



A l'attention de
Agence Nationale de Sécurité du
Médicament et des produits de santé (ANSM)

Le 4 avril 2025

Objet : Arrêt de commercialisation du traitement Somatropine UMATROPE® pour les patients atteints d'une haploinsuffisance du gène *SHOX* (dyschondrostéose MIM #127300) en France

Madame, Monsieur,

Nous avons été informés que le Laboratoire LILLY arrêterait la commercialisation de la Somatropine recombinante UMATROPE® (injection sous-cutanée et quotidienne), indiquée dans la prise en charge des patients atteints d'une haploinsuffisance du gène *SHOX* (dyschondrostéose). Cette spécialité est la seule Somatropine à avoir cette indication en Europe.

Le retard de croissance sévère associé à ce déficit est une situation dont l'impact clinique est important, pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie en lien avec le retentissement psycho-social de la petite taille.

Nous ne pouvons rester sans réagir et laisser nos patients sans solution de traitement. Ceux-ci présentent des retards de croissance importants et nécessitent un traitement de première intention par UMATROPE®, spécialité qui sera bientôt retirée du marché. Ces patients se retrouveront donc sans aucune autre alternative thérapeutique, puisque l'UMATROPE® restait leur seule option d'un traitement médical bénéficiant d'une AMM correspondant à leur pathologie rare et complexe.

L'indication « haploinsuffisance du gène *SHOX* » a été accordée pour UMATROPE® sur la base de l'essai pivot (B9R-MC-GDFN). À ce jour, le laboratoire LILLY est le seul, produisant de la Somatropine recombinante, à avoir conduit une étude d'enregistrement pour le traitement du retard de croissance associé à une haploinsuffisance du gène *SHOX* et est donc le seul titulaire d'une AMM dans cette indication.

Le retard de croissance des patientes atteintes d'un syndrome de Turner partage une base physiopathologique avec l'haploinsuffisance du gène *SHOX*. Dans le syndrome de Turner, le retard de croissance résulte principalement la perte d'une copie du gène *SHOX* située dans la région pseudo-autosomale du bras court du chromosome X (Quigley et al., 2007 ; Child et al., 2012). Ce gène a été

identifié à la suite d'études sur les mécanismes sous-jacents du retard de croissance chez les patientes atteintes du syndrome de Turner (Rao et al., 1997 ; Ellison et al., 1997). Des délétions ou variations ponctuelles du gène *SHOX* entraînant une haploinsuffisance ont ensuite été identifiées chez des patients atteints de dyschondrostéose (syndrome de Léri-Weill MIM #127300) et chez des patients de petite taille dite idiopathique (ou non syndromique MIM #300582) avec un large spectre de phénotypes.

En raison de l'étiologie similaire du retard de croissance lié au déficit du gène *SHOX* et du syndrome de Turner, le laboratoire LILLY a décidé d'étudier l'efficacité et l'innocuité de la Somatropine pour le traitement du retard de croissance associé à une haploinsuffisance du gène *SHOX*, en faisant l'hypothèse que le traitement par hormone de croissance recombinante (Somatropine) stimulerait également la croissance chez ces patients.

L'étude pivot GDFN a donc comparé la réponse au traitement par UMATROPE® en termes de croissance dans 3 groupes de participants : un groupe avec haploinsuffisance du gène *SHOX* traité, un groupe avec haploinsuffisance du gène *SHOX* non traités et un groupe avec un syndrome de Turner traité. Les résultats des 2 premières années de traitement par UMATROPE® ont montré que le groupe avec haploinsuffisance du gène *SHOX* traité avait une vitesse de croissance similaire (au cours de la première année) à celle des patientes traitées et présentant un syndrome de Turner (Blum et al. 2007). Le gain de taille entre le début du traitement et la taille finale était similaire entre les deux groupes. Ces données confirment donc que l'efficacité du traitement par Somatropine chez les patients présentant une haploinsuffisance du gène *SHOX* est comparable à celle observée chez les patientes présentant un syndrome de Turner (Blum et al. 2013).

Étant donné que toutes les spécialités de Somatropine contiennent de l'hormone de croissance humaine recombinante comme principe actif, il est logique d'affirmer que les autres Somatropines ayant l'indication « syndrome de Turner », de la même manière qu'UMATROPE®, devraient avoir une efficacité similaire sur la croissance des patients ayant une haploinsuffisance du gène *SHOX*.

Ce traitement par Somatropine a bien montré toute son efficacité et sa sécurité depuis plusieurs années de prescription et reste parfaitement indiqué dans cette pathologie, avec une prescription qui relève désormais de l'expertise de Centres de Références Maladies Rares de la Filière OSCAR labellisés par la DGOS.

La Filière OSCAR et la SFEDP demandent, à ce que les patients atteints d'une haploinsuffisance du gène *SHOX* continuent à bénéficier d'un traitement par Somatropine, et considèrent le caractère équivalent de l'action des différentes somatropines recombinantes. Notre positionnement sur le sujet a pour objectif d'aider les endocrino-pédiatres à mieux traiter leurs patients, pour lesquels cette prise en charge thérapeutique, reconnue depuis plusieurs années, est absolument nécessaire.

Nous vous remercions pour cette lecture attentive face à notre positionnement, afin de garantir une véritable chance pour ces patients et d'assurer une continuité dans une prise en charge thérapeutique qui est validée et reconnue efficace depuis plusieurs années.

Nous restons à votre disposition pour en discuter.

**Filière de Santé Maladies Rares
OSCAR**

Pr Agnès LINGLART
Animatrice médicale
Pr Valérie CORMIER DAIRE
Coordinatrice du Centre de Référence
Maladies Osseuses Constitutionnelles
Pr Thomas EDOUARD
Responsable du groupe de travail
"Médicaments"

**Société Française d'Endocrinologie
et Diabétologie Pédiatrique**

Pr Sylvie ROSSIGNOL
Présidente
Dr Cyril AMOUROUX
Secrétaire
Pr Irène NETCHINE
Présidente du Conseil scientifique

Société Française de Pédiatrie

Pr Agnès LINGLART
Présidente

Références :

- Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):219-228. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1409>
- Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. SOMATROPINE treatment to final height t produces similar heightt gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1383-E1392. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1222>
- Child CJ, Rappold GA, Blum WF. Short Stature Homeobox-containing (SHOX) gene deficiency: Genetics and growth response to growth hormone treatment in comparison with Turner syndrome. Springer Science; 2012.
- Ellison JW, Wardak Z, Young MF, et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1341-1347. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.8.1341>
- Fukami M. Ovarian dysfunction in women with Turner syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1160258. Published March 23, 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160258>
- Gravholt CH. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002;2(6):401-413. <https://doi.org/10.2165/00129784-200202060-00005>
- Haverkamp F, Wölfle J, Zerres K, et al. Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4578-4582. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6200>
- Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995;95(6):607-629. <https://doi.org/10.1007/BF00209476>
- Quigley CA. Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):131-186. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.11.006>
- Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54-63. <https://doi.org/10.1038/ng0597-54>