

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acétate de macimoréline

GHRYVELIN 60 mg,

granulés pour suspension buvable en sachet

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Diagnostic du déficit en hormone de croissance
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GHRYVELIN est indiqué dans le diagnostic du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes. »

Place dans la stratégie diagnostique	Compte tenu de ses avantages en termes d'administration en prise unique par voie orale et de contraintes allégées post administration pour le patient (en termes de nombre de prélèvements sanguins nécessaires, de surveillance, de tolérance), mais dans la mesure où les données cliniques disponibles ne permettent pas de le privilégier par rapport au test de tolérance à l'insuline (ITT, test de référence), GHRYVELIN (macimoréline acétate) est une option diagnostique du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes, au même titre que l'ITT.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration de l'équivalence de GHRYVELIN (macimoréline acétate) par rapport au test de référence ITT dans le diagnostic du GHD de l'adulte, dans l'étude AEZS-130-052 ayant randomisé 157 patients susceptibles d'être atteints de GHD ou témoins sains. Dans cette étude, le test de stimulation à la macimoréline n'a pas montré une concordance suffisante. La performance du test à la macimoréline n'a pu être jugée acceptable car la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % était < 70 % pour l'un des 2 co-critères de jugement principaux, à savoir le pourcentage de concordance positive, - du fait que la validité de GHRYVELIN (macimoréline acétate) n'a pas été démontrée dans l'étude AEZS-130-047 portant sur 80 patients atteints de

	<p>GHD ou témoins. En effet, la limite inférieure de l'IC à 99 % de l'ASC de la courbe ROC, obtenue par bootstrapping des données de 10 000 échantillons, de 83,5 % n'était pas conforme au critère actuel de ≥ 85 % pour ce paramètre. Cette étude était de qualité méthodologique limitée du fait notamment de nombreux amendements et analyses post-hoc,</p> <ul style="list-style-type: none"> - du profil de tolérance de GHRYVELIN (macimoréline acétate) marqué par une dysgueusie, de la fatigue et des nausées, favorable par rapport au comparateur ITT dans l'étude AEZS-130-052. Toutefois, GHRYVELIN (macimoréline acétate) provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé (QTc) dont le mécanisme est inconnu, - de l'absence de Gold standard dans le diagnostic du GHD de l'adulte, <p>la Commission considère que GHRYVELIN (macimoréline acétate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au test de tolérance à l'insuline (ITT).</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible est estimée à environ 950 patients par an.</p>
<p>Demande de données Recommandations particulières</p>	<p>Sans objet</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Étude non comparative (AEZS-130-047)	8
3.2.2 Étude comparative versus ITT (AEZS-130-052)	11
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Étude non comparative (AEZS-130-047)	15
3.3.2 Étude comparative versus ITT (AEZS-130-052)	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (ATC) Présentation concernée*	macimoréline acétate (V04CD06) GHRYVELIN 60 mg, granulés pour suspension buvable en sachet – 1 sachet polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium papier de 1,817 mg (CIP : 340 095 508 64 20)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	CONSILIENT HEALTH LIMITED
Indication concernée par l'évaluation	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GHRYVELIN est indiqué dans le diagnostic du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/01/2019 GHRYVELIN (macimoréline acétate) fait l'objet d'un plan de surveillance renforcée Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose unique de suspension reconstituée recommandée est de 500 µg de macimoréline par kg de poids corporel. La libération de l'hormone de croissance doit être évaluée grâce au prélèvement de trois échantillons de sang 45, 60 et 90 minutes après l'administration du médicament. » (Pour plus de précision, se référer au RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent diagnostique, test de la fonction hypophysaire.
Mécanisme d'action	GHRYVELIN (macimoréline acétate) est un agoniste des récepteurs de la ghrelïne ayant une activité sécrétagogue de l'hormone de croissance (GHS).
Information au niveau international*	GHRYVELIN (macimoréline acétate) a l'AMM aux USA dans cette indication. En Europe, GHRYVELIN (macimoréline acétate) est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM. Des demandes de prise en charge sont en cours d'instruction en Espagne et en Italie.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 15 février 2023. – Date d'adoption : 22 février 2023. – Date d'audition du laboratoire : 5 avril 2023. Contribution de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hormone de croissance humaine (Growth Hormone : GH), ou somatotropine, est une substance produite jour et nuit par l'antéhypophyse et libérée dans la circulation sanguine. Elle joue un rôle important dans le métabolisme et favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité des os, participe à la sensation de bien-être.

Le déficit en hormone de croissance (GHD) chez l'adulte est une maladie rare, résultant d'une variété de causes incluant un déficit de l'enfant qui se prolonge à l'âge adulte, des lésions structurales, des anomalies génétiques, un traumatisme, des maladies infiltratives, une chirurgie ou une irradiation de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus.

Les recommandations du consensus pour le diagnostic et le traitement du GHD publiées par la Growth Hormones Research Society (GRS) en 2007 indiquent que les tests de stimulation de l'hormone de croissance (GHST) sont nécessaires pour confirmer un diagnostic précis en vue de l'instauration d'un traitement substitutif chez certains patients suspectés d'avoir un GHD^{1,2}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le GHD est une affection débilante à long terme qui entraîne une diminution de la taille. Les symptômes cliniques et/ou biologiques sont variables, un déficit documenté en hormone de croissance chez l'adulte conduit à des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle, une obésité centrale, une diminution de la densité osseuse et de la force musculaire.

L'hormone de croissance antagonise l'action de l'insuline, le déficit en hormone de croissance de l'adulte peut également être associé à une hyperglycémie et un diabète, potentiellement aggravés par l'obésité centrale généralement présente. La fonction ventriculaire gauche et la capacité d'exercice sont réduites. Une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires avec une mortalité accrue est observée chez les patients ayant un GHD non pris en charge³. La densité minérale osseuse et le renouvellement osseux sont diminués, entraînant une ostéopénie, une fragilité squelettique et une insensibilité modérée aux hormones parathyroïdiennes, entraînant un risque accru de fracture squelettique.⁴

Le GHD de l'adulte entraîne une morbidité (syndrome métabolique, ostéoporose, fonte musculaire et altération de la qualité de vie) et une mortalité accrue.

Un retentissement sur les activités professionnelles, domestiques et les interactions sociales engendré par ces symptômes est possible, avec un impact sur la qualité de vie des patients.

¹ Ho KK Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007; 157:695- 700.

² Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1587-1609

³Jørgensen JOL, Johannsson G, Barkan A. Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement? European Journal of Endocrinology. 1 janv 2022; 186 (1):D1-15.

⁴ Carroll PV, hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab. 1998

Épidémiologie

Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients⁵. Un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations du consensus pour le diagnostic et le traitement du déficit en hormone de croissance (GHD) publiées par la Growth Hormones Research Society (GRS) en 2007¹ indiquent que les tests de stimulation de l'hormone de croissance (GHST) sont nécessaires pour confirmer un diagnostic en vue de l'instauration d'un traitement substitutif chez les patients identifiés comme ayant un GHD.

En cas de signes évocateurs, les patients considérés comme à risque d'avoir un GHD de l'adulte sont⁷ :

- les personnes qui présentent des signes et des symptômes de maladie hypothalamo-hypophysaire (causes endocriniennes, structurelles et / ou génétiques),
- les personnes qui ont reçu une irradiation crânienne ou ont subi une intervention chirurgicale dans le cadre d'un traitement tumoral,
- les personnes avec une lésion cérébrale traumatique (TCC) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne,
- les personnes avec des antécédents de GHD durant l'enfance, traité ou non, et qui doivent être obligatoirement retestées après la période de croissance, à l'exception des patients avec une anomalie génétique identifiée ou ceux avec insuffisance hypophysaire multiple et taux bas en IGF-I,
- les personnes atteintes de déficits hormonaux hypophysaires multiples (MPHD) avec déficience ≥ 3 hormones.

Les GHST sont des tests utilisant des agents pharmacologiques stimulant la sécrétion hypophysaire de GH. Le diagnostic de GHD est établi lorsque la valeur du pic du taux de GH induit par le GHST est inférieure la valeur seuil prédéfinie. Il s'agit de tests dynamiques car le taux de GH est pulsatile et sa demi-vie est brève, aussi une mesure unique ne peut être interprétée.

Les tests pour établir le diagnostic de GHD chez l'adulte sont ^{1, 8, 10}

- le test de tolérance à l'insuline (ITT) qui est le test de stimulation de référence. Il est réalisé en administrant hors AMM, de l'insuline à action rapide ou ultra-rapide afin d'induire une hypoglycémie et observer la sécrétion de GH résultante. L'injection d'insuline est suivie de 8 prises de sang réalisées à 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 minutes. Le diagnostic de GHD de l'adulte est posé si le pic du taux de GH est inférieur à la **valeur seuil prédéfinie fixée à 3,0 µg/l** selon les recommandations de la GRS.
- le test de stimulation à la GHRH-arginine est un test alternatif utilisé notamment en cas de contre-indication à l'ITT. Selon les recommandations de la GRS, la valeur seuil du pic du taux de GH est dépendante de l'indice de masse corporelle (IMC) est fixé à : GH <11 µg/l si IMC <

⁵ Sassolas G, Chazot F, Jaquet P, Bachelot I, Chanson P, Rudelli C, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *European Journal of Endocrinology*. 1999;595-600.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : OMNITROPE. Avis du 3 janvier 2007

⁷ Yuen KC, Chong LE, Rhoads SA. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives: MDText.com, Inc.; 2013 2013/02/28

⁸ Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 27 juin 2019;380(26):2551-62.

25kg/m², GH < 8 µg/l si IMC = 25–30 kg/m² et GH < 4 µg/l si IMC > 30kg/m². L'injection de GHRH-arginine est suivie de 6 prises de sang réalisées à 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes. Il est à noter que le laboratoire commercialisant le STIMU GH 50 microgrammes (acétate de somatoréline) permettant de réaliser le test de stimulation à la GHRH-arginine (hors AMM) a annoncé l'arrêt de sa commercialisation en France⁹.

- le test de stimulation au glucagon est un autre test alternatif, utilisé en cas de contre-indication à l'ITT et de non-disponibilité du test de stimulation à la GHRH- arginine. Le diagnostic de GHD de l'adulte est posé si le pic du taux de GH est inférieur à la valeur seuil prédéfinie fixée à 3,0 µg/l selon les recommandations de la GRS. L'injection de glucagon est suivie de 6 prises de sang réalisées à 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes.

Ces différents tests présentent des limites¹⁰, et il existe notamment une importante variabilité intra-individuelle dans les réponses à ces tests. Aucun *Gold standard* unique n'existe. L'ITT peut être contre-indiquée chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles épileptiques, et chez les personnes âgées¹. Ces différents tests dynamiques nécessitent une surveillance médicale dans les 3 à 4 heures suivant leur réalisation afin de lire le résultat du test et de garantir le rétablissement du patient. Le test de stimulation à la GHRH-arginine qui est un test combiné stimulant à la fois l'hypothalamus et l'hypophyse, peut être à l'origine de faux-négatifs car un diagnostic de GHD dû à une maladie hypothalamique peut être manqué.

Aucun de ces médicaments ne dispose d'une AMM en tant que test de diagnostic du déficit en GHD chez les adultes.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical pour le diagnostic du déficit en hormone de croissance (GHD) chez l'adulte est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles listées ci-dessus, recommandées et utilisées hors AMM.

Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de tests diagnostiques efficaces, bien tolérés, reproductibles, épargnant les ressources hospitalières et minimisant les contraintes pour le patient, pour le diagnostic de déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de GHRYVELIN (macimoreline acétate [MAC]) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients adultes.

Une étude de phase III (AEZS-130-047 ; n° NCT00448747)¹¹, non comparative, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 52 patients souffrant de GHD et des volontaires sains appariés. L'objectif principal

⁹ Alerte : arrêt de la commercialisation de la CRH et la GHRH. <https://www.sfendocrino.org/alerte-arret-de-la-commercialisation-de-la-crh-et-la-ghrh/>

¹⁰ Yuen KC, Chong LE, Rhoads SA. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives: MDText.com, Inc.; 2013 2013/02/28

¹¹ Garcia JM, Swerdloff R, Wang C, et al. Macimorelin (AEZS-130)-Stimulated Growth Hormone (GH) Test: Validation of a Novel Oral Stimulation Test for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(6):2422-2429.

était d'évaluer les performances diagnostiques de la macimoreline acétate basée sur l'aire sous la courbe ROC (ASC). Les objectifs secondaires étaient de définir un seuil et d'évaluer la tolérance.

Une étude de phase III (AEZS-130-052 ; n° NCT02558829)¹², comparative versus ITT, randomisée, en ouvert, multicentrique, croisée en deux groupes, avec un suivi pour la tolérance jusqu'à 48 semaines, réalisée chez 157 patients répartis selon leur risque d'être atteints de GHD. L'objectif de l'étude était de valider l'utilisation d'un test oral à dose unique de macimoreline acétate pour le diagnostic du déficit en hormone de croissance versus le test de tolérance à l'insuline comme comparateur. Les objectifs secondaires étaient de caractériser la tolérance de la macimoreline acétate et de mesurer la reproductibilité du test.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude non comparative (AEZS-130-047)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude non comparative, randomisée, ouverte, multicentrique dont l'objectif initial était de démontrer l'efficacité diagnostique et la tolérance de GHRYVELIN (macimoreline acétate) comme alternative au test L-ARG + GHRH basée sur l'aire sous la courbe (ASC) ROC chez 52 patients adultes, répartis en 2 groupes :

- patients atteints de GHD confirmé (groupe 1),
- témoins (groupe 2).

L'objectif a été modifié en cours d'essai pour évaluer l'intérêt diagnostique et la tolérance de Ghryvelin comme alternative au test d'intolérance à l'insuline.

Les patients des groupes 1 (avec GHD confirmé) et 2 (témoins) ont été appariés sur le sexe, l'âge (± 5 ans), l'IMC C (± 2 kg/m²) et le statut oestrogénique (pour les femmes uniquement).

Initialement, l'étude avait pour objectif de comparer l'utilisation de la macimoreline (« macimoreline GHST ») versus le test de L-ARG + GHRH. A la suite du retrait de commercialisation du GHST L-ARG + GHRH, les sujets inclus après l'amendement numéro 3 n'ont reçu que de la macimoreline.

Par conséquent, les aspects comparatif, randomisé et croisé du schéma de l'étude n'ont pas été appliqués (amendement 3 et 4).

Le diagnostic des patients adultes atteints de GHD devait initialement avoir été confirmé par la réalisation du GHST L-ARG + GHRH (seuil $\leq 4,1$ µg/L). Pour les patients inclus après l'amendement numéro 3, la L-ARG + GHRH n'étant plus disponible, la réalisation des tests suivants pour confirmer le GHD a été autorisée (amendement 5) :

- L-ARG + GHRH (4,1 µg/L)
- Test de tolérance à l'insuline (ITT) (5,0 µg/L)
- Glucagon (3,0 µg/L)
- Arginine (0,4 µg/L)

Pour tous les patients, le GHD pouvait être confirmé par la présence de déficits hormonaux hypophysaires multiples (MPHD) avec des déficiences ≥ 3 hormones (y compris la TSH, l'ACTH, la

¹² Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(8):3083-3093.

GnRH et / ou l'AVP). Les patients sélectionnés pour l'étude sur la base des critères MPHD devaient également avoir eu un taux de IGF-1 inférieur à la limite inférieure de la normale pour l'IGF-1 ajustée selon l'âge et le sexe.

Traitements reçus

L'étude a été initialement conçue comme une étude comparative avec un cross-over. Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) et devaient recevoir, dans un ordre aléatoire et à jeun, avec au moins une semaine d'intervalle :

- Le test diagnostique évalué : macimoreline 0,5 mg/kg en solution de 0,5 mg/ml (puis 0,35 mg/ml après amendement), par voie orale, en administration unique à jeun (posologie AMM).
- Le test L-ARG + GHRH : GHRH (Geref Diagnostic, Serono) bolus intraveineux (IV) de 1 ng/kg + perfusion IV L-ARG (Ar-Gine®, Pfizer) de 30 g pendant 30 minutes.

Les prélèvements ont été effectués entre 45 et 75 minutes après administration de macimoreline.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le niveau de concentration en GH après traitement. L'efficacité diagnostique du test à base de macimoreline était établie si la limite inférieure de l'IC à 99% de l'ASC de la courbe ROC (*Receiver Operating Curve*) était supérieur à 0,85 dans la population mITT. Une approche *bootstrap* a été utilisée, consistant à tirer 10 000 échantillons indépendants répétés (avec remplacement) à partir de l'ensemble de données originales, puis à estimer l'ASC de l'analyse ROC pour chaque échantillon (recommandation FDA). La population mITT correspondait aux patients inclus ayant reçu la macimoreline avec au moins une mesure de GH entre 45 et 75 min après administration.

La population per protocole (PP) correspondait aux patients sans déviation majeure au protocole inclus ayant reçu la macimoreline avec au moins une mesure de GH entre 45 et 75 min après administration.

Critères de jugement secondaires

Les autres analyses n'ont pas été adaptées à une gestion de la multiplicité des analyses afin de maintenir le risque alpha. Notamment, les analyses planifiées a priori de calcul de la spécificité (Sp) et de la sensibilité (Se) au seuil pré-spécifié de 8,5 ng/ml de GH, et de concordance chez les patients évalués en aveugle par un CRI, sont exploratoires au seuil alpha fixé à 0,05.

Les critères de jugement secondaires étaient le pic d'IGF-1, le pourcentage de patients bien classés avec un pic au-delà de 8.5 ng/mL.

Population de l'étude

Il est à noter que 20 patients (10 dans le groupe avec GHD confirmé et 10 dans le groupe témoin) ont été inclus après l'amendement n°3.

Un total de 53 patients atteints de GHD et 48 contrôles appariés ont été inclus dans l'étude, 52 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement évalué (population ITTm) avec 79,2% de patients atteints de GHD et 20,8% des contrôles appariés qui ont reçu les deux GHST. Parmi les 52 patients atteints de GHD, 46 ont eu un témoin apparié sur les 3 critères prédéfinis et 2 n'ont pas pu être appariés sur l'IMC.

Dans le groupe de patients avec un GHD confirmé, la majorité des patients inclus était des hommes (58,5 %), l'âge médian était de 49 ans et l'IMC médian était de 31,3 kg/m².

Dans le groupe contrôle, la majorité des témoins inclus étaient des hommes (62,5 %), l'âge médian était de 53,5 ans et l'IMC médian était de 31,7 kg/m².

La cause la plus fréquente du GHD était un adénome hypophysaire (64,1%).

85% des patients avaient une insuffisance thyroïdienne et 83% une insuffisance gonadique en plus du déficit en hormone de croissance.

2 patients du groupe de patients avec un GHD confirmé n'avaient pas eu de confirmation du diagnostic de GHD (déviations majeures au protocole).

96% des patients avec un GHD et 71% des témoins recevaient un traitement substitutif (lévothyroxine, prednisone, testostérone, etc.) pendant l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le GHST comparateur utilisé (Geref ; GHRH) ayant été retiré du marché, le cross-over n'a pas été réalisé pour l'ensemble des patients.

La concentration maximale moyenne d'hormone de croissance chez les patients atteints de GHD dans l'ensemble d'analyse mITT après l'administration de macimoreline était de 2,70 ng/ml (écart-type : 0,55 ng/ml) et de 17,71 ng/ml (écart-type : 10,5 ng/ml) chez les témoins appariés.

La limite inférieure de l'IC à 99 % en unilatéral de 0,835 dans l'ensemble de l'analyse mITT ne répondait pas au critère d'ASC ROC préétabli.

La concentration maximale moyenne d'hormone de croissance chez les patients atteints de GHD après l'administration de macimoreline était de 2,36 ng /ml (écart-type : 5,69 ng/ml), la limite inférieure de l'IC à 99 % à 1 côté était de 0,850 dans l'analyse PP.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Les figures suivantes décrivent la courbe ROC du pic de GH en réponse à la macimoreline pour les populations mITT et PPS, respectivement. L'analyse de la courbe ROC et le calcul d'indice de Youden ($Y = Se + Sp - 1$) qui vise à optimiser la sensibilité et la spécificité a conduit au choix du seuil de 2,7 ng/ml pour les deux populations d'analyse. La sensibilité était alors de 81 % dans la population mITT et de 82 % dans la population PP et la spécificité de 92 % dans les deux populations.

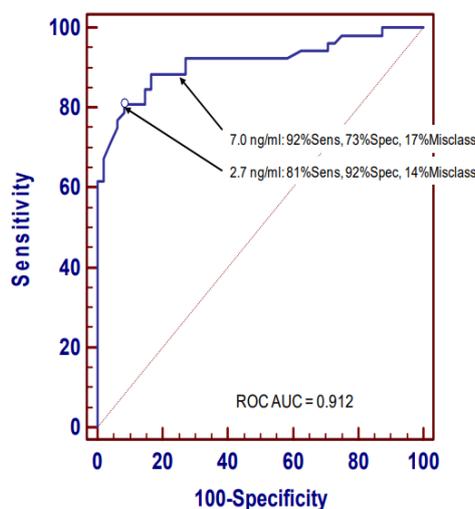


Figure 1 : Courbe ROC de l'analyse du Pic de concentration en GH en réponse à la macimoreline (population PPS)

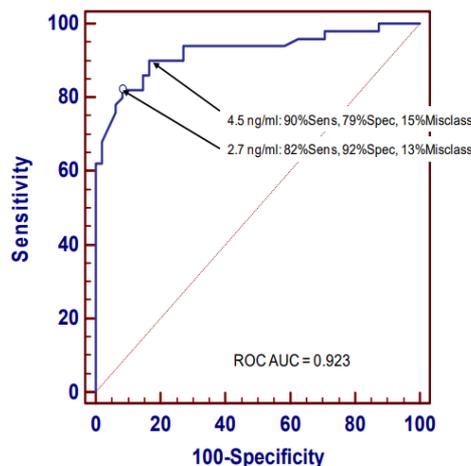


Figure 2 : Courbe ROC de l'analyse du Pic de concentration en GH en réponse à la macimoreline (population mITT)

Ces résultats ont été utilisés pour définir le seuil utilisé dans l'étude suivante.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude AEZS-130-047.

