohérents à ceux de l'analyse principale. Toutefois, en l'absence de test d'hétérogénéité et au vu de la faiblesse des effectifs, ces résultats sont difficilement interprétables. (cf résultats du Forest plot en annexe 1).

Une analyse sur le sous-groupe de patients (n = 67 dans le groupe somatogon et n = 68 dans le groupe somatropine) avec un pic de GH < 6,7 ng/ml (population GHD selon les recommandations française) a montré des résultats cohérents à ceux de l'analyse principale. Cependant au regard de son caractère post-hoc et purement exploratoire, les résultats de cette analyse ne sont pas détaillés.

Données issues de l'étude de suivi (24 mois)

A titre exploratoire, à la fin de l'étude de suivi, après 24 mois de traitement, les vitesses de croissance moyennes étaient de 7,98 cm/an dans le groupe somatogon/somatogon et de 8,23 cm/an dans le groupe somatropine/somatogon.

8.2 Qualité de vie

8.2.1 Étude de supériorité versus somatropine sur le fardeau du traitement (C0311002)

Référence	Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Crossover Study Assessing Subject Perception of Treatment Burden With Use of Weekly Growth Hormone (Somatrogon) Versus Daily Growth Hormone (Genotropin) Injections in Children With Growth Hormone Deficiency
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03831880
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de somatrogon par rapport à la somatropine sur le fardeau du traitement chez les enfants (entre 3 ans et < 18 ans) avec un déficit en hormone de croissance (GHD).
Type de l'étude	Etude de phase III, ouverte, randomisée, multicentrique, comparative versus somatropine, avec un cross-over entre deux périodes.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 7 février 2019 - 28 août 2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23 septembre 2020 Étude conduite dans 5 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 3 ans à < 18 ans avec un GHD isolé ou une insuffisance en GH associée à d'autres déficits hormonaux hypophysaires - Patients traités par une spécialité à base de somatropine ≥ 3 mois et avec une dose stable depuis au moins 3 mois ($\pm 10\%$) avant la sélection. - Taux d'IGF-1 SDS < 2
Schéma de l'étude	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir somatrogon ou somatropine.</p> <p>Le cross-over, sans période de wash out, était prévu à 12 semaines après le début du traitement.</p> <p>Le schéma illustre le protocole de l'étude en deux périodes (Period I et Period II) et deux séquences de traitement. Les visites sont effectuées à V1 (Baseline), V2 (Phone W1), V3 (W6), V4 (W12), V5 (Phone W13), V6 (W18) et V7 (W24). Les semaines de traitement sont notées de W1 à W24.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Séquence 1 : somatropine puis somatrogon (n = 43) - Séquence 2 : somatrogon puis somatropine (n = 44) <p>Somatrogon : 0,66 mg/kg, 1 fois par semaine administré par injection sous-cutanée.</p>

Référence	Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Crossover Study Assessing Subject Perception of Treatment Burden With Use of Weekly Growth Hormone (Somatrogen) Versus Daily Growth Hormone (Genotropin) Injections in Children With Growth Hormone Deficiency
	Somatropine : Dose équivalente à la dose que les patients recevaient au moment de l'inclusion dans l'étude, 1 fois par jour administrée par injection sous-cutanée.
Critère de jugement principal	Evaluation de la différence de perturbation sur la vie du patient mesurée à l'aide du score « patient life interference » de l'échelle DCOA⁷ évalué par le binôme patients/aidants au temps de base et après chaque période de traitement (population FAS)
Critères de jugement secondaires	L'étude comportait plusieurs critères de jugement secondaires non hiérarchisés dont les résultats ne sont pas présentés dans l'avis en raison de leur caractère exploratoire.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La quantité d'effet attendue pour la différence entre les deux traitements sur le score total « Patient Life Interference » était supposée être de 0,45, ce qui correspondait à une quantité d'effet jugée modérée. - La corrélation des scores mesurés sur un même patient aux deux périodes de traitement différentes était supposée être d'au moins 0,3. <p>Avec ces hypothèses, 75 patients étaient nécessaires pour fournir une puissance de 90 % pour mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal au moyen d'un test t pour séries appariées réalisé au seuil bilatéral de 5 %. Etant donné que le questionnaire « Patient Life Interference » n'a pas été testé dans des essais cliniques antérieurs, la taille de l'échantillon a été initialement augmentée de 20 % pour tenir compte de l'incertitude de la variabilité du critère d'évaluation et tenir compte des abandons potentiels, augmentant la taille de l'échantillon pour l'étude à 90 sujets. Cependant, le taux d'abandon étant plus faible que prévu, la taille finale de l'échantillon cible était de 80 sujets.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>Le critère de jugement principal a été traité comme une variable continue et analysé à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes (MMRM) comprenant la séquence, la période et le traitement en tant d'effets fixes, avec le sujet emboîté dans la séquence et l'erreur intra-sujet comme effets aléatoires.</p> <p>L'analyse principale a été effectuée dans la population FAS. Une analyse de sensibilité a porté sur la population Per Protocole.</p>

⁷ Le score de « patient life interference » était mesuré grâce à 7 questions issues du DCOA1 portant sur :

- la perturbation de la vie (activités quotidiennes/activités sociales/loisirs/nuit à l'extérieur du domicile/voyage) ; (5 questions)

- la fréquence à laquelle des changements dans la vie quotidienne du patient sont nécessaires du fait des injections d'hormones de croissance ; (1 question)

- la fréquence à laquelle les injections d'hormones de croissance provoquent une gêne pour le patient. (1 question)

Le score total varie de 7 à 35 points, plus le score est faible, meilleure est la qualité de vie du patient.

Référence	Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Crossover Study Assessing Subject Perception of Treatment Burden With Use of Weekly Growth Hormone (Somatrogen) Versus Daily Growth Hormone (Genotropin) Injections in Children With Growth Hormone Deficiency
	<p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population « Full Analysis Set » (FAS) : Ensemble des patients randomisés dans une séquence de traitement et qui ont pris au moins une dose de traitement à l'étude. Les patients ont été analysés selon les traitements réellement reçus. – Population Per Protocol (PPS) : Ensemble des patients randomisés et qui ont complété les deux périodes de traitement ainsi que les évaluations correspondantes. Les patients ont été analysés selon les traitements réellement reçus. – Population de tolérance : Ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose d'intervention de l'étude. Un patient randomisé mais non traité était exclu des analyses de tolérance.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 87 patients ont été randomisés et ont tous été traités :

- 43 dans la séquence n°1 (somatropine / somatrogen)
- 44 dans la séquence n°2 (somatrogen / somatropine).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CP4006

	Séquence 1 (N = 43) (somatropine/somatrogen)	Séquence 2 (N = 44) (somatrogen /somatropine)
Age (ans)		
Moyenne	10,8 ± 3,4	10,7 ± 3,7
Médiane	12,0 [4 – 16]	11,0 [3 -17]
< 8 ans	8 (18,6%)	10 (22,7%)
8 ans à < 18 ans	35 (81,4%)	34 (77,3%)
Sexe ; n (%)		
Homme	34 (79,1%)	38 (86,4%)
Femme	9 (20,9%)	6 (13,6%)
Taille – n (%)		
Moyenne ± écart-type	138,6 ± 20,4	138,2 ± 20,4
Médiane (intervalle)	142,1 [92 – 181]	139,7 [96 – 177]
Poids – kg		

Moyenne ± écart-type	37,5 ± 20,0	34,3 ± 13,7
Médiane (intervalle)	35,7 [13 – 131]	31,4 [14 – 68]
IMC – kg/m²		
Moyenne ± écart-type	18,5 ± 4,8	17,2 ± 2,6
Médiane (intervalle)	17,0 [13 – 40]	16,4 [14 – 25]

→ Critère de jugement principal : scores totaux d'interférence de vie globale de l'échelle DCOA1 (Population FAS)

La moyenne des moindres carrés des scores totaux du questionnaire « patient life interference » (fardeau du traitement) était statistiquement significativement inférieure pour le somatrogon administré une fois par semaine (8,63) par rapport à la somatropine administrée une fois par jour (24,13) avec une différence de -15,49 ; IC_{95%} [-19,71 ; -11,27] ; p < 0,0001.

L'analyse de sensibilité sur la population Per Protocol a montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

8.2.2 Étude de non-infériorité versus somatropine (CP4006)

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire QoLISSY⁸. Au regard du caractère ouvert de l'étude et en l'absence de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque alpha associée, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Étude de non-infériorité versus somatropine (CP4006)

Des données issues de la phase de suivi ont été fournies par le laboratoire sous forme de poster, en l'absence de rapport d'étude, elles ne sont pas décrites dans le présent avis. Seules sont décrites les données de la phase randomisée. La durée moyenne de traitement était similaire dans les deux groupes de traitement avec 363 et 355 jours.

Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitement : 95 patients (87,2 %) dans le groupe somatrogon versus 97 (84,3 %) patients dans le groupe somatropine, mais davantage d'EI ont été rapportés dans le groupe somatrogon. Parmi les EI, une minorité a été évaluée comme sérieux (2,8 % et 1,7 %) et grave (8,3 % et 5,2 %). Seul 1 patient a arrêté le traitement à l'étude en raison d'un EI lié au traitement dans le groupe somatrogon.

Les EI les plus fréquents dans les 2 groupes de traitement ont été les infections (46,8 %) patients du groupe somatrogon versus (45,2 %) du groupe somatropine, les réactions liées au site d'injection (46,8 % versus 33,0 %), les troubles gastro-intestinaux (11,9 % versus 16,5 %), les troubles respiratoires (17,4 % versus 16,5 %) et du système nerveux (16,5 % versus 21,7 %).

Parmi les EI liés au traitement dans le groupe somatrogon, 66,1 % étaient légers, 22,0 % étaient modérés et 11,9 % étaient sévères. Dans le groupe somatropine, 77,8 % étaient légers, 13,3 % étaient

⁸ QoLISSY (*Quality of Life in Short Stature Youth*) : questionnaire de qualité de vie composé de 22 items et distribués en trois dimensions : physique, sociale et émotionnelle.

modérés et 8,9 % étaient sévères. L'événement indésirable sévère le plus fréquent dans les deux groupes était la douleur au point d'injection (4,6 % et 2,6 %).

L'incidence des EI graves a été faible et comparable entre les deux groupes de traitement (2,8 % versus 1,7 %). Aucun n'a été relié au traitement et aucun n'a conduit à un arrêt de l'étude.

L'incidence des EI d'intérêt a été supérieure dans le groupe somatrogon (62,4 %) que dans le groupe somatropine (54,8 %). Les principaux EI d'intérêts ont été :

- les réactions au site d'injection (43,1 % versus 25,2 %) ; 6 patients ont rapporté une réaction qualifiée comme un EI sévère. Dans le groupe somatropine, 3 patients ont rapporté une réaction au point d'injection sévère. La réaction au point d'injection la plus fréquente a été la douleur au point d'injection (39,4 % et 25,2 %). La majorité de ces EI étaient légers ou modérés et diminuaient en fréquence avec le temps.
- l'immunogénicité L'incidence des réactions d'immunogénicité a été plus importante dans le groupe somatrogon (18,3 % versus 7,8 %), mais l'incidence de chaque EI était faible ($\leq 2,8$ %). Tous les EI étaient légers sauf pour 2 patients.
- les pancréatites (11,0 % versus 12,2 %).

L'incidence des EI liés à l'altération de la fonction thyroïdienne a été comparable entre les deux groupes (9,2 % vs 9,6 %). L'ensemble des événements d'hyperthyroïdisme et d'hypothyroïdisme congénitaux étaient légers et un seul a été considéré comme possiblement relié au traitement dans le groupe somatrogon. Les événements de baisse de la thyroxine étaient légers.

Un patient du groupe somatrogon a arrêté le traitement de manière permanente après un érythème et une induration au point d'injection.

Cinq patients parmi les deux groupes (3 dans le groupe somatrogon) et 2 dans le groupe GENOTORNORM (somatropine) ont rapporté un EI qui a entraîné une diminution de dose temporaire. Tous les EI considérés étaient légers ou modérés et seul un cas de synovite a été considéré comme relié au traitement.

Il n'a pas été rapporté de décès parmi les patients ayant participé à l'étude.

8.3.1.2 Étude C0311002 (Fardeau du traitement)

Au total, 87 patients ont été traités par somatrogon ou somatropine (86 patients ont été traités par les deux traitements et 1 patient a été traité uniquement par somatrogon).

La proportion de sujet ayant rapporté au moins un EI était respectivement de 44,2 % (n = 38) et de 54,0 % (n = 47) pendant les périodes de traitements par somatropine et somatrogon. Aucun patient n'a rapporté d'EI grave ou sérieux pendant la durée de l'étude. La proportion de patient ayant rapporté une réaction au site d'injection a été plus élevée dans la période de traitement somatrogon par rapport à somatropine (21,8 % vs 16,3 %).

Au total, 85 EI ont été liés au traitement. Le nombre d'événements dans chaque période de traitement a été identique (43 et 42). Un arrêt de traitement a été observé sous somatrogon à la suite d'un EI lié au traitement.

Les principaux EI au cours de l'étude dans les 2 groupes de traitement (quel que soit la séquence) ont été les douleurs au point d'injection (12,8 % et 14,9 %), les hématomes au point d'injection (n = 8) et (n = 4), les rhinopharyngites et les migraines (n = 5) et (n = 6).

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

Le résumé des risques du PGR n°5 de NGENLA (somatrogon) du 9 décembre 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Sans objet
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 - Néoplasie bénigne et maligne (Première nouvelle néoplasie, deuxième néoplasie chez les enfants survivants d'un cancer, récurrence ou progression d'une tumeur préexistante) - Erreurs médicamenteuses (entraînant un sous-dosage ou un surdosage de cette formulation à action prolongée) - Immunogénicité spécifiquement liée à l'impact clinique à long terme sur le manque d'efficacité et la sécurité (notamment en ce qui concerne les réactions graves au site d'injection).
Informations manquantes	- Sans objet

Une étude PASS (*Post-Authorization Safety Study*) non-interventionnelle est prévue (cf paragraphe 8.5.1).

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR n°1 couvrant la période du 27/09/2021 au 26/04/2022.

Au total, 87 patients ont reçu du somatrogon dans le programme clinique et 660 patients ont reçu du somatrogon dans les études observationnelles.

Aucun risque important n'a été identifié et aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance durant cette période.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après le traitement par somatrogon sont les réactions au site d'injection (RSI) (25,1 %), des maux de tête (10,7 %) et la pyrexie (10,2 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les données de sécurité sont issues de l'étude multicentrique de phase 2 de sécurité et de détermination de la dose, et de l'étude pivot multicentrique de non-infériorité de phase 3 chez des patients pédiatriques atteints de DHC (voir rubrique 5.1 du RCP). Les données reflètent l'exposition de 265 patients à somatrogon administré une fois par semaine (0,66 mg/kg/semaine).

Le tableau 1 présente les effets indésirables du somatrogon par classe de systèmes d'organes (SOC). Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous sont présentés par SOC et par

catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Éosinophilie	
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie	Insuffisance surrénale
Affections du système nerveux	Maux de tête		
Affections oculaires	Céphalée	Conjonctivite allergique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée généralisée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie Douleur aux extrémités	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^a Pyrexie		

a Les réactions au site d'injection incluent : douleur, érythème, prurit, gonflement, induration, ecchymose, hémorragie, chaleur, hypertrophie, inflammation, déformation, urticaire au site d'injection ».

Concernant la description d'effets indésirables sélectionnés, se référer à la rubrique 4.8 du RCP.

8.4 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité avec NGENLA (somatrogon) reposent sur les résultats de deux études de phase III :

- Une étude randomisée, en ouvert, réalisée chez 228 enfants atteints d'un GHD qui a démontré la non-infériorité à 12 mois du somatrogon à injection hebdomadaire par rapport à la spécialité GENOTROPINE (somatropine) à injection quotidienne. Les moyennes des moindres carrés dans les groupes somatrogon et somatropine étaient respectivement 10,10 et 9,78 avec une différence de 0,33 cm/an ; IC_{95%} [-0,24 ; 0,89]. 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). A titre exploratoire, à la fin de l'étude de suivi, après 24 mois de traitement, les vitesses de croissance moyennes étaient de 7,98 cm/an dans le groupe somatrogon/somatrogon et de 8,23 cm/an dans le groupe somatropine/somatrogon.
- Une étude randomisée, en ouvert, de 24 semaines, avec cross-over, réalisée chez 87 enfants atteints d'un GHD dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité sur le fardeau du traitement et la qualité de vie de NGENLA (somatrogon) versus GENOTONORM (somatropine) administré quotidiennement. La moyenne des moindres carrés des scores totaux du questionnaire « patient life interference » (fardeau du traitement) était statistiquement significativement inférieure pour le somatrogon administré une fois par semaine (8,63) par rapport à la somatropine

administrée une fois par jour (24,13) avec une différence de -15,49 ; IC_{95%} [-19,71 ; -11,27] ; p < 0,0001.

→ Tolérance

Dans les 2 études comparatives versus somatropine, le profil de tolérance de NGENLA (somatrogon) diffère peu de celui de la somatropine, hormis concernant les réactions au site d'injection, avec :

- dans l'étude de non-infériorité : 43,1 % (n = 47) des patients dans le groupe somatrogon ont rapportés une réaction au site d'injection versus 25,2 % (n = 29) des patients dans le groupe somatropine ;
- dans l'étude de supériorité : 21,8 % (n = 19) des patients pendant la période de traitement par somatrogon ont rapportés une réaction au site d'injection versus 16,3 % (n = 14) pendant la période de traitement par somatropine.

→ Discussion

Compte-tenu de :

- la démonstration de non-infériorité du somatrogon en administration hebdomadaire par rapport à l'administration quotidienne de somatropine, comparateur cliniquement pertinent, sur la vitesse de croissance annualisée selon la borne inférieure de l'intervalle de croissance prédéfinie conservatrice de -1,8 cm/an, bien que le caractère ouvert de cette étude de non-infériorité introduit un biais ;
- la démonstration d'une supériorité en termes de qualité de vie sur l'interférence du traitement avec la vie du patient ;
- du profil de tolérance comparable à celui de la somatropine dans les 2 études, hormis concernant les réactions au site d'injection et l'immunogénicité plus fréquents avec le somatrogon ;
- des incertitudes sur la tolérance à long-terme concernant l'exposition à un niveau accru d'IGF-1 non-physiologique, y compris les risques potentiels de néoplasie (bénigne et maligne) et d'altération de la tolérance au glucose.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NGENLA (somatrogon) sur la morbi-mortalité. En revanche, Il est attendu :

- un impact sur le parcours de soins et de vie du patient de par la réduction de la fréquence d'administration (amélioration de l'interférence du traitement avec la vie du patient), ce qui est particulièrement important dans cette population pédiatrique en raison des difficultés d'observance ;
- un impact sur l'organisation des soins (aidants et soins infirmiers), car l'administration hebdomadaire pourrait simplifier les contraintes logistiques liées à une administration quotidienne, notamment lors des déplacements des patients.

En conséquence, NGENLA (somatrogon) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de NGENLA (somatrogon).

8.5 Programme d'études

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

- Un registre à l'initiative du laboratoire (PROGRES : Pfizer Registry of Outcomes in Growth hormone RESearch) est en place. C'est un registre international (avec des centres français) prospectif sur une cohorte de patients traités par hormone de croissance humaine. Les objectifs de ce registre sont de collecter des données à long terme sur la tolérance, l'efficacité, l'adhérence, l'observance, la qualité de vie, en vie réelle des hormones de croissance à injection quotidienne. (1^{er} rapport attendu pour Q1 2023)
- Une étude PASS demandée par l'EMA, non interventionnelle, est prévue pour surveiller la sécurité à long terme de NGENLA (somatrogon) chez les patients pédiatriques afin de caractériser le risque de néoplasmes, de diabète sucré de type 2, d'erreurs de médication et d'immunogénicité. (1^{er} rapport attendu pour Q3 2024)

8.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

L'initiation d'un traitement pour un GHD nécessite de remplir trois conditions⁹ :

- 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.

⁹ Fiche d'information thérapeutique - GENOTONORM. HAS. 2013.

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.

NGENLA (somatrogon) est un médicament de 1^{ère} intention dans la prise en charge des enfants de 3 à 18 ans avec un trouble de la croissance dû à un GHD. Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de rhGH.

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- Le 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.
- La spécialité NGENLA (somatrogon) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de NGENLA (somatrogon) est important.
- Il existe des alternatives, celles disponibles sont uniquement à base de somatotropine (cf. rubrique 5).
- NGENLA (somatrogon) est un traitement de 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence estimée à maximum 8000 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert par les spécialités disponibles à base de somatotropine qui s'administrent quotidiennement par voie sous-cutanée. Il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance du 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,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie du patient de par la réduction de la fréquence d'administration (amélioration de l'interférence du traitement avec la vie du patient), ce qui est particulièrement important dans cette population pédiatrique en raison des difficultés d'observance ;
 - d'un impact attendu sur l'organisation des soins (aidants et soins infirmiers), car l'administration hebdomadaire pourrait simplifier les contraintes logistiques liées à une administration quotidienne, notamment lors des déplacements des patients ;
 - et malgré l'absence de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,

NGENLA (somatrogon) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NGENLA (somatrogon) est important dans l'indication de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité à 12 mois du somatrogon en administration hebdomadaire par rapport à la spécialité GENOTONORM (somatropine) en injection quotidienne (comparateur cliniquement pertinent) sur la vitesse de croissance annualisée ;
- de la démonstration d'une supériorité sur l'interférence du traitement avec la vie du patient en raison de la simplification de l'administration ;
- du profil de tolérance comparable à celui de la somatropine dans les études, hormis concernant les réactions au site d'injection et l'immunogénicité plus fréquents avec le somatrogon ;
- des incertitudes de tolérance à long-terme concernant l'exposition à un niveau accru d'IGF-1 non-physiologique, y compris les risques potentiels de néoplasie (bénigne et maligne) et d'altération de la tolérance au glucose ;

la Commission de la Transparence considère que **NGENLA (somatrogon) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la stratégie de prise en charge 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.

10.3 Population cible

La population cible de NGENLA (somatrogon) correspond aux enfants et adolescents âgés de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'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 complet¹⁰. 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)¹¹. 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 NGENLA (somatrogon) est estimée à un maximum de 8 000 patients.

¹⁰ HAS. Avis Commission de la Transparence - OMNITROPE. 2007.

¹¹ INSEE. Naissances et taux de natalité - Données annuelles de 1982 à 2020.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour NGENLA (somatrogon).

→ Demandes de données

En raison des incertitudes de tolérance à long-terme concernant l'exposition à un niveau accru d'IGF-1 non-physiologique, la Commission souhaite être destinataires des résultats de l'étude PASS prévue dans le cadre PGR (1^{er} rapport attendu pour Q3 2024).

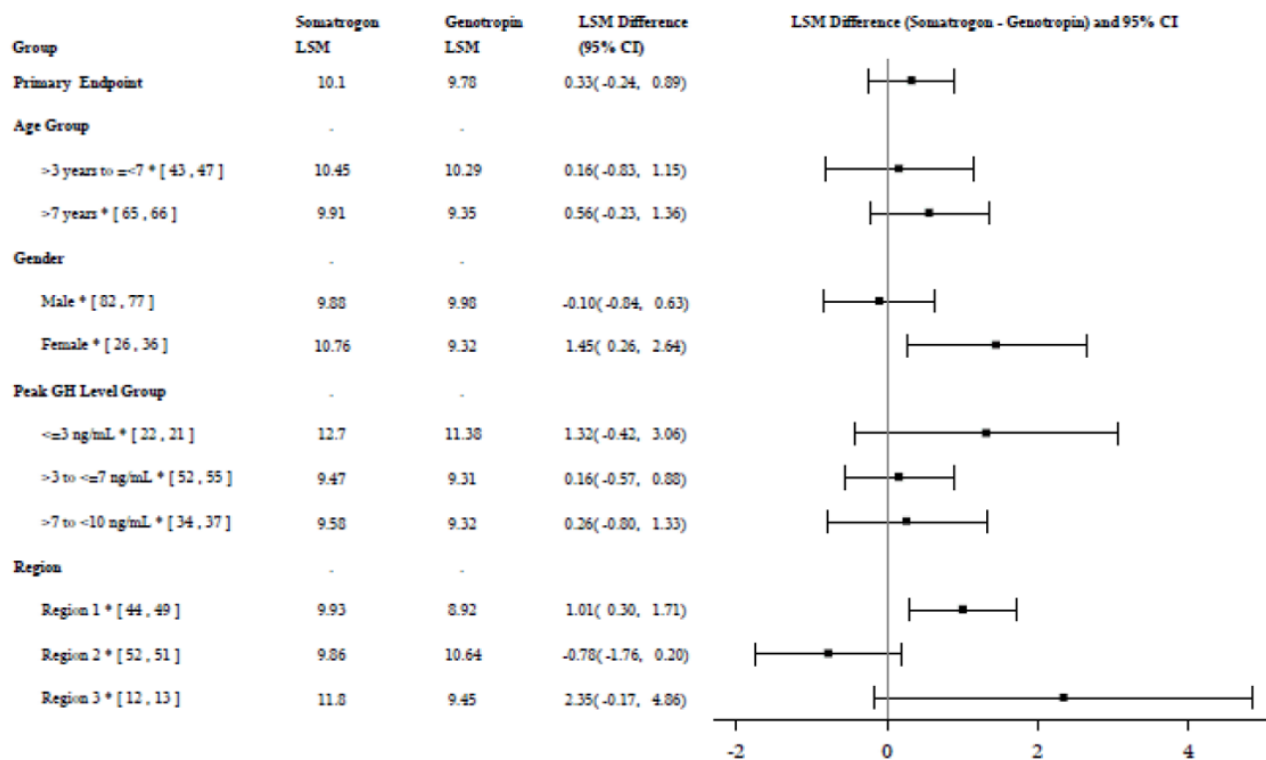
12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14 mars 2022. Date d'examen et d'adoption : 14 septembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 19 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association GRANDIR
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	NGENLA 24 mg, solution injectable en stylo prérempli – Boîte de 1 (CIP : 34009 302 472 3 5) NGENLA 60 mg, solution injectable en stylo prérempli – Boîte de 1 (CIP : 34009 302 472 7 3)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/02/2022 Médicament orphelin (24/01/2013, confirmé le 21/12/2021) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie – diabétologie – nutrition.
Code ATC	H01AC08 Somatropine et agonistes de la somatropine

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

13. Annexe

Annexe 1. Forest Plot - analyses en sous-groupes du critère de jugement principal selon les critères de stratification (étude CP4006)



Note: *[n1,n2] represent sample sizes for Somatrogon and Genotropin within each sub-group, respectively.
 Region 1: Western Europe, Israel, Greece, Australia, New Zealand, Canada, and USA
 Region 2: Central and Eastern Europe, Turkey, Latin America, and Asia, except for India and Vietnam.
 Region 3: India, Vietnam.

Document confid