



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 juillet 2008

**UMATROPE 6 mg / 3 ml 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 / 3 ml 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 / 3 ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose**

**Boîte de 1 cartouche et de 1 seringue de solvant préremplie (CIP : 342 160-1)**

**LILLY FRANCE**

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 :

AMM initiale : 21 novembre 1995

Extension d'indication chez les patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX : 15 février 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication chez les patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

somatropine

### 1.2. Originalité

Première spécialité indiquée dans le traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX.

### 1.3. Indication

#### « 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.

*Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX-Containing gene) confirmé par un test ADN.*

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. »

### 1.4. 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.

Les enfants présentant un déficit du gène SHOX :

La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, en injection sous-cutanée.

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

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

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

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucune autre spécialité n'a l'indication dans le traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN.

Toutes les hormones de croissance sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « retard de croissance associé à un syndrome de Turner ». La petite taille du syndrome de Turner serait liée à une anomalie du gène SHOX (Cf Orphanet). Les indications des hormones de croissance sont rappelées dans le tableau 1.

Tableau 1 : récapitulatif 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>Umatrope®</b>	oui	oui	oui	non	non	oui	non	oui
<b>Omnitrope®</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui

Zomacton®	oui	oui	non	non	non	non	non	non
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique, l'étude GDFN, randomisée, ouverte, comparant UMATROPE (n=27) et absence de traitement (n=25) chez 52 patients avec anomalie du gène SHOX. Un 3<sup>ème</sup> groupe de patientes avec syndrome de Turner a aussi été constitué (n=26) <sup>1</sup>.

A l'inclusion dans l'étude, les patients avec anomalie du gène SHOX devaient avoir un âge osseux inférieur à 10 ans pour les garçons et inférieur à 8 ans pour les filles. Les patients avec un syndrome de Langer ne pouvaient être inclus.

Le traitement par UMATROPE était administré à la posologie de 0,05 mg/kg/jour pendant 1 an, avec possibilité de poursuivre le traitement attribué pendant une année supplémentaire (période d'extension A).

Une seconde période d'extension (période d'extension B) était prévue au protocole au cours de laquelle tous les patients étaient traités par UMATROPE soit jusqu'à obtention de leur taille finale, soit jusqu'en octobre 2010. Les résultats concernant le suivi des patients au cours de cette deuxième phase d'extension n'ont pas été soumis à la Commission de la Transparence par le laboratoire.

Critère principal : vitesse de croissance (VC) exprimée en score de déviation standard, pendant la première année de traitement :

$VC\ SDS = (VC\ du\ patient - VC\ moyenne\ pour\ l'âge\ et\ le\ sexe) / déviation\ standard$

Avec  $VC\ (cm/an) = taille\ à\ 1\ an - taille\ à\ l'inclusion$

Une différence de vitesse de croissance entre les groupes SHOX-traités et SHOX-non traités était considérée comme cliniquement significative si elle était supérieure à 2 cm/an. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas détaillé dans la publication. L'analyse de ces résultats a été faite sur la population en intention de traiter.

Critères secondaires :

Vitesse de croissance à 2 ans,

Taille,

Variation de taille à 1 an,

Tolérance à 2 ans

L'analyse de ces résultats a été faite sur la population per protocole.

<sup>1</sup> Blum et al., J Clin Endocrinol Metab 92: 219-228, 2007

### 3.1. Efficacité

Les résultats sont détaillés dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous :

Tableau 2 : Vitesse de croissance (VC) à 1 an chez les patients avec un déficit du gène SHOX :

	UMATROPE	Non traités	p
VC (cm/an)	8,68 ± 1,56	5,15 ± 1,13	<0,001
VC SDS (SDS)	+2,96	-0,73	<0,001

Tableau 3 : Vitesse de croissance à 2 ans chez les patients avec un déficit du gène SHOX :

	UMATROPE	Non traités	p
VC (cm/an)	7,33 ± 1,06	5,37 ± 1,23	<0,001
VC SDS (SDS)	+2,31	-0,44	<0,001

Après 2 ans de traitement, 41 % (n= 11) des patients SHOX traités et 4 % (n=1) des non traités avaient une taille normale pour l'âge et le sexe (>-2DS).

Les résultats chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner traitées sont les suivants : VC à 1 an (cm/an) : 8,9 ± 0,4 et VC à 2 an (cm/an) : 7,0 ± 0,2. Du fait de la méthodologie de l'étude, la comparaison avec les patients atteints d'un déficit du gène SHOX ne peut être que descriptive.

La Commission de la Transparence regrette de ne pas disposer de données concernant la taille finale des enfants avec déficit du gène SHOX inclus dans cette étude.

Le laboratoire a aussi analysé la taille finale de patients issus de 3 sources différentes :

- étude GDFN,
- Etude GeNeSIS : étude observationnelle de suivi des patients traités par UMATROPE, jusqu'à l'âge adulte.
- Enquête auprès de cliniciens ayant l'expérience du traitement par UMATROPE chez des enfants petits ayant une anomalie du gène SHOX.

Tous ces patients avaient une taille initiale <-1,5 SDS, une anomalie du gène SHOX (n=14) ou un syndrome de Turner (n=158) confirmée génétiquement et avaient été traités pendant plus de 2 ans par hormone de croissance (UMATROPE, GENOTONORM ou SAIZEN) à une posologie initiale de 0,25 ± 0,11 mg/kg/semaine (posologie inférieure à celle de l'AMM). La définition habituellement retenue pour la petite taille est une taille <-2DS. Du fait des limites méthodologiques de cette étude, les résultats ne seront pas détaillés.

