



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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. NGENLA 24 - 60 mg (somatogon (CT-19783) – Examen – Inscription (CT)

(Monsieur Nicolino rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président. - On va voir NGENLA et on a comme expert Marc Nicolino. Le dossier va nous être présenté d'abord par le chef de projet, on aura ta présentation, ensuite la contribution de l'association Grandir. Ensuite, on aura un temps d'échange avec toi.

Madame Luzio, pour la HAS. - Je prends un relais avant. Concernant les liens, Madame Castaigne ne pourra ni assister au débat ni au vote pour ce dossier, compte tenu de ses liens. Nous allons accueillir Monsieur Marc Nicolino dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de la compétence particulière de ce spécialiste et de la recherche infructueuse auprès d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêts, la commission a souhaité auditionner Monsieur Nicolino dans le cadre de la dérogation permise par la charte d'expertise, malgré les liens identifiés.

(Madame Castaigne quitte la séance.)

Un chef de projet pour la HAS. - Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez l'inscription du somatogon. C'est une hormone de croissance humaine recombinante à action prolongée. A contrario de toutes les hormones de croissance qui sont disponibles dans cette indication, celle-ci est à injection hebdomadaire alors que les autres étaient à injection quotidienne. L'indication de l'AMM, c'est le traitement de l'enfant ou de l'adolescent âgé de trois ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance.

Le laboratoire, pour ce dossier, revendique un SMR important, une ASMR IV et ils ne revendiquent pas d'ISP.

Pour les données cliniques, cela repose majoritairement sur deux études de phase III qui sont randomisées en ouvert. La première, c'est une étude de non-infériorité versus somatropine qui a permis la démonstration de la non-infériorité à 12 mois du somatogon versus somatropine à injection quotidienne, sur la vitesse de croissance annualisée. Ensuite, la deuxième étude, c'était une étude de supériorité versus aussi injection quotidienne et qui portait sur le fardeau du traitement. Il y a également eu une démonstration de la supériorité après chaque période de traitement du somatogon versus somatropine sur les questionnaires *Patient Life Interférences* de l'échelle DCOA1.

Concernant la tolérance, elle a été globalement comparable à la somatropine dans ces deux essais, à l'exception des réactions au site d'injection qui étaient un peu plus importantes lors du traitement par injection hebdomadaire que par injection quotidienne.

Pour ce dossier, on a fait appel au Professeur Nicolino, et il y a une contribution d'association de patients.

Monsieur Nicolino. - Je salue tous les membres de la commission. Je vais présenter en 6 ou 7 minutes des données qui ne vont pas reprendre ce qui a été dit à l'instant, très bien exposé. Ce sera un éclairage un peu plus clinique sur le produit de somatogon, notamment, les deux études de phase III qui ont été évoquées. Le somatogon est un produit commercialisé sous le nom de NGENLA, sous deux formulations. Ce sont des stylos préremplis jetables, c'est ce qu'on utilise en général avec l'hormone de croissance conventionnelle à ce jour, mais avec une cartouche à 24 ou une cartouche à 60 milligrammes. Cela a un sens sur le volume d'injections que l'on peut pratiquer avec ce produit, puisque l'on verra que parmi les effets rapportés indésirables, il y a les douleurs et la sensation à l'injection. C'est une injection sous-cutanée, donc la question du volume est très importante.

L'histoire du produit, je la trouvais intéressante. Le développement a pris dix ans. Les premiers stades de la collaboration entre laboratoires OPICAO, qui est un laboratoire israélien et Pfizer, datent de 2012. C'est la première hormone de croissance humaine recombinante de longue durée à injection sous-cutanée qui arrive sur le marché. Mais on verra qu'en parallèle, il y en a deux autres.

D'emblée, je vais le dire, mais les associations se prononcent, c'est un produit que le patient qui, depuis plus de 30 ans d'utilisation de l'hormone de croissance, attend avec une certaine impatience puisqu'aujourd'hui, la seule alternative, c'est le traitement par injection quotidienne sur des années.

J'ai fait un petit mot sur la technologie. On parle d'un produit innovant parce qu'il augmente la demi-vie de l'hormone de croissance qui est dosable dans la circulation pendant six ou sept jours au lieu de 24 heures avec la forme actuelle. Je parle surtout du produit Pfizer, mais je vais y revenir. Les deux produits qui sont déjà quasiment sur le marché, ce sont les produits qui sont sur la partie droite, ASCENDIS, qui a eu une AMM qui a précédé celle du produit Pfizer, puisqu'ASCENDIS a eu une AMM en janvier, mais qui pour l'instant ne dépose pas de dossier de mise sur le marché. Le produit nouveau est en train d'arriver aussi, mais c'est intéressant de voir que la technologie qui est à la base de l'innovation c'est pour rendre une action retardée à l'hormone de croissance sont trois technologies différentes. Je ne vais parler que de la technologie somatogon.

Vous voyez là au-dessous la molécule de l'hormone de croissance HGH. Finalement, le somatogon, c'est une fusion, par recombinaison moléculaire. On a rajouté trois peptides, mais ce sont trois peptides identiques qui correspondent à la partie C-terminale d'une hormone qu'on connaît, qui est l'hormone HCG. Quand on rajoute ces 28 acides aminés en vert, d'un côté de l'extrémité C-terminale et de l'autre côté, la partie terminale de la protéine hormone de croissance, on a cette protéine dont l'action, évidemment, est retardée. Cette utilisation de ces peptides terminaux pour rallonger la durée d'action est déjà utilisée avec une hormone qui est sur le marché, qui est une hormone FSH recombinante. Il y a des modèles dans une autre hormone, ce n'est pas la première fois qu'on utilise ce modèle d'action prolongée par ce processus technologique.

Le rationnel d'avoir à disposition pour les patients une hormone de croissance à longue durée de vie, c'est qu'on estime qu'on gagnera en qualité de vie, mais sur le plan médical aussi, on attend à gagner en observance puisqu'il a des données bien documentées qui montrent que

sur des années et des années de traitement, les injections quotidiennes nuisent à l'adhésion thérapeutique et évidemment avec une mauvaise adhésion thérapeutique, on a des problèmes de moindre efficacité. Il y a toute une question qui sera débattue à la fin, si finalement, en dehors de la qualité de vie, on peut avoir une meilleure observance thérapeutique avec une forme hebdomadaire.

Les historiques, je vous l'ai dit : dix ans pour développer le produit en question, NGENLA, mais j'ai connu les premiers essais thérapeutiques il y a beaucoup plus de temps. C'est tout de même pour souligner le fait que l'industrie a mis 20 ans pour mettre au point une molécule hormone de croissance action retardée, efficace et sans effets secondaires. Parce que même encore récemment, nous n'avons pas personnellement, la France n'a pas participé à l'essai de phase III dont il est question aujourd'hui. Mais historiquement, pour d'autres molécules, les essais ne sont jamais arrivés à la mise sur le marché pour des problèmes. C'était soit des problèmes d'efficacité. Clairement, la cinétique n'était pas en rendez-vous, on n'arrivait pas à reproduire un profil d'efficacité suffisant. Mais il y avait aussi des effets secondaires. Je vais reparler plusieurs fois.

C'est-à-dire que l'hormone de croissance retard, on a des expériences passées, un peu actuelles avec l'essai dont je parle, d'effets secondaires locaux à l'injection, qui posent parfois problème. Ce sont des problèmes de sensation douloureuse, et éventuellement d'induration. On n'a pas de données avec les essais thérapeutiques dont on parle aujourd'hui, à très long terme, mais ce sera vraiment quelque chose qui, à mon sens, est à surveiller. On le sait depuis longtemps, et c'est pour d'autres produits injectables en sous-cutanés. Les enfants diabétiques ont des problèmes de lipodystrophie, dystrophie sous-cutanée, quand ils utilisent l'insuline au long cours. C'est un point important pour évoquer l'acceptation de ce médicament, et éventuellement son efficacité au long cours.

On a un peu d'expérience en pédiatrie pour les hormones à longue durée d'action. On peut freiner la puberté, on peut freiner l'acromégalie, mais ce sont des injections intramusculaires, donc pas tout à fait comparables à ceux dont on parle aujourd'hui, très mal supportés, toujours pour les mêmes raisons de douleur. Mais là encore, ce sont des injections intramusculaires qui sont un peu différentes.

Le seul produit pour savoir si on améliore finalement la qualité de vie en passant sous forme d'une hormone quotidienne à une hormone hebdomadaire, ce sont des analogues du GLP1. En pédiatrie, on en a une utilisation assez limitée, mais clairement, très récemment, les analogues du GLP1 qui étaient en injection quotidienne sont passés en injection hebdomadaire. On a des retours patients pour avoir des informations sur ce que les patients ont obtenu comme avantage. Voilà pour introduire le produit.

Pour le somatogon, les essais cliniques sont schématisés sur cette plaque. Je ne parlerai pas des essais de phase II qui sont en bleu. Vous voyez qu'il y a trois études de phase III en rouge, mais il y en a une au milieu qui a été effectuée au Japon, dont je ne parlerai pas. Comme cela a été dit, il y a deux études de phase III importantes : une étude qui étudie l'efficacité et la tolérance d'étude pivot qui a été publiée récemment, dont je vais parler surtout, et une étude de qualité de vie qui est toujours en cours. On a sélectionné ces deux études à vous montrer aujourd'hui, parce que ce sont des études randomisées pédiatriques.

L'essai pivot est schématisé sur cette plaque : Centre, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe, Corée. En Europe, il n'y avait pas la France. Les patients étaient déficitaires, tous prépubères moins de 12 ans, avec un déficit en hormone de croissance, net, c'est clair. Mais évidemment, comme tout essai thérapeutique, il n'y avait pas de déficit en hormones de croissance très sévère secondaire à une tumeur hypophysaire. Il n'y avait pas de patients avec des antécédents cancéreux. C'était des déficits soit isolés en hormone de croissance, soit combinés, puisque quand il y a un déficit en hormone de croissance, il peut y avoir souvent un déficit en TSH, en LH FSH, etc.

Après randomisation, dans les deux groupes, on avait à peu près une centaine de patients, soit randomisé pour recevoir somatogon, injection hebdomadaire sous-cutanée, soit qui restait avec le traitement conventionné d'une injection d'hormone de croissance quotidienne. A noter, juste une remarque, c'est que dans le côté somatogon, un patient a été exclu de l'étude pour un effet secondaire cutané. Là encore, c'est le seul patient qui a été exclu pour des douleurs et une induration qui ont fait, qu'il est sorti de l'étude.

C'était le design de l'étude. L'objectif primaire, c'était la non-infériorité en termes de vélocité de croissance sur l'année. Vous voyez les chiffres, très rapidement. Non seulement on avait une non-infériorité par rapport aux contrôles génotropin. Il y a un petit avantage en faveur de somatogon, puisqu'il y a une différence de +0,36 centimètre. Quand on a un déficit en hormone de croissance, les patients étaient tous naïfs d'hormone de traitement par hormone de croissance. Comme ils étaient tous déficitaires de croissance, ils ne grandissaient peu ou pas. Cela veut dire une vitesse de croissance à *baseline* inférieure à 4 centimètres par an. La vitesse a été accélérée sur une année, ce qui est en général ce que l'on observe.

Le diagramme au-dessous représente le résultat, non plus en termes de vitesse de croissance, mais en gain de déviation standard. Entre *baseline* à gauche et à la fin de l'étude, à 12 mois, vous voyez que les patients en moyenne avaient une petite taille située à -3DS, puisque la normale commence à -2DS pour la taille. Du coup, ils étaient tous petits, et on avait sur l'année un gain moyen, que ce soit le bras somatogon ou le bras génotropin quotidienne de +1DS, ce qu'on observe en général. C'est une normalisation en quelque sorte, en moyenne, au bout d'un an de traitement. Normalisation ne veut pas dire résultat final puisqu'évidemment, on continue le traitement pour l'approcher le plus possible de la moyenne en pratique.

C'est sur cette base que le laboratoire et surtout les auteurs de la publication rapportaient le fait que les pertes de non-infériorité étaient atteintes.

En termes de tolérance, c'est vrai que dans mon rapport, peut-être qu'on a l'impression que je renforce le fait que, comme c'était décrit dans les rapports et dans la publication, il y a peu ou pas d'effets secondaires. C'est vrai que dans la longue liste d'effets secondaires, tous sont légers ou modérés. Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes, y compris si vous prenez les trois premiers effets secondaires et les plus fréquents. Il y en a trois. Il y a la douleur au niveau de l'injection, ce qu'ils appellent les naso-pharyngites et les céphalées. Ce qui m'inquiète plus, ce sont les naso-pharyngites et les céphalées, parce que cela traduit d'une part l'hypertension intracrânienne bénigne que l'on observe quand on met un patient sous hormones de croissance, et d'autre part, l'augmentation des tissus lymphoïdes, c'est-à-dire les végétations et les amygdales qui peuvent être responsables, apnées obstructives. On a

décrit dans certaines indications au tout début de ce traitement par hormone de croissance conventionnel des décès. Ce sont des complications que l'on redoute en pratique, mais ce qu'ils appellent les naso-pharyngites et les céphalées ne sont pas plus fréquemment observées dans un groupe que dans un autre.

Par contre, la douleur au site d'injection qui pourrait apparaître un peu trivial parce que c'est une douleur au niveau d'une injection sous-cutanée. D'abord, elle est nettement plus observée dans le bras somatogon. C'est un point qui mérite d'être observé à plus long terme. Parce que finalement, si on dit qu'on a, *a priori*, un gain en qualité de vie, parce qu'on a 4 injections par mois versus 30, il faut voir si cette injection sera bien pratique, et dans la vie réelle, sera bien tolérée aussi au niveau de la sensation sous-cutanée.

J'ai fait un petit calcul, mais pour un patient, quel que soit son poids, si on traite aujourd'hui avec la forme sous-cutanée, j'ai toujours un volume d'injections qui est quatre fois moins important avec la forme sous-cutanée qu'avec la forme hebdomadaire. Même si ce sont des petits volumes en général, il y a tout de même, dans l'explication, à mon sens, de la douleur, de l'induration, le produit, je ne sais pas, mais le volume d'injection est tout de même plus important avec la forme retard.

Les effets secondaires, c'est le point qui me paraît important et peut-être à discuter. Le bénéfice rapporté de ce médicament, c'est la qualité de vie. Les douleurs doivent être évaluées de façon extrêmement précise à mon sens.

En termes d'efficacité, j'ai fait des remarques dans mon rapport concernant quelque chose qui n'est pas forcément rapporté dans le dossier du laboratoire, mais qui est aussi en lien avec l'efficacité. Parce que comment on va surveiller ce traitement par somatogon ? L'hormone de croissance thérapeutique a un biomarqueur qui est l'IGF1, puisque l'hormone de croissance agit sur son récepteur, mais le récepteur pour l'hormone de croissance, la sécrétion hépatique du facteur actif, c'est l'IGF1. Ce qui fait grandir le patient, ce n'est pas l'hormone de croissance, c'est l'IGF1. Il est très bon pour l'efficacité de faire une titration, une adaptation des doses en pratique, et c'est ce qu'il va falloir faire avec le taux d'IGF1.

Sauf évidemment dans le cours des essais qui ne sont pas dans la vie réelle, vous voyez que 95 % des patients ont bien atteint un seuil normalisé de taux d'IGF1 plasmatique, puisqu'on est parti d'un taux très bas en moyenne, à -2DS de taux d'IGF1. C'est normal, ils n'ont pas d'hormones de croissance, ils n'ont pas d'IGF1. Au bout d'un an, on normalise ce taux, on le met sur la moyenne. Première remarque, c'est que les barres noires qui représentent l'IGF1 sous somatogon sont systématiquement des taux de 600, systématiquement plus élevés que l'IGF1 sous hormone sous-cutanée.

L'explication est simple. C'est pour cela que j'ai fait une diapositive du côté droit qui explique, c'est que le dosage d'IGF1, quand l'injection est au quotidien, on peut le faire à n'importe quand, puisque sur une semaine, quand on est traité par une injection quotidienne d'hormones de croissance, le taux d'IGF1 est stable sur toute la semaine. Par contre, quand on a une injection hebdomadaire de somatogon, la plaque de gauche, qui fait partie des données d'efficacité, a imposé un dosage d'IGF1, au cours de l'étude, précisément à J2 post-injection. Evidemment, si vous regardez la diapositive de droite, ce sont les taux d'IGF1. On va

prendre la courbe bleu foncé, ce n'est pas le somatogon parce que je n'ai pas trouvé de données qui l'illustraient de façon aussi claire, mais vous voyez que la variation du taux d'IGF1 sur la semaine, entre J0 et J7, quand on a une injection hebdomadaire, vous avez un taux maximum à J2. C'est pour cela que dans la phase III, on trouve ces taux un peu plus élevés de facteurs d'IGF1. Après, cela diminue. Cela pose toute une autre problématique que je vais reprendre par la suite.

Par contre, si vous regardez la courbe bleu-clair qui fait des petites vaguelettes, c'est le taux d'IGF1 quand on est traité par hormone de croissance quotidienne, vous voyez que le taux d'IGF1 est sur la moyenne, mais de façon tout à fait stable, tout au long de la semaine. Là, je pense aussi à l'utilisation ultérieure du produit somatogon, dans la vie réelle on sera obligé, ce sont les préconisations de la RCP, de le doser à J4 pour avoir le meilleur taux permettant d'adapter la dose.

Cela pose deux problèmes. On a un produit dans l'augmentation de la durée de vie fait que dans les deux ou trois premiers jours, on a des taux qui approchent les +2DS, inversement à J5, J6, on a des taux d'IGF1 plasmatiques qui seront au-dessous de la moyenne. À l'opposé, et en comparaison de la forme quotidienne, qui a certes ses inconvénients d'être quotidienne, mais qui est beaucoup plus stable plus physiologique. J'ai dit cela aussi dans mon rapport, parce que si on est en train de parler d'un traitement substitutif à l'hormone de croissance, on voudrait se rapprocher le plus possible d'un schéma physiologique hormonal. La physiologie de l'hormone de croissance, c'est certes une injection nocturne qui ressemble plus à ce que l'on fait actuellement avec l'injection sous-cutanée. C'est-à-dire que tous les enfants s'injectent le soir une injection d'hormones de croissance toutes les 24 heures.

Voilà un peu la différence de cinétique des taux d'IGF1 sous-produits retards ou sous-produits quotidiens qui pose la question de base. On est un peu plus loin de la physiologie. Certes, on a vu les données d'efficacité on arrive au même résultat. Par contre, ce qui m'interroge aussi dans le cas des études, il n'y a pas de souci, on fait strictement ce qu'il y a à faire. Il est imposé de faire un dosage d'IGF1 à J2 post-injection hebdomadaire. Par contre, en consultation, dans la vie réelle, il y a un questionnement. Il faudra organiser si le jour de la consultation sera à programmer clairement, puisque le dosage est préconisé pour être fait à J4, post-injection hebdomadaire, donc il y aura des contraintes liées à cette cinétique très particulière de l'IGF1 sous la forme somatogon.

C'étaient des remarques personnelles qui m'intéressent parce que c'est le côté qui différencie au niveau de la pharmacocinétique quotidienne, de la forme hebdomadaire.

Il y a donc deux études de phase III. J'ai beaucoup parlé de l'efficacité, de la tolérance. Il y a une étude de phase III randomisée pédiatrique des sujets de 3 à 18 ans. C'est sur 24 semaines, le premier bras, c'est 12 semaines de traitement sous cutanée, suivi de 12 semaines de traitement hebdomadaire par somatogon. L'autre bras, c'est l'inverse, d'abord 12 semaines de traitement hebdomadaire, suivi de 12 semaines de traitement quotidien.

Le critère principal, c'était d'évaluer ce score d'interférence sur la vie personnelle, en comparant les calendriers toutes les quatre semaines par des questionnaires, le calendrier d'injection hebdomadaire vis-à-vis du calendrier d'injection quotidienne. C'était des

questionnaires adressés aux patients, à l'aidant, après, on verra, il y a aussi une sorte de questionnaire qui interrogeait aussi les soignants.

Pour cet objectif principal, le questionnaire était basé sur 7 questions. Ce sont des questionnaires qui ont été adaptés par Pfizer, tous très ciblés sur le traitement par hormones de croissance. Il y avait cette question, je ne les ai pas toutes mises, par exemple : au cours des quatre dernières semaines, à quelle fréquence des injections t'ont-elles gênées ? on s'adresse à l'enfant. Si c'est « jamais », c'est côté 1. Évidemment, s'il n'y a jamais d'interaction avec la vie personnelle, cela fait sept fois 1. Le score minimum, le meilleur, c'est d'avoir un score très bas à 7. Évidemment, s'il y a une interférence, on a un score beaucoup plus élevé. Les résultats pour dire que le critère de qualité de vie était atteint, on avait ce score qui était la moyenne des moindres carrés du score total. Il était montré plus faible pour le somatogon (8,6) par rapport au score obtenu avec le calendrier d'injection quotidienne. Je vous livre les données. Il y a beaucoup de questionnaires, beaucoup de questions différentes.

Il y avait des critères secondaires qui examinaient d'autres points de qualité de vie, par rapport aux vacances, par rapport au week-end. Je ne détaillerai pas ces questionnaires, ils sont adaptés aux injections d'hormones de croissance. Sur la droite, j'ai montré que la grande majorité des critères correspondants à ces objectifs secondaires était en faveur du somatogon, sauf un. Apparemment, la facilité d'utilisation du stylo était retrouvée moins bonne qu'avec le stylo conventionnel utilisé actuellement.

Dans ma conclusion, c'est pour cela que je relève un peu la totalité. On a surtout parlé de ces deux essais de phase III. Au total, il y a eu 239 patients pédiatriques, tous essais confondus, traités par somatogon. La non-infériorité clinique ne me paraissait pas spécialement critiquable, mais j'avais des remarques à faire sur le plan de la biologie et de l'effet biologique de somatogon versus l'hormone quotidienne en termes d'IGF1. J'ai mis résultat similaire en termes de sécurité et tolérance, mais vous avez compris, j'ai tout de même souligné un point à surveiller, qui est la douleur de l'injection.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci beaucoup Marc. Nous avons une contribution de l'association Grandir.

Fatiha Barka, membre de la CT. - C'est moi qui vais vous faire la présentation de la contribution de l'association Grandir. C'est une association de parents d'enfants ayant des problèmes de croissance. C'est une association qui recense 300 adhérents, et qui est agréée au niveau national. Le recueil de questionnaires a été réalisé au mois de mai dernier et ils ont exploité 39 questionnaires écrits. Ils ont également interrogé en direct des adhérents qu'ils ont rencontrés lors de leur réunion nationale, à l'aide des questionnaires proposés à la fois aux parents d'enfants traités, mais aussi aux adultes ayant été traités durant leur enfance. Ils ont également interrogé des adolescents, ce qui totalise un total une cinquantaine de personnes supplémentaires interrogées.

En ce qui concerne l'impact de la maladie au quotidien, les parents relatent des difficultés liées à la taille des enfants, avec un impact fort sur la confiance en soi de l'enfant. Les moqueries excluent les enfants de certains groupes. Les enfants sont stressés à l'idée d'aller à l'école, et certains enseignants ne sont pas d'un grand soutien dans ce type de difficultés, ce qui

engendrer un sentiment d'injustice. Les enfants relatent aussi des difficultés pour réaliser certaines activités sportives telles que par exemple faire du vélo.

Il est souvent demandé de montrer une pièce d'identité pour prouver que l'on est majeur. Les sarcasmes et les commentaires des personnes croisées dans la vie courante sont fréquentes et dévalorisantes. Bien souvent, on s'adresse aux personnes de petite taille, avec un ton paternaliste, avec un tutoiement plus fréquent, et on ne les prend pas au sérieux dans le domaine professionnel, sans compter le fait que certains métiers leur semblent inaccessibles.

Le suivi de la maladie oblige à des consultations fréquentes et donc à un absentéisme, qui concerne, pour les enfants, leur scolarité, et pour les plus grands en ce qui concerne leur insertion socioprofessionnelle.

Il y a un impact psychologique parce que la piqûre reste une agression physique ressentie par l'enfant. La répétition journalière reste ainsi la difficulté la plus lourde à accepter par l'enfant et elle est la source majeure de lassitude et de rejet. Elle est aussi celle qui pèse le plus souvent. En ce qui concerne le quotidien des parents.

Il y a un impact social et relationnel, car les enfants ne peuvent pas aller dormir, par exemple chez les copains, ou participer à des sorties, par exemple, en centre de vacances. Le choix de l'orientation est restreint par rapport au rythme possible pour toute activité dont une vie professionnelle est impactée.

En ce qui concerne les avantages et les inconvénients par rapport à la thérapeutique actuelle. Le traitement par hormones de croissance change la vie des enfants, c'est certain. Il leur permet le retour à une vie normale sur le plan social, puis par la suite professionnelle, en permettant l'accès à la plupart des métiers souhaités. L'injection quotidienne n'est certes pas un avantage, mais une nécessité pour grandir et atteindre une taille acceptable. Cependant, la prise du traitement est extrêmement contraignante puisqu'elle est journalière. Le produit doit être conservé au réfrigérateur et sorti uniquement au moment de l'injection. Tout déplacement doit être forcément anticipé, et ne laisse place à aucune improvisation.

En ce qui concerne les principales attentes concernant l'arrivée de l'hormone de croissance hebdomadaire, la principale attente des parents et des patients est le confort dans la gestion du traitement, la réduction de la douleur par rapport aux zones d'injection et le fait de ne plus avoir à y penser tous les jours.

En ce qui concerne l'expérience avec le traitement évalué, il cite un témoignage d'une famille dont l'enfant a participé à l'étude européenne Pfizer Hormone de croissance hebdomadaire dans la phase II à Prague. Ils ne précisent rien de plus.

Voilà en ce qui concerne cette contribution.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci Fatiha. On a une question de Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - J'ai une remarque et deux questions. La remarque, c'est l'inclusion des patients qui a commencé alors qu'ils étaient indemnes de traitement par hormone de croissance. 60 % d'entre eux avaient plus de sept ans d'âge. Je me demande

comment ils sont arrivés à trouver des patients qui avaient plus de sept ans d'âge et qui n'étaient pas encore traités par hormones de croissance. C'est une remarque.

La question concerne ce qui a été abordé dans la présentation, en particulier le profil de l'IGF1. Cela me pose pas mal de questions sur le risque éventuel de développement de tumeurs à long terme. Cela a été une préoccupation initiale quand on a commencé à traiter les enfants avec l'hormone de croissance. On surveillait étroitement le taux d'IGF1. Il y a eu une suspicion d'augmentation d'incidence des tumeurs qui n'avait pas été confirmée. