



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. SAIZEN – Réévaluation SMR

Pierre Cochat, le Président.- Ensuite, il y a le SAIZEN, qui est en PIS.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la réévaluation des spécialités SAIZEN, hormone de croissance à base de somatropine à la demande de la commission sur les listes ville et hôpital dans deux indications : le traitement du déficit sévère en hormone de croissance de l'adulte et le traitement du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, appelés « SGA ».

Cette réévaluation porte principalement sur les résultats finaux de deux études post-inscription, l'étude MEGHA chez l'adulte et l'étude SEPAGE chez l'enfant SGA. Ces deux études ont été formulées par la commission en 2006 et en 2002. Sur la base de ces résultats, le laboratoire revendique le maintien des précédentes conclusions de la commission, à savoir un SMR faible chez l'enfant SGA et un SMR modéré chez l'adulte dénutrit.

Chez l'adulte, la demande d'EPI a été formulée en 2002 dans un avis dans lequel SAIZEN avait obtenu un SMR modéré dans le déficit sévère en GH de l'adulte. La CT souhaitait la mise en place d'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte traité par GH dès l'instauration du traitement en raison de données limitées sur l'efficacité et la tolérance à long terme. Cette demande avait également été formulée pour quatre autres spécialités à base de somatropine. Pour ces autres spécialités, les résultats finaux de ces études ont été analysés en 2015 et la CT avait maintenu un SMR modéré pour chaque spécialité.

Pour répondre à la demande de la commission, le laboratoire a mis en place l'étude MEGHA, qui est une étude observationnelle française, non comparative, multicentrique et prospective, qui avait pour objectif de suivre pendant cinq ans des patients adultes atteints d'un déficit en GH et traités par SAIZEN. Elle devait décrire les conditions de prescription, les caractéristiques des patients, la qualité de vie et la tolérance. Les résultats finaux ont porté sur 90 patients adultes traités par SAIZEN.

Parmi ces patients, 41 % étaient naïfs de tout traitement, 37 % avaient été traités uniquement pendant leur enfance et 22 % avaient déjà été traités à l'âge adulte. Le taux médian d'IGF-1 était de 2,19 SDS, avec des valeurs médianes qui ont augmenté au cours du suivi, notamment au cours des deux premières années, et ensuite diminué à 5 ans. La dose prescrite a augmenté au cours de la première année, passant de 0,24 mg par jour à l'inclusion à 0,48 à 1 an, et est restée stable entre 2 et 5 ans. Un test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance a été réalisé chez 94 % des patients.

Ces résultats ont permis de répondre à la demande de la commission. Néanmoins, ils ont montré que la prescription de SAIZEN chez l'adulte n'a pas toujours été réalisée en conformité avec le RCP et les critères d'éligibilité de la FIT, puisqu'on a 26 % des patients qui ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle recommandée, 22 % des patients qui n'avaient pas une injection quotidienne comme recommandé et 45 % des patients qui n'ont pas eu de test

de diagnostic de première intention, qui est le test d'hypoglycémie insulémique. Donc voilà pour cette première EPI.

Pour la deuxième EPI, donc chez l'enfant SGA, la demande avait été formulée en 2006 afin d'obtenir une étude de suivi qui permettait également de décrire les caractéristiques des patients, l'efficacité, l'observance et la tolérance. Dans l'avis initial, la CT avait octroyé un SMR modéré provisoire pour l'enfant SGA, qui ensuite est devenu faible lors d'une réévaluation ultérieure. La commission avait également demandé cette EPI pour quatre autres spécialités à base de somatropine dans cette indication. Pour deux de ces spécialités, les résultats finaux analysés en 2015 en conclut à ce que la commission maintienne le SMR faible pour ces spécialités.

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place l'étude SEPAR, une étude observationnelle française, prospective, multicentrique, longitudinale, ouverte, qui a permis de suivre pendant 5 ans cette fois 149 patients enfants nés petits pour l'âge gestationnel, qui présentaient une insuffisance staturale et traités par SAIZEN.