### 3.2. Tolérance

Un patient du groupe SHOX – non traités a été perdu de vue.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé sous UMATROPE, aucun événement indésirable n'a entraîné d'arrêt prématuré du traitement au cours des 2 ans de suivi.

Le profil de tolérance d'UMATROPE chez les patients avec anomalie du gène SHOX n'a pas différé de celui des patients traités pour d'autres indications. Cf. RCP. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, l'effet potentiel, à l'âge adulte du traitement administré pendant l'enfance ou l'adolescence est mal connu.

### 3.3. Conclusion

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique, l'étude GDFN, randomisée, ouverte, comparant UMATROPE (n=27) et absence de traitement (n=25) chez 52 patients

avec anomalie du gène SHOX. Un 3<sup>ème</sup> groupe de 26 patientes avec syndrome de Turner a aussi été constitué<sup>2</sup> :

Chez les patients avec anomalie du gène SHOX traités par UMATROPE, la vitesse de croissance, après 1 et 2 ans, a été plus importante que chez les patients du groupe non traités.

Du fait de la méthodologie de l'étude, la comparaison entre les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et les patients atteints d'un déficit du gène SHOX ne peut être que descriptive.

La Commission de la Transparence regrette de ne pas disposer de données concernant la taille finale des enfants inclus dans cette étude.

Le profil de tolérance d'UMATROPE chez les patients avec anomalie du gène SHOX n'a pas différé de celui des patients traités pour d'autres indications. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, l'effet potentiel à l'âge adulte du traitement administré pendant l'enfance ou l'adolescence est mal connu et sujet à préoccupations.

Il s'agit de données limitées. L'essai est de méthodologie non optimale pour évaluer le bénéfice objectif sur l'évolution de la taille chez des enfants ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

Le retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX est une situation dont le retentissement clinique est variable et qui peut être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et d'un retentissement psycho-social. Le fardeau de santé publique que cette situation représente est faible du fait de sa rareté.

Au vu des données disponibles et compte tenu :

-d'une démonstration insuffisante de l'effet d'UMATROPE sur la taille définitive des patients traités dans cette extension d'indication,

-de l'absence de données sur l'amélioration de la qualité de vie des enfants traités et sur les morbidités liées aux pathologies associées au déficit du gène SHOX, l'impact de santé publique d'UMATROPE ne peut-être apprécié.

La transposabilité des données expérimentales en vie réelle n'est pas assurée, notamment car l'observance d'un traitement administré quotidiennement en injection sous-cutanée pendant plusieurs années n'est pas garantie.

Un impact sur l'organisation des soins et le système de santé est attendu compte tenu de la nécessité de réaliser le test génétique diagnostique du déficit du gène SHOX.

Le repérage optimal des patients susceptibles de bénéficier d'UMATROPE dans cette extension d'indication dépendra notamment de l'existence de critères d'éligibilité définis pour la réalisation de ce test et des performances diagnostiques du test.

---

<sup>2</sup> Blum et al., J Clin Endocrinol Metab 92: 219-228, 2007

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour UMATROPE dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

ASMR de niveau IV dans la prise en charge de la petite taille des enfants ayant une anomalie du gène SHOX confirmée par un test ADN.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

UMATROPE est la première spécialité indiquée chez les patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN.

Il est à noter que toutes les spécialités à base d'hormone de croissance sont indiquées chez les patients ayant un retard de croissance associé à un syndrome de Turner et que la petite taille du syndrome de Turner serait liée à la perte complète ou partielle du gène SHOX.

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

Environ 2 % des enfants sont considérés comme ayant une petite taille<sup>3,4</sup>. Dans 80 % des cas, cette petite taille est idiopathique et, parmi ces patients, 2,2 % ont une anomalie du gène SHOX<sup>4</sup>. Si on rapporte ces données à la population française des enfants prépubères âgés de 2 ans et plus<sup>5</sup>, le nombre d'enfants avec mutation du gène SHOX serait de l'ordre de 3 000 enfants.

D'après les experts, ce nombre est probablement un maximum.

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

Avis favorable 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 les indications et posologies de l'AMM. Conformément à l'indication du RCP, la prescription de ces spécialités nécessite la réalisation du diagnostic moléculaire du déficit du gène SHOX.

Chez l'enfant, dans l'indication «*traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN*», 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 en situation réelle de traitement :

- Les caractéristiques des patients recevant ce traitement (âge, taille, situation pathologique

---

<sup>3</sup> Arch Physiol Biochem. 2007 Jun;113(3):116-23

<sup>4</sup> J Med Genet. 2007 May;44(5):306-13.

<sup>5</sup> INED 2008 : 9.439.000 garçons de 2 à 14 ans et filles de 2 à 12 ans.

associée à l'anomalie du gène SHOX, modalités de réalisation du test génétique diagnostique..),

- L'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt,
- L'effet sur la croissance, la taille définitive des enfants, les morbidités liées aux situations pathologiques associées au déficit,
- La survenue d'effets indésirables.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

4.5.1. Conditionnement : Adapté aux conditions de prescription

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

4.5.3. Médicament d'exception :

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