



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 juillet 2007

**UMATROPE 6 mg poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose**  
Boîte de 1 cartouche et de 1 seringue de solvant préremplie (CIP : 342 158-7)

**UMATROPE 12 mg poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose**  
Boîte de 1 cartouche et de 1 seringue de solvant préremplie (CIP : 342 159-3)

**UMATROPE 24 mg poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose**  
Boîte de 1 cartouche et de 1 seringue de solvant préremplie (CIP : 342 160-1)

**Laboratoires Lilly**

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 des AMM :

AMM initiale : 21 novembre 1995  
Extension d'indication : 22 mars 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. »

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

somatropine

### 1.2. Indications

#### Chez l'enfant :

Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.

Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

Traitement du retard de croissance chez l'enfant prépubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

Umatrope est aussi indiqué dans le traitement du retard de croissance (taille actuelle < 2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

#### Chez l'adulte :

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, 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

Umatrope en cartouche doit être administré par voie sous-cutanée après reconstitution.

Le schéma posologique et d'administration doit être personnalisé pour chaque patient.

Pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

La posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée (soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à  $-1,0$  DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est  $< 2$  cm par an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est  $> 14$  ans (pour les filles) ou  $> 16$  ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison.

Afin d'éviter des lipoatrophies, les sites d'injection sous-cutanée doivent varier.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

H : HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES  
H01 : HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES  
H01A : HORMONES DE L'ANTEHYPOPHYSE ET ANALOGUES  
H01AC : SOMATROPINE ET ANALOGUES  
H01AC01 : Somatropine

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

**Tableau 1 : tableau comparatif des indications des hormones de croissance**

	Retard de croissance chez l'enfant						Adulte	
	lié à un déficit en hormone de croissance	associé à un syndrome de Turner	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré-pubère	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel	Retard de croissance intra-utérin	Déficit en Hormone de croissance
<b>Génotonorm®</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
<b>Maxomat®</b>	oui	oui	non	non	non	non	oui	non
<b>Norditropine®</b>	oui	oui	oui	non	non	oui	non	oui
<b>Nutropinaq®</b>	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui
<b>Saizen®</b>	oui	oui	oui	non	non	oui	non	oui
<b>Omnitrope®</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
<b>Zomacton®</b>	oui	oui	non	non	non	non	non	non

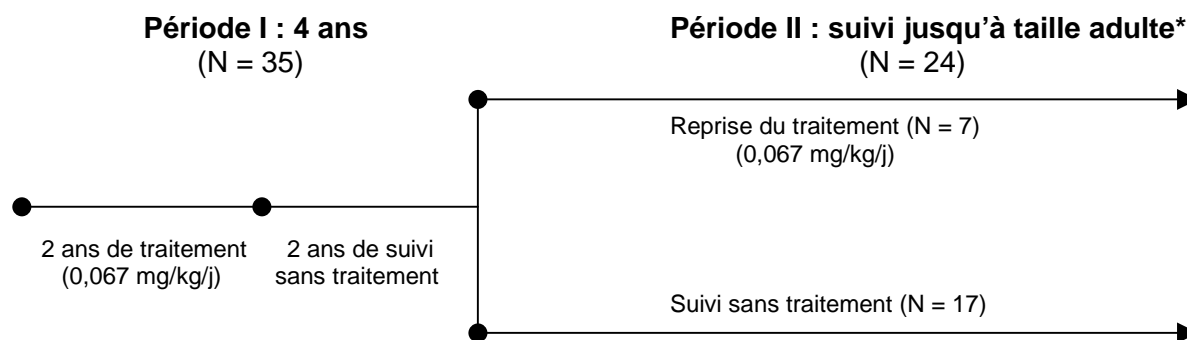
UMATROPE est la 6<sup>ème</sup> hormone de croissance à demander l'inscription dans une indication comparable, après MAXOMAT, GENOTONORM, NORDITROPINE, SAIZEN et OMNITROPE.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier une étude de phase III, ouverte, non comparative<sup>1</sup>, réalisée sur deux période consécutives :



Période I : 35 enfants (âge moyen chronologique  $9,3 \pm 0,9$  ans) ont été traités par Umatrope pendant 2 ans (posologie quotidienne de 0,067 mg/kg) avec une visite médicale tous les 3 mois, puis tous les 6 mois pendant les deux années suivantes.

Période II : 7 enfants sur 35 ont été de nouveau traités par Umatrope à la posologie de 0,067 mg/kg/jour : il s'agit des enfants qui, à la fin de la période de suivi de la période I, avaient perdus plus de 0,5 SD avec un âge osseux < 12 ans pour les filles et < 14 ans pour les garçons. Tous les enfants ont été suivis jusqu'à l'obtention de leur taille adulte\* ( $N_{\text{total}} = 24$  car 11 enfants ont été perdus de vue en fin de période I).

\*la taille adulte a été définie par une vitesse de croissance  $\leq 1$  cm/an, et/ou un âge osseux  $\geq 16$  ans pour les filles et  $\geq 18$  ans pour les garçons.

Deux critères principaux de jugement d'efficacité ont été définis dans le protocole de l'étude : la variation de la taille (exprimée en score de déviation standard, SDS) et la vitesse de croissance (également exprimée en SDS).

Du fait de la posologie utilisée (0,067 mg/kg/jour) ne correspondant pas à celle recommandée par le RCP (0,035 mg/kg/jour), les résultats d'efficacité de cette étude ne seront pas détaillés dans le présent avis.

En termes de tolérance, 215 événements indésirables ont été observés chez 30 enfants (86 % des patients). Les événements les plus fréquemment observés ont été des troubles respiratoires (31 %), un syndrome grippal (20 %), une bronchite (17 %) et une pharyngite (17 %). Les systèmes les plus fréquemment atteints ont été le système respiratoire (51 %), la peau et ses annexes (40 %) et le système digestif (34 %).

18 événements indésirables graves ont été observés chez 13 patients (37,1 %), dont les plus fréquents ont été les suivants :

- 3 accidents corporels graves observés chez 2 patients ;
- 5 troubles digestifs observés chez 4 patients ;

Au cours de l'étude, un décès a été observé suite à un suicide.

Cette étude ne permet pas de conclure quant à la quantité d'effet d'Umatrope dans l'indication et aux posologies recommandées par l'AMM. Par ailleurs, il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires.

<sup>1</sup> Rosilio et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. European Journal of Endocrinology 2005 (152): 835-43.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service Médical Rendu

Le retard de croissance chez les enfants nés petits n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus peut dégrader la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

D'autres hormones de croissance ont cette indication.

Le retentissement psycho-social et l'altération de la qualité de vie associés à un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont mal établis et très variables d'un patient à l'autre. En conséquence, le fardeau de la maladie ne peut être quantifié et le besoin thérapeutique ne peut être établi.

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant l'effet de UMATROPE sur la taille et la composition corporelle définitives, l'amélioration des paramètres psychosociaux ou la qualité de vie des enfants traités, l'appréciation de l'impact de santé publique de cette spécialité est impossible.

De plus, il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez des enfants non déficitaires qui ne permet pas d'exclure un impact négatif en termes de santé publique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité UMATROPE.

Le service médical rendu par UMATROPE dans cette indication est modéré.

**Cette appréciation doit être considérée comme provisoire, la Commission de la Transparence souhaitant ré-évaluer les hormones de croissance ayant une indication similaire.**

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

UMATROPE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel par rapport aux autres hormones de croissance ayant une indication similaire.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La petite taille ne constitue pas en soi une maladie. La décision de recourir à une supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui n'ont pas de déficit. En effet, les conséquences à long terme de l'exposition à des quantités supra-physiologiques d'hormone de croissance sont très incomplètement connues. Les effets pathologiques d'un excès d'hormone de croissance sont bien connus chez l'adulte. La stimulation de la production d'IGF 1, cytokine capable de stimuler la croissance des tumeurs ne doit pas être négligée.

La conférence de consensus 2007 de la Société Internationale d'Endocrinologie Pédiatrique

et de la Société de recherche sur l'Hormone de Croissance<sup>2</sup> a souligné l'absence de recul suffisant pour conclure quant au rapport bénéfice/risque à long terme d'un traitement par hormone de croissance chez des patients nés petits pour l'âge gestationnel. Elle recommande un suivi à long terme de tous les patients ayant été traités par hormone de croissance pendant leur enfance et/ou leur adolescence.

Les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses. En revanche, l'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté.

Une partie du gain de taille pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement, puis annuellement. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosie nigricans, par exemple), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète est diagnostiqué, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée tant que le diabète n'est pas équilibré. L'hormone de croissance pourra ensuite être instaurée avec un étroit contrôle de l'équilibre glycémique. Une augmentation de la dose d'insuline pourra être nécessaire.

Il est également recommandé de mesurer la concentration plasmatique d'IGF-I, avant d'instaurer le traitement, et par la suite de le faire 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour le sexe, l'âge et la stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

Le traitement par UMATROPE doit être instauré à l'hôpital par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

L'intérêt du traitement doit être réévalué chaque année par ces mêmes spécialistes.

#### **4.4. Population cible**

Deux étapes sont nécessaires pour déterminer la population cible dans cette indication :

##### 1/ Estimation du nombre d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel (taille de naissance <- 2 DS) :

- D'après l'INSEE, le nombre de naissances a été de 774 355 en 2005 en France.
- Environ 3% des nouveau-nés auraient une taille inférieure à - 2 DS (correspondant au 3<sup>e</sup> percentile) Une étude suédoise (Albertsson-Wikland et al, 1994) confirme ce résultat.

##### 2/ Estimations du nombre d'enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus :

- La majorité des enfants nés petits pour l'âge gestationnel rattrapent spontanément leur taille dans les deux premières années de vie, seuls 10% garderaient une taille inférieure à 2 DS (avis d'experts).
- Selon une étude de cohorte française (Hagenau), environ 3% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel garderont une taille < - 2,5 DS.

---

<sup>2</sup> Clayton et al. Management of the child born small for gestational age child (SGA) through to adulthood : a consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. J Clin Endocrin Metab. 2007

- On fait donc l'hypothèse que moins de 3% des enfants gardent une taille inférieure ou égale à -3 DS.

Sur ces bases, le nombre de nouveaux cas dans cette indication serait au maximum de 700 enfants chaque année.

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

Avis favorable provisoire à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, dans l'attente de la réévaluation du SMR des hormones de croissance ayant cette indication ou une indication similaire.

##### **4.5.1. Périmètre de remboursement**

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

Chez l'enfant, dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel », la Commission de la Transparence subordonnera une éventuelle confirmation de son avis favorable, à la mise en place d'une étude de suivi et à ses résultats. Cette étude devrait permettre de décrire :

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

4.5.2. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.3. Taux de remboursement dans cette extension d'indication : 100%

4.5.4. Médicament d'exception :

La Commission de la Transparence souhaite que ces spécialités bénéficient du statut de médicament d'exception dans cette indication.