L'efficacité a été suggérée dans cette étude, avec une vitesse de croissance qui a augmenté, notamment durant la première année, une taille médiane qui a progressivement augmenté au cours du suivi, avec une variation de + 1,4 SDS après 5 ans de traitement par rapport aux valeurs basales. 14 patients ont atteint leur taille définitive. On a une observance moyenne globalement supérieure à 95 % et une tolérance qui a globalement été conforme aux profils déjà connus.

Ces résultats ont permis également de répondre à la demande de la commission. Néanmoins, ils ont mis en évidence également que les critères d'instauration de traitement prévus autant par l'AMM que la FIT n'ont pas toujours été respectés, notamment :

- l'âge, puisque 15 % des patients avaient une instauration avant 4 ans ;
- les conditions de taille et de poids, puisque 22 % des enfants traités pour lesquels des données étaient renseignées à la naissance ne remplissaient ni les conditions de poids ni de taille pour le diagnostic de SGA ;
- la posologie ; 91 % ont reçu une dose supérieure à la dose préconisée dans le RCP. À noter que la dose médiane était quand même de 38,1 µg/kg et le RCP préconise 35 µg/kg.

Le laboratoire a également, en parallèle de ces deux EPI, déposé les résultats de l'étude observationnelle ECOS, qui est une étude d'utilisation réalisée en France sur base de données hospitalières, dont l'objectif était d'évaluer l'observance à long terme de SAIZEN chez 200 enfants atteints de troubles de la croissance qui utilisaient l'auto-injecteur électronique Easypod. Après 3 ans de suivi, le taux médian d'observance a été de 83 %.

Concernant enfin la tolérance des hormones de croissance, nous avons identifié une nouvelle publication des résultats de l'étude SAGhE européenne, qui a été publiée en 2020. Ces résultats viennent compléter ceux de l'étude SAGhE française qui avait été prise en compte

en 2011 par la commission. Ces études observationnelles avaient pour objectif d'évaluer le risque de mortalité au long cours chez des patients adultes qui avaient été traités par hormone de croissance durant l'enfance.

En 2011, en considérant les résultats de l'étude française, la commission avait considéré que l'analyse avait montré un excès de risque de mortalité toutes causes confondues et suggérait une surmortalité liée à la survenue de complications vasculaires, cérébrales et de tumeurs osseuses. De fait, l'EMA et la FDA avaient conclu qu'il était nécessaire d'attendre les résultats de l'étude européenne avant de conclure définitivement.

L'étude SAGhE européenne est une étude de cohorte rétrospective, multicentrique réalisée sur base de données dans huit pays européens, dont la France. Elle avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez 24 000 patients adultes traités par GH durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent. Les patients ont été classés a priori en trois groupes à risque de mortalité : faible, modéré et élevé, et en fonction de leur diagnostic.

Cette étude a suggéré une association entre le risque de mortalité toutes causes confondues et le diagnostic sous-jacent, avec un surrisque de mortalité toutes causes confondues par un traitement par GH chez les patients à risque modéré et risque élevé qui a été observé quelle que soit la durée de traitement et chez les patients à faible risque nés petits pour l'âge gestationnel, avec une durée de traitement inférieure à 2 ans. Par contre, chez les patients à faible risque, le traitement par GH n'a pas été associé à un surrisque de mortalité, toutes causes confondues.

Le caractère néanmoins observationnel de ces résultats ne permet pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance. Nous avons sollicité Monsieur François Gueyffier sur la pertinence de ces résultats, et donc je lui laisse la parole.

M. Gueyffier, membre de la CT - Merci. Je voulais rappeler, uniquement sur les aspects méthodologiques de l'étude SAGhE, dimensions françaises et internationales, reprise dans une publication récente du *Lancet*, le fait que le signal d'effets indésirables ne demande pas le même niveau de démonstration que l'efficacité pour être pris en compte. Tout signal d'effets indésirables graves, a fortiori de surmortalité, mérite une attention, et donc doit être pris en considération dans l'estimation du rapport bénéfice-risque. Dans ce cadre, on a peu de chance de bénéficier un jour d'essais randomisés comparatifs de mortalité, donc il faut se contenter de ce type d'approche, aussi frustrants que puissent être les défauts méthodologiques.