3.2.2 Étude comparative versus ITT (AEZS-130-052)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, ouverte¹³, multicentrique dont l'objectif était de valider l'utilisation d'une dose unique de GHRYVELIN (macimoreline acétate) par voie orale par rapport au test de référence de tolérance à l'insuline (ITT) pour le diagnostic du GHD chez 157 adultes répartis en 3 groupes :

- à haut risque de GHD (groupe A),
- à risque modéré de GHD (groupe B),
- à faible risque de GHD (groupe C),

Un groupe témoin (groupe D) de sujets sains a été apparié sur le sexe, l'âge (± 5 ans), l'IMC (± 2 kg/m²) et le statut oestrogénique (pour les femmes uniquement) aux patients du groupe A.

La durée de la phase randomisée a été de 11 mois avec un suivi pour la tolérance jusqu'à 48 semaines.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

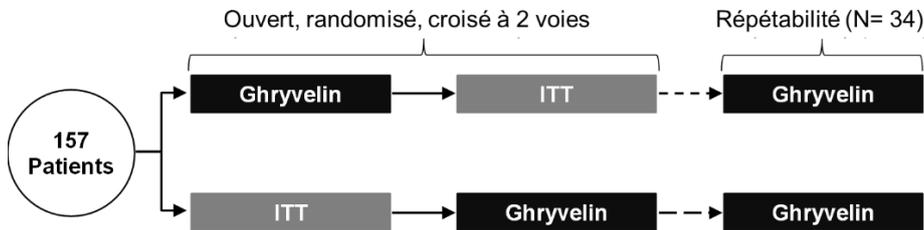
- Groupe MAC : 0.5 mg/kg, par voie orale en administration unique (posologie AMM)
- Groupe ITT : 0.1 UI/kg, par voie intraveineuse en administration unique (hors AMM)

Critères de stratification de la randomisation : l'ordre séquentiel des GHST pour les sujets suspectés de AGHD a été déterminé par randomisation stratifiée ; les sujets témoins sains (groupe D) ont été testés

¹³ Les concentrations sériques de GH pour un sujet donné n'ont été communiquées aux évaluateurs qu'après que la pertinence de la performance du test a été jugée par un Comité de révision des données (CRD).

dans le même ordre que les sujets du groupe A appariés. Les deux GHST ont été réalisées à un intervalle de 7 jours à 1 mois. Un test GHST GHRYVELIN (macimoréline acétate) supplémentaire (test 3) a été réalisé chez un sous-groupe de patients des groupes A, B et C dans les 8 à 28 jours suivant le second test GHST de l'étude principale, afin de fournir des informations sur la répétabilité du test GHST GHRYVELIN (macimoréline acétate).

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :



Critères de jugements avec gestion du risque α

Dans la population ITTm (limitée aux seuls patients/sujets pour lesquels les deux GHST du cross-over étaient évaluables ou effectués (population ITTm)) une analyse hiérarchisée des critères de jugement était pré spécifiée :

1. Pic de concentration en GH parmi tous les échantillons post dose (après le prélèvement à la baseline).
2. Pic de concentration en GH parmi les échantillons prélevés 60 et 45 minutes après la dose ;
3. Taux de GH à 60 minutes après la dose ;
4. Taux de GH à 45 minutes après la dose.

Etape 1 : Les co-critères d'évaluation principaux évalués par un CRI ont été les proportions de concordance positive et négative du test GHRYVELIN (macimoréline acétate) en comparaison au test de tolérance à l'insuline

La performance du test GHRYVELIN (macimoréline acétate) était jugée acceptable si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour ces critères principaux d'efficacité était ≥ 75 % pour le « taux de concordance négative » et ≥ 70 % pour le « taux de concordance positive ».

Les seuils définis a priori pour les taux de GH stimulée étaient les suivants :

- groupe MAC : GH : 2,8 ng/ml
- groupe ITT : GH : 5,1 ng/ml

Un pic de concentration en GH inférieur à la valeur seuil a été considéré comme « test positif », et une valeur supérieure à la valeur seuil comme « test négatif ».

L'évaluation des critères de jugements principaux a nécessité le prélèvement des taux sériques de GH :

- avant l'administration puis à 30, 45, 60 et 90 minutes après administration orale de macimoréline,
- avant l'administration puis à 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après injection d'insuline.

Critère de jugements sans gestion du risque α

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les analyses pré-spécifiées au protocole telles que le calcul de la sensibilité¹⁴ et de la spécificité¹⁵ du test à la macimoreline et de l'ITT, le taux de concordance globale entre le test à la macimoreline et l'ITT, l'évaluation de la répétabilité du test à la macimoreline et le questionnaire sur l'acceptation du test sont considérés comme exploratoires. Leurs résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

Analyse post-hoc

A la demande de l'EMA, une analyse exploratoire sur la performance de GHRYVELIN (macimoreline acétate) pour le seuil prédéfini de 2,8 ng/ml, comparée à l'ITT au seuil de 3,0 ng/ml (tel que recommandé par le consensus européen pour le diagnostic et le traitement des adultes ayant un déficit en GH)¹⁶ a été réalisée (population ITT).

Population de l'étude

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 65 ans avec un IMC < 40,0 kg/m² et une suspicion de GHD, sur la base de l'un des éléments suivants :

- Maladie hypothalamique ou hypophysaire structurelle
- Chirurgie ou irradiation dans les zones hypothalamiques/hypophysaires
- Traumatisme crânien à l'âge adulte
- Preuve d'autres déficiences hormonales hypophysaires.
- GHD idiopathique de l'enfance (sans lésion ou blessure hypothalamique ou hypophysaire connue).

Un total de 166 patients a été inclus, dont 157 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance) avec 42 (26,8) dans le groupe A, 42 (26,8) dans le groupe B, 44 (28,0) dans le groupe C et 29 (18,4) dans le groupe D. La majorité des patients inclus était des hommes (52,9 %), l'âge médian était de 41 ans, le poids médian était de 82 kg et l'IMC médian était de 27,5 kg/m².

Un total de 140 patients (94%) pour lesquels les deux GHST du cross-over étaient évaluables ou effectués (population ITTm) ont constitué la population analysable en termes d'efficacité avec 38 (27,1) dans le groupe A, 37 (26,4) dans le groupe B, 40 (28,6) dans le groupe C et 25 (17,9) dans le groupe D. Parmi eux, 98 (70 %) sujets avaient un IMC < 30 kg/m², 27 (19 %) avaient un IMC de 30,0-34,9 kg/m², et 15 (11 %) avaient un IMC de 35,0-40,0 kg/m². Aucun individu du groupe D n'avait un IMC compris entre 35,0 et 40,0 kg/m².

Description de la population d'analyse ITTm :

Performance du test ITT :

- pour 27 des 157 patients (17 %), la première réalisation de l'ITT n'a pas fourni de résultat évaluable,
- pour 17 de ces 27 patients (63 %), le GHST ITT a été répété ;

¹⁴ La capacité d'un test à identifier correctement les patients atteints d'une maladie.

¹⁵ La capacité d'un test à identifier correctement les personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie.

¹⁶ Ho KKY, _ . Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. European Journal of Endocrinology. 2007;157(6):695-70

- pour 13 de ces 17 patients (76 %), le second GHST ITT a été évaluable ;
- ainsi, 14 sur 27 (52 %) patients ayant eu un premier ITT non évaluable n'ont finalement pas été inclus dans la population d'analyse ITTm.
- 143 patients ont eu un ITT évaluable, parmi lesquels 3 patients sont sortis de l'étude avant d'avoir effectué leur test GHRYVELIN (macimoréline acétate) ainsi 140 patients ont pu être inclus dans l'ITTm.

Performance du test GHRYVELIN (macimoréline acétate) :

- Pour 1 des 154 patients (0,65 %), la première réalisation du GHST macimoréline n'a pas été évaluable, le test a été répété et le second GHST a été évaluable.
- Lors de la partie extension de l'étude, pour l'analyse de la répétabilité, les 34 tests macimoréline étaient évaluables dès la première exécution.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Étape 1 selon la procédure de test hiérarchique : pic de concentration en GH parmi tous les échantillons après l'administration des produits de l'étude.

Pour une valeur seuil de 5,1 ng/ml pour le GHST ITT sur 140 patients (population ITTm) :

- 74 patients ont été classés comme déficitaires en GH,
- 66 patients ont été classés comme non déficitaires en GH.

Pour une valeur seuil de 2,8 ng/ml pour le GHST MAC sur 140 patients (population ITTm) :

- 59 patients ont été classés comme déficitaires en GH,
- 81 patients ont été classés comme non déficitaires en GH.

Tableau 1 : Résultats de l'étude pour le critère d'évaluation primaire de l'étape 1 - Pic de concentration en GH

Résultats pour le GHST MAC : Étape 1 - Pic de concentration de GH parmi tous les échantillons post dose	Résultats ITT				Total	
	Positif		Négatif		N	%
	N	%	N	%		
Positive	55	39,3	4	2,9	59	42,1
Négative	19	13,6	62	44,3	81	57,9
Total	74	52,9	66	47,1	140	100

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; ITT, test de tolérance à l'insuline ; MAC, macimoréline (GHRYVELIN)

Sur la base des évaluations (tests positifs/ tests négatifs) pour les deux GHST (population ITTm) :

- la proportion de concordance négative a été de 93,9 % avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % [85,2 ; 98,3]. La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la concordance négative de 85,2 % était conforme au critère pré-spécifié de ≥ 75 % pour ce paramètre.
- la proportion de concordance positive a été de 74,3 % avec pour IC à 95 % [62,8 ; 83,8]. La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la concordance positive de 62,84 % n'était pas conforme au critère pré-spécifié de ≥ 70 % pour ce paramètre.

L'un des deux co-critères primaires n'a pas été atteint. Le test de stimulation à la macimoréline n'a pas montré une concordance suffisante. La performance du GHST MAC n'a pu être jugée acceptable car la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % était < 70 % pour l'un des 2 co-critères de jugement principaux, à savoir le pourcentage de concordance positive.

Le critère de jugement principal basé sur le seuil limite prédéfini pour GHRYVELIN (macimoréline acétate) n'a pas été atteint, par conséquent les résultats des étapes suivantes de la procédure de tests hiérarchisés ne sont pas décrits.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude AEZS-130-052.

Analyse post-hoc

Sur la base des évaluations (tests positifs/ tests négatifs) pour les deux GHST avec une valeur seuil de 3,0 ng/ml pour le GHST ITT et de 2,8 ng/ml pour le GHST MAC (population ITTm) :

- la proportion de concordance négative a été de 94,7 % avec pour limite inférieure de l'IC à 95 % [87,0],
- la proportion de concordance positive a été de 85,7 % avec pour limite inférieure de l'IC à 95 % [74,6].

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Étude non comparative (AEZS-130-047)

Les événements indésirables survenus sous traitement (EIAT) ont concerné 36,5% des 52 patients après l'administration de GHRYVELIN (macimoréline acétate) versus 20,8% des 48 patients du groupe témoins.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 3\%$) ont été :

- dans le groupe MAC : des dysgueusies (12,0%) et diarrhées (3,8%).
- dans le groupe témoin : des dysgueusies (4,2%) et diarrhées (4,2%).

Les EIG rapportés sont au nombre de 2 (intervalle QT prolongé et anomalies de l'onde T), et ont concerné 1 patient parmi les 48 patients atteints de GHD et ont été considérés comme liés au GHST GHRYVELIN (macimoréline acétate).

Aucun décès n'a été rapporté.

3.3.2 Étude comparative versus ITT (AEZS-130-052)

La population tolérance (SAF) comprenait 157 patients, dont 154 patients ont reçu une administration de macimoréline (MAC) et d'insuline (ITT) et 3 patients n'ont reçu que de l'insuline (ITT).

Les événements indésirables survenus sous traitement (EIAT) dans la population ITT ont concerné :

- 25,3% des 154 patients du groupe MAC (77 EI)
- 96,2% des 157 patients du groupe ITT (151 EI)

Tableau 2 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 2\%$ des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 21 mai 2021 - étude AEZS-130-052 - population de tolérance

Événements indésirables System Organ Class (*Preferred Term)	MAC N=154 n(%)	ITT N=157 N(%)
Troubles psychiatriques	0 (0,0%)	28 (17,8%)
Trouble du système nerveux	13 (8,4%)	110 (70,1%)
Troubles ophtalmiques	0 (0,0%)	14 (8,9%)
Troubles cardiaques	2 (1,3%)	30 (19,1%)
Troubles vasculaires	0 (0,0%)	15 (9,6%)
Troubles gastro-intestinaux	7 (4,5%)	31 (19,7%)
Trouble musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	0 (0,0%)	4 (2,5%)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	9 (5,8%)	108 (68,8%)
Investigations	0 (0,0%)	11 (7,0%)
Total	39 (14,3%)	151 (94,9%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 3\%$) dans au moins un des deux groupes étaient du type :

- dans le groupe MAC : dysgueusies (4,5%), fatigue (3,2%), maux de tête (2,6%) et nausées (2,6%)
- dans le groupe ITT : confusion (3,8%), nervosité (3,8%), retard psychomoteur (3,8%) et diarrhées (4,2%).

Les EI de grade ≥ 3 survenus sous traitement ont concerné :

- 0,6% des 154 patients du groupe MAC (1 EI)
- 7,0% des 157 patients du groupe ITT (25 EI)

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 3\%$) dans le groupe ITT ont été : somnolence (3,2%), hyperhidrose (3,2%) et asthénie (2,5%).

Un EIG a été rapporté dans le groupe MAC (fracture à suite d'une chute), il n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Aucun événement indésirable ayant entraîné un arrêt prématuré de l'étude et aucun décès n'ont été rapportés.

Le résumé des risques du PGR de GHRYVELIN (macimoréline acétate) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sans objet.
Risques importants potentiels	Torsade de pointes Diagnostic faux positif de GHD chez les patients avec un IMC > 40 kg/m ² , in Diagnostic faux positif de GHD chez les patients recevant de façon concomitant un inducteur CYP3A4
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse Sécurité pour l'enfant à naître si test réalisé au cours de la grossesse

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

L'administration orale unique de GHRYVELIN (macimoréline acétate) est suivie de 3 prises de sang réalisées à 30, 45 et 90 minutes. La surveillance peut être réalisée en ambulatoire.

Les alternatives disponibles (insuline, L-Arg-GHRH ou glucagon) nécessitent de 6 à 8 prises de sang réalisées jusqu'à 240 minutes et une surveillance médicale dans les 3 à 4 heures suivant leur réalisation afin de garantir le rétablissement du patient. Cette surveillance implique souvent une hospitalisation de jour.

Les modalités d'administration et de surveillance suite à l'administration du test GHRYVELIN (macimoréline acétate) sont en faveur d'une amélioration des commodités d'emploi et du parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Diagnostic du déficit en hormone de croissance en pédiatrie		
AEZS-130-P02	Étude en ouvert, à dose unique, de 1,0 mg/kg d'acétate de macimoréline comme GHST pour déterminer l'efficacité et la sécurité de Ghryvelin chez les enfants âgés de 2 à < 18 ans chez qui, sur la base de critères axiologiques et cliniques, un GHST est indiqué en raison d'une suspicion de GHD. Le test Ghryvelin sera comparé à un test à la clonidine et à l'arginine.	Septembre 2023

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

L'équivalence de GHRYVELIN (macimoréline acétate) vis-à-vis de l'ITT (GHST de référence) n'a pas été mise en évidence dans l'étude AEZS-130-052 ayant randomisé 157 patients susceptibles d'être atteints de GHD ou témoins sains. En effet, dans la population ITTm totalisant 140 patients ayant reçu les deux GHST :

- La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la concordance négative de 85,20 % était conforme au critère actuel de ≥ 75 % pour ce paramètre.
- La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la concordance positive de 62,84 % n'était pas conforme au critère actuel de ≥ 70 % pour ce paramètre.

La validité de GHRYVELIN (macimoréline acétate) n'a pas été démontrée dans l'étude AEZS-130-047 conduite chez 80 patients atteints de GHD ou témoins dans la population ITTm :

- La limite inférieure de l'IC à 99 % de l'ASC de la courbe ROC, obtenue par *bootstrapping* des données de 10 000 échantillons, de 83,5 % n'était pas conforme au critère actuel de ≥ 85 % pour ce paramètre.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le diagnostic de déficit en hormone de croissance s'avère complexe du fait de la sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance et de sa demi-vie brève,

- Il n'existe pas de test standard validé, toutefois le GHST ITT est le test de référence le plus utilisé sauf contre-indication à l'utilisation de ce test,
- La difficulté à identifier et définir les vrais malades avec pour l'étude AEZS-130-052, une évaluation de la concordance entre tests qui ignore le statut réel de la maladie des sujets alors qu'il existe des méthodes avec classe latente pour ces situations sans *gold standard*,
- Dans l'étude AEZS-130-047, la question du *gold standard* utilisé pour la classification des patients se pose, d'autant qu'il est mentionné que le statut n'a pas pu être vérifié par un comité sur la base des données clinico-biologiques en l'absence d'accès aux données sources. La classification des cas reposait donc sur le résultat d'un unique test de stimulation rapporté par l'investigateur.
- Une description imparfaite de la sélection des témoins, ce qui est préjudiciable à l'interprétation de la spécificité du test analysé, et peut avoir introduit un biais (notamment dans l'étude AEZS-130-047) en ignorant leur IMC,
- Les mesures de concordance et de reproductibilité sont des mesures observées, ignorant les possibilités d'accords « par hasard » qui auraient pu être prises en compte par l'utilisation d'un kappa,
- Une absence de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses pour les tests inférentiels des critères de jugement secondaires rendant leurs résultats exploratoires et non exploitables,
- Le caractère post-hoc de l'analyse prenant pour valeur seuil de concentration de GH de 3,0 ng/ml pour le GHST ITT conformément aux recommandations du consensus européen pour le diagnostic et le traitement des adultes présentant un déficit en GH¹⁷, conférant un caractère exploratoire aux résultats de cette analyse,
- La présence de 2 mauvais classements (absence de confirmation de GHD) dans l'étude AEZS-130-052 pouvant être l'origine de résultats discordants entre les populations d'analyse ITTm et PP du fait notamment d'effectifs réduits.
- La concordance positive avec l'ITT est faible, avec 25% des sujets avec test d'intolérance à l'insuline positif non détectés par le test GHRYVELIN (macimoréline acétate), ce qui est élevé pour un test diagnostique visant à son remplacement.
- Le profil de tolérance de GHRYVELIN (macimoréline acétate) apparaît favorable. Toutefois la macimoréline provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé (QTc) dont le mécanisme est inconnu.

Ces nombreuses limites méthodologiques rendent l'interprétation des résultats difficiles.

Compte tenu des données d'efficacité en termes de performance diagnostique, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats observés, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de GHRYVELIN (macimoréline acétate) sur la morbi-mortalité, un impact supplémentaire est attendu sur le parcours de soins et sur la qualité de vie.

¹⁷ Ho KKY, _ . Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(6):695-700

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu de ses avantages en termes d'administration en prise unique par voie orale et de contraintes allégées post administration pour le patient (en termes de nombre de prélèvements sanguins nécessaires, de surveillance, de tolérance), mais dans la mesure où les données cliniques disponibles ne permettent pas de le privilégier par rapport au test de tolérance à l'insuline (ITT, test de référence), GHRYVELIN (macimoréline acétate) est une option diagnostique du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes, au même titre que l'ITT.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

→ Les comparateurs cliniquement pertinents de GHRYVELIN (macimoréline acétate) sont les tests diagnostiques cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le déficit en hormone de croissance de l'adulte, documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope, est une maladie d'origine variée, rare, grave, avec une morbidité (syndrome métabolique, complications cardiovasculaires, ostéoporose, fonte musculaire) qui peut entraîner une altération de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- Le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables est modéré.
- GHRYVELIN (macimoréline acétate) est une option diagnostique du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes, au même titre que l'ITT (Cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, un impact supplémentaire étant attendu, mais non démontré sur la qualité de vie,
 - un impact supplémentaire démontré de GHRYVELIN (macimoréline acétate) en termes de tolérance,
 - un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et sur l'amélioration du parcours de soin, compte tenu des modalités d'administration et de surveillance suite à l'administration du test GHRYVELIN (macimoréline acétate).

GHRYVELIN (macimoréline acétate) n'est pas 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 GHRYVELIN (macimoreline acétate) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de GHRYVELIN (macimoreline acétate) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration de l'équivalence de GHRYVELIN (macimoreline acétate) par rapport au test de référence ITT dans le diagnostic du GHD de l'adulte, dans l'étude AEZS-130-052 ayant randomisé 157 patients susceptibles d'être atteints de GHD ou témoins sains. Dans cette étude, le test de stimulation à la macimoreline n'a pas montré une concordance suffisante. La performance du test à la macimoreline n'a pu être jugée acceptable car la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % était < 70 % pour l'un des 2 co-critères de jugement principaux, à savoir le pourcentage de concordance positive.
- du fait que la validité de GHRYVELIN (macimoreline acétate) n'a pas été démontrée dans l'étude AEZS-130-047 portant sur 80 patients atteints de GHD ou témoins. En effet, la limite inférieure de l'IC à 99 % de l'ASC de la courbe ROC, obtenue par « bootstrapping » des données de 10 000 échantillons, de 83,5 % n'était pas conforme au critère actuel de ≥ 85 % pour ce paramètre. Cette étude était de qualité méthodologique limitée du fait notamment de nombreux amendements et analyses post-hoc,
- du profil de tolérance de GHRYVELIN (macimoreline acétate) marqué par des dysgueusies, de la fatigue et des nausées, favorable par rapport au comparateur ITT dans l'étude AEZS-130-052. Toutefois, GHRYVELIN (macimoreline acétate) provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé (QTc) dont le mécanisme est inconnu,
- de l'absence de Gold standard dans le diagnostic du GHD de l'adulte,

la Commission considère que GHRYVELIN (macimoreline acétate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au test de tolérance à l'insuline (ITT).

5.5 Population cible

La population cible de GHRYVELIN (macimoreline acétate) correspond aux patients adultes pour lesquels un déficit en hormone de croissance (GHD) est suspecté et nécessitant une confirmation par un test diagnostique.

Des données épidémiologiques françaises estiment l'incidence du déficit acquis à l'âge adulte à 12 cas par million⁵. Sur la base de la population adulte en France (âgée de 18 à 65 ans - 38,9 millions), cela correspond à 467 nouveaux cas par an. Si l'on considère qu'environ 50% des tests effectués donnent un diagnostic négatif, cela conduit à une estimation de 934 patients ciblés.

Un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte¹⁸. Toutefois, on ne dispose pas de données permettant d'estimer l'incidence annuelle du nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance dans l'enfance testés à l'âge adulte.

La population cible de GHRYVELIN (macimoreline acétate) est estimée à environ 950 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence : OMNITROPE. Avis du 3 janvier 2007