Les études disponibles sont de nature observationnelle. Ce sont des études de cohorte menées dans huit pays et cumulant un grand nombre de patients. L'intégration des données françaises au sein d'autres grandes cohortes – puisque ce sont les données françaises qui avaient été à l'origine du signal de surmortalité – a permis d'établir des relations entre, d'une part, la nature des indications et puis les contrastes entre pays, avec une approche qui consiste à évaluer la mortalité standardisée sur l'âge et le sexe dans les différents pays.

Les conclusions de cette approche sur cette mortalité relative standardisée sont qu'il existe un surrisque en comparaison des individus de même âge et de même sexe, mais que celui-ci est limité aux catégories de patients présentant des risques plus élevés et bien documentés –

donc des catégories qui sont naturellement indépendantes du traitement qui serait un surrisque –, qu'il ne semble pas y avoir de progression du surrisque avec la dose de GH cumulé, que dans la catégorie « sans surrisque avec une simple carence en GH », il n'y a pas de surmortalité apparente liée au traitement, dans aucun pays incluant la France, que le surrisque identifié initialement en France est limité à la catégorie des patients nés petits pour leur âge gestationnel, une catégorie pour laquelle une surmortalité a déjà été documentée, et que le surrisque important pour les autres catégories semble attribuable aux pathologies sous-jacentes.

Ce sont des analyses avec des conclusions de portée limitée en termes de démonstration, mais disons qu'elles tempèrent un peu l'inquiétude qu'avait pu initier l'analyse de la cohorte française précédemment. Ces analyses sont plutôt, à mon sens, rassurantes dans la mesure où le signal émis au sein de la cohorte française semble avoir reçu des explications relativement plausibles et relativement convaincantes.

Pierre Cochat, le Président. - OK. Il y a un rapport de l'association Grandir

M. Thierry, membre de la CT. - L'association Grandir, c'est l'association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance. En fait, c'est une association comme celle que nous avons vue, qui a plus de 40 ans, qui est agréée par le ministère de la Santé, qui a à peu près 900 adhérents et qui participe à Eurordis et aux associations de maladies rares.

Elle a géré un questionnaire. Il y a eu 52 réponses auprès des adhérents et des personnes non-adhérentes, à peu près 75 % de parents, mais aussi 25 % d'adultes. Les indications par ordre de fréquence sont le déficit partiel ou total le retard gestationnel, le syndrome de Silver Russell ou le syndrome de Turner.

L'impact sur la maladie, il ne faut pas le sous-estimer puisque, chez l'enfant, il est important à la fois à l'école, dans toutes les conditions de la vie, sur les activités sportives, scolaires. La contrainte de l'injection est vraiment importante, notamment chez les enfants scolarisés. Il y a le recours au tiers-temps thérapeutique. On note aussi une prise de poids, une fatigue excessive chronique et un problème psychologique ; on a du mal à grandir dans sa tête.

Pour l'âge adulte, c'est plutôt la fatigabilité, la prise de poids, les douleurs articulaires et l'accès à certains métiers, la conduite de véhicules qui est compliquée, l'habillement, les relations sociales, l'impact négatif sur la vie professionnelle, sexuelle et amoureuse.

Le suivi médical est considéré comme lourd pour certains, notamment parce qu'il faut se rendre dans des centres éloignés du domicile.

Sur la famille, il y a le sentiment de culpabilité. Le traitement par hormone de croissance fait peur et, souvent, peut contribuer à l'éclatement des couples. Sentiment de culpabilité de la mère dans le retard de croissance à la naissance, relations compliquées au sein de la fratrie. Et puis il est noté les hypoglycémies fréquentes chez les enfants ayant un hypopituitarisme, source d'angoisse pour les parents.

Il y a besoin d'un accompagnement important, notamment pour gérer les injections quotidiennes, avec un impact financier pour ceux qui sont obligés d'arrêter le travail. Dans les

difficultés listées, il y a le refus de l'injection par l'enfant, la surveillance, la conservation au froid du produit, les réactions de l'entourage, le refus du traitement et puis l'inquiétude pour l'avenir.

Les thérapeutiques adaptées. Ils notent au passage que les prises en charge psychologiques sont souvent insuffisantes, qu'il y a une sorte d'errance au diagnostic au départ, avec en fin de compte assez peu de gens qui connaissent bien l'arsenal thérapeutique. Au passage, la stimulation par hypoglycémie fait peur. Elle est considérée comme étant à risque pour certains enfants.

Je pense que ce qui est important de retenir dans leur contribution, c'est le dispositif électronique Easypod, qui est lié à ce produit et est considéré comme d'un maniement assez simple. En fin de compte, cela a l'air d'être pour eux un auto-injecteur particulièrement simple qui diminue l'appréhension chez les adultes de piquer un jeune enfant. Apparemment, les pharmacies sont un relai important et il y aurait un support efficace du laboratoire.

Il y a aussi des contraintes de la conservation au frais. Les effets indésirables, ils sont notés. C'est notamment la douleur au point d'injection, avec la sensation de brûlure, quelques nodules, voire même quelques hématomes. L'étude SAGhE a créé des inquiétudes chez les parents et les adultes traités. Certains ont arrêté définitivement le traitement. Les dernières publications à l'échelon européen semblent rassurantes.

Évidemment, ils soutiennent la disponibilité de ce médicament, à la fois pour les enfants et pour les adultes. Il y a plusieurs contributions positives sur ce point, avec une qui est intéressante, c'est que l'association Grandir organise une colonie de vacances pour les enfants et la plupart des enfants utilisent Easypod apparemment et il n'y a pas d'erreur dans le niveau de dose noté grâce à ce dispositif. Il y a un côté ludique avec des autocollants différents et une pochette qui est prévue pour le transport isotherme. SAIZEN est le seul à proposer ce type de stylo électronique et ludique. En plus, il cache l'aiguille, ce qui est intéressant pour les enfants.

Il y a toujours la contrainte évidemment de la conservation au froid et l'encombrement de l'appareil qui est noté. Pour eux, le dispositif Easypod SAIZEN répond aux attentes des patients. Il est facile d'utilisation. Il permet de contrôler les injections par les parents et par l'équipe médicale du fait de son calendrier intégré.

Pierre Cochat, le Président. - OK, merci. Question de Serge.

M. Kouzan, membre de la CT. - J'avais une question pour un résultat qui me semble contre-intuitif, c'est le surrisque de mortalité chez les patients à faible risque nés petits pour l'âge gestationnel. C'est noté que ce surrisque est observé pour une durée de traitement inférieure à 2 ans. Et donc, cela veut dire que quand on prend le traitement plus de 2 ans, il n'y a pas de surrisque, ce qui me semble contre-intuitif comme résultat. Je voulais m'assurer que c'était bien inférieur à 2 ans et, si ça l'est, m'expliquer pourquoi il n'y a pas de surrisque.

Pierre Cochat, le Président. - J'avais compris que c'était analysé pour les inférieurs à 2 ans et qu'après, on n'avait pas la donnée.

Chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, c'est ça. Je suis d'accord que c'est inférieur à 2 ans sur les SGA. Après, on n'a pas la donnée. Julie, peut-être, si tu veux compléter.

Chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, il y avait un surrisque inférieur à 2 ans, mais après qui n'avait pas été démontré, mais c'était avec beaucoup de limites méthodologiques, des faibles chiffres, etc. Cela n'a pas été retenu, ou en tout cas parmi les auteurs de la publication, comme point essentiel de cette étude.

M. Kouzan, membre de la CT.- Cela vaudrait peut-être le coup de mentionner que pour les gens traités plus de 2 ans, soit on n'a pas de data, soit...

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

M. Kouzan, membre de la CT.- Parce que c'est contre-intuitif.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Sylvie.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- On a des données sur les causes de décès dans les différentes catégories de risques ? Parce qu'après, il y a des liens aux maladies sous-jacentes, manifestement. Mais c'est quoi le mécanisme qui les fait décéder ? Parce que les surrisques sont quand même importants.

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, ils ont regardé les causes de décès. Ce qui a été noté, c'était que chez les patients qui avaient des risques modérés à sévères, finalement, quelle que soit la cause, le risque était augmenté de mortalité, donc c'était plutôt lié au diagnostic des patients. Et chez les patients à faible risque, je crois qu'il y a principalement les maladies du sang et cardiovasculaires qui sont ressorties.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Mais comment on explique que cette hormone les tue ? C'est ça que je n'ai pas compris. Il y a eu des explications ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non, aucune explication.

Pierre Cochat, le Président.- Le risque cardiovasculaire, c'est effectivement une entité qui est connue. On n'en connaît pas bien, ou je n'en connais pas bien le mécanisme. L'autre piste qu'il y a, c'est toutes les pathologies tumorales, parce qu'en tant que facteur de croissance, on peut considérer que cela peut être un élément prédisposant à la croissance de tumeurs, bénignes ou malignes d'ailleurs.

Pour autant, je crois qu'on ne le retrouve pas dans les causes de mortalité. C'est quelque chose qui est souvent évoqué, mais dans les études, dans ce que j'ai vu, je ne l'ai pas retrouvé dans les causes de mortalité. Je ne sais pas si vous pouvez confirmer, mais pour répondre à ta question, Sylvie, c'est le seul groupe de pathologies pour lequel je verrais un lien assez compréhensible entre le mode d'action du médicament et les complications responsables de décès.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Parce que cela ne peut pas orienter les indications ou les non-indications ?

Pierre Cochat, le Président.- Si, si. Pour élargir le débat, on a des retards de croissance par exemple chez les patients qui ont été traités pour des cancers, chez les enfants traités pour des cancers. Et la première conséquence, c'est qu'on attend, je crois, 2 ans au moins de rémission totale et d'absence de traitement avant de discuter de la mise sous hormone de croissance à cause de ce risque-là. Il y a une surveillance toute particulière. Dans les deux groupes dont on parle, je ne crois pas qu'il y ait de limitation liée au risque tumoral.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Et dans la cohorte SAGhE française, cela avait été un signal émis sur des accidents vasculaires cérébraux.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Ça, c'est quelque chose qui revient souvent. Mais pour répondre à la question parfaitement légitime de Sylvie de la physiopathologie, je ne sais pas.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Et le signal n'a pas d'écho dans la cohorte européenne.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- On n'explique pas non plus pourquoi les Français ont trouvé quelque chose que l'on ne retrouve pas après ? Il n'y a rien qui l'explique, je ne sais pas, sur le *case mix* des patients ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est peut-être les modalités de surveillance... Non, moi, je n'ai pas d'explication.

M. Thierry, membre de la CT.- Ce n'est pas le seul exemple.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas le seul exemple. Historiquement, dans la cohorte de patients traités par hormone de croissance en néphrologie chez l'enfant, on avait eu aussi en France au départ un excès de rejets de greffe que l'on a pu expliquer par la suite. L'apport des données françaises avait pu être contributif pour cibler davantage les indications. C'est un autre sujet, mais c'était aussi une donnée très française au départ qui finalement s'est avérée assez pertinente. Mais là, je n'ai pas d'explication par rapport à cet élément-là.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Je trouve que ce sont quand même des surrisques parfois très importants, parce que cela varie de 2 à 17.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Est-ce que l'on aurait moyen d'avoir davantage d'explications ? Parce que je trouve que c'est vrai que c'est important.

Chef de projet, pour la HAS.- Sur cette étude, je ne sais pas du tout. Clara a demandé au laboratoire, il n'a pas participé à cette étude. Donc déjà, du laboratoire, on ne peut rien demander. Après, les données sont non-publiques, c'est cela, Clara ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, elles ne sont pas disponibles. On n'a pas forcément le rationnel.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un vrai problème parce que cela peut impacter l'évaluation que l'on va faire et si l'on manque de données, je ne sais pas si l'on va être en mesure de faire notre avis.

Chef de projet, pour la HAS.- Sur la base des résultats de l'étude SAGhE française, il me semble que, en tout cas chez les enfants SGA, c'était ce signal qui avait fait baisser le SMR de modéré à faible déjà, vu que la quantité d'effets et l'efficacité étaient jugées faibles à modérées. Voilà, c'était une petite précision.

Pierre Cochat, le Président.- Pour répondre à la question de Serge, oui, on discute des surrisques avec les parents, toujours. Les surrisques connus sont toujours discutés, ne serait-ce que parce que les parents, de toute façon, vont aller voir sur Internet, donc on essaye d'être le plus clair possible au départ pour leur parler des risques éventuels, le rapport bénéfice-risque évidemment. Je ne sais pas, sur un plan réglementaire...

M. Blondon, membre de la CT.- J'ai une question pour François, excuse-moi.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, vas-y.

M. Blondon, membre de la CT.- Je n'ai pas tout à fait compris l'argumentaire de François pour être rassuré par les données, probablement parce que je n'ai pas compris, mais j'avoue que je reste inquiet par ces données de surmortalité. C'est un signal, moi, qui ne me paraît pas à négliger. Est-ce que tu peux me refaire ton argumentaire, François, s'il te plaît ?

M. Gueyffier, membre de la CT.- Oui. En gros, il faut que tu ailles lire l'article du *Lancet*. Ils ont intégré les données françaises avec d'autres données de cohorte internationale et fait des analyses, notamment par sous-groupes d'indications. Et dans le sous-groupe d'indication qui, spontanément, n'a pas un surrisque de mortalité lié à l'indication, le signal inquiétant français avait disparu et n'était pas non plus retrouvé dans les autres cohortes d'autres pays.

Par contre, dans les autres sous-groupes où il y a, indépendamment du traitement par GH, des causes de surmortalité liées à l'indication, là, effectivement, logiquement, sous hormones de croissance, on retrouve une surmortalité, mais qui a priori est attribuable aux pathologies sous-jacentes, et en incluant d'ailleurs l'indication de petite taille en fonction de l'âge gestationnel, qui est une catégorie elle-même à risque plus élevé. Là, la catégorie de base, ce sont les déficits stricts en GH. Est-ce que c'est plus clair ?

M. Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est plus clair. Mais est-ce que le surrisque persiste dans les groupes à risque élevé ?

M. Gueyffier, membre de la CT.- Non. Enfin, il y a un surrisque, mais dont on connaît les causes. Disons que dans la catégorie qui n'a pas de surrisque par rapport aux autres, sous hormone de croissance, on a des taux standardisés de mortalité identiques à la population générale.

M. Blondon, membre de la CT.- OK, merci, c'est plus clair.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- C'est de l'interprétation.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Complètement, complètement. Ce n'est pas une certitude. Disons que l'on peut considérer, dans leur décomposition des indications, que le groupe qui n'a pas de pathologie sous-jacente qui pourrait expliquer un surrisque de mortalité, le groupe traité a la mortalité standard de la population du même âge et du même sexe. La surmortalité

est observée dans des catégories d'indication qui elles-mêmes ont des causes de surrisque de mortalité. C'est le raisonnement sous-jacent. Ensuite, il n'est pas absolu. Il n'y a pas eu de comparaison entre des groupes traités par hormones de croissance et des groupes non traités par hormones de croissance dans ces catégories à surrisque pour savoir s'il y a...

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Chez les faibles risques, ils disent quand même qu'il y a un surrisque de 2,5.

M. Thierry, membre de la CT.- Oui, mais sur quel risque absolu dans cette population ?

M. Gueyffier, membre de la CT.- Non, attends. Moi, je n'ai pas vu ça.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Je l'ai lu dans le rapport. Il y a écrit que chez les patients à faible risque nés petits pour l'âge gestationnel, un surrisque de mortalité a été observé, avec un risque à 2,5.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Ca, c'est pour les patients nés petits pour leur âge gestationnel qui sont une catégorie à surrisque.

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, et en plus, ce point a été uniquement observé dans la sous-cohorte française, pas dans les autres pays.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Mais les autres pays ils ont beaucoup moins d'enfants. Ils en ont inclus moins, non ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est vrai. Oui, ce que tu disais, c'était pour les patients, le simple fait d'être SGA.

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, à faible risque nés SGA, le surrisque de mortalité a uniquement été démontré dans la sous-cohorte française et la France a inclus 40 % des patients.

M. Thierry, membre de la CT.- Alors quel est le niveau de risque absolu sur la population ? Parce qu'il peut y avoir des écarts extrêmes, rien qu'en observant un cas.

Chef de projet, pour la HAS.- Je tiens également à vous dire que l'on a posé la question à l'ANSM au sujet de l'étude SAGhE. Eux nous ont répondu que cette étude en question avait bien été prise en compte dans le PSUR 2017-2020 et ont conclu : « Il n'y a pas eu de conclusions ou d'éléments nouveaux concernant le risque cardiovasculaire et une surveillance à plus long terme reste nécessaire. »

Pierre Cochat, le Président.- D'autant que si on réfléchit bien, le surrisque lié au fait d'être SGA non traité, c'était un groupe historique qui doit maintenant être sacrément ancien. Parce que ces patients, cela fait vingt ans qu'ils sont traités. Donc, je pense que ces données, elles sont quand même bien, bien anciennes.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Tu veux dire que ça diminuerait le surrisque ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas, mais en tout cas, je me demande à quel niveau ça...

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est embêtant de statuer sur un truc qu'avec des suppositions comme ça.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, moi ça m'embête aussi. Je suis d'accord avec toi. Dans la mesure où c'est une réévaluation, je me demande si l'on ne diffère pas l'avis. Je ne sais pas ce que vous en pensez côté SEM, mais moi, cela m'ennuie. Par contre, ça n'a d'intérêt à être différé que si on a la quasi-certitude d'avoir la réponse à nos questions. Si l'on ne l'a pas, ce n'est pas la peine.

Chef de projet, pour la HAS.- Cela, on ne peut pas vous le promettre. En tout cas, là, la réévaluation normalement, c'était sur les données d'études post-inscription qui, elles, ne montrent pas de nouveaux éléments par rapport à ce qui était connu dans les études cliniques à l'époque. L'étude française, qui a montré quand même un signal de surmortalité, n'avait pas engendré de modifications des conclusions de la CT. Là, cette étude est plutôt rassurante.

M. Daubert, membre de la CT.- Je voulais rappeler aussi un autre point qui concerne l'acromégalie, parce que traditionnellement, on disait qu'elle était associée à une surmortalité cardiovasculaire et un haut risque de complications cardiaques, en particulier d'insuffisance cardiaque, et cela a été en grande part démenti par une cohorte sud-coréenne très importante, qui est en cours de publication actuellement, et qui montre que finalement, l'acromégalie n'est pas associée à ce surrisque qui était traditionnellement admis. Ce n'est pas la même pathologie, mais c'est la même hormone.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Vous êtes trois ou quatre, vous ne pouvez pas vous renseigner sur cette cohorte française quand même ?

Pierre Cochat, le Président.- La cohorte SAGhE, on en fait partie même.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Voilà. Parce que les données qui posent problème, elles viennent de cette cohorte, donc vous devriez quand même avoir des tuyaux.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je pense qu'on peut les avoir. Je ne sais pas bien par qui, mais je pense que l'on peut avoir davantage d'informations. Cet aspect-là de risque, c'est vrai que c'est plus dans le giron de l'ANSM et compte tenu de ce que Clara vient de nous dire, on a plutôt envie de passer outre.

M. Mercier, membre de la CT.- Quelqu'un à interroger pour des renseignements, c'est peut-être Juliane Léger, en endocrinologie à Robert-Debré, qui s'intéresse au retard de croissance, parce qu'effectivement, ce n'est pas quelque chose que je suis, mais il y a sûrement des gens qui connaissent.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Qui est le promoteur de la cohorte ? Moi, je pense qu'il faudrait avoir le promoteur de la cohorte et l'ANSM qui nous disent parce que là, on bloque sur un sujet sur lequel les autres agences d'évaluation n'ont pas bloqué. Je pense qu'on a besoin d'éclaircissements.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Vous êtes d'accord pour dire qu'il n'y a pas d'urgence extrême non plus, Julie ?

Chef de projet, pour la HAS.- Si je peux compléter ce que nous avait dit l'ANSM, ils disaient que l'étude continue et s'il y a de nouveaux éléments d'ici le prochain PSUR fréquence de 3 ans, ils seront certainement discutés.

Pierre Cochat, le Président.- Cet avis de l'ANSM que tu nous donnes, il date de quand ?

Chef de projet, pour la HAS.- Mars 2020 normalement. Cela a été pris en compte dans le PSUR mars 2017, mars 2020.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Le moins qu'on puisse dire, c'est que ce n'est pas très informatif comme avis.

Pierre Cochat, le Président.- Non. Michel Polak, ce n'est pas l'expert de l'hormone de croissance, c'est plutôt l'expert de la thyroïde, je pense. Mais on va trouver. Il n'y a pas de problème.

M. Mercier, membre de la CT.- Juliane Léger à Robert-Debre.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, Juliane Léger, très bien.

M. Mercier, membre de la CT.- Il y en a d'autres, peut-être.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il y en a plein. Ce n'est pas le problème. Je pense qu'on peut avoir accès à ces données-là. Si cela ne pose pas de problème réglementaire vis-à-vis de notre verdict d'aujourd'hui, je suis d'avis que l'on repasse ce dossier rapidement une prochaine fois, mais au vu de ces informations de pharmacovigilance...

M. Mercier, membre de la CT.- L'un des signataires du papier du *Lancet Diabetes & Endocrinology*, c'est Jean-Claude Carel.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, aussi. Il est moins GH que Juliane Léger.

M. Mercier, membre de la CT.- Tout à fait, je suis d'accord.

M. Niaudet, membre de la CT.- Les endocrino-pédiatriques, ils connaissent tous.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait. Le problème, ce n'est pas ça. C'est plus de savoir s'il y a réellement une explication aux données françaises.

M. Niaudet, membre de la CT.- On peut demander à (inaudible – 4 :34 :39) aussi, si on veut avoir des histoires.

Un intervenant.- Simplifions les choses.

Pierre Cochat, le Président.- Tu t'en occupes.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Oui, restez simple.

Chef de projet, pour la HAS.- Sur la base de cette étude, vous hésitez à donner un SMR suffisant, c'est ça ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, non.

M. Mercier, membre de la CT.- On manque de précisions.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Vous manquez de précision pour comprendre le surrisque observé dans la cohorte française initiale. J'ai peur qu'il n'y ait pas grand-chose. Enfin bon, il faut interroger ceux qui, effectivement, l'on analysé en long, en large et en travers.

Pierre Cochat, le Président.- Moi aussi, je n'ai pas grand-chose. Je pense que cela n'apportera pas grand-chose, mais plusieurs membres se sont posé des questions pertinentes auxquelles nous n'avons pas de réponse. Et cela m'ennuie de conclure et de fixer un SMR en n'ayant pas de réponse sur des questions de mortalité, quand même.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Du coup, les questions, ce serait des explications ?

Pierre Cochat, le Président.- Des faits, et éventuellement des explications. Moi, j'aimerais bien que l'on ait la surmortalité dans toutes les catégories d'indication de GH, parce que SAGhE, cela regroupe tout.

Michel Clanet, le vice-président.- Pierre, le responsable de la cohorte, c'est Jean-Claude Carel.

Pierre Cochat, le Président.- On peut très bien demander à Jean-Claude Carel, ce n'est pas un problème.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Sous réserve de conflit.

Michel Clanet, le vice-président.- Non, il a un lien d'intérêt. La cohorte, c'est lui, il est responsable. Donc je crois que là, c'est particulier.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais tu sais, comme disait Patrick, tous les endocrinopédiatres, c'est leur quotidien. Il n'y aura pas de problème à trouver quelqu'un.

Michel Clanet, le vice-président.- Pierre, ce dont on a besoin, c'est de quelqu'un qui connaît la cohorte.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, oui. Mais il est le rapporteur, si tu veux. Mais je pense que tous les endocrinopédiatres sont impliqués. Mais bon, on va trouver. Julie et Clara ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, on va trouver. Vous voulez des éléments supplémentaires sur la cohorte française, l'étude de 2011, c'est bien ça ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Sur la mortalité par catégorie.

M. Niaudet, membre de la CT.- Sur la cohorte française et leur interprétation sur le risque de surmortalité en général et en particulier avec la cohorte française.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que ça, il ne faut pas le faire dans le dos de l'ANSM parce que l'on est un petit peu à cheval sur les plates-bandes là, à la fois ANSM et CT. Je pense qu'il faut faire la démarche, mais en informant l'ANSM.

Chef de projet, pour la HAS.- De toute façon, il me semble que l'ANSM est mentionnée dans la publication de 2020.

Pierre Cochat, le Président.- Raison de plus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il faut l'associer, effectivement.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, impératif. Je pense que si l'on a ces données, cela ne devrait pas prendre trop de temps lors d'une réévaluation lors d'une autre commission.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il suffira de donner les données puis on vote.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, voilà. Désolé.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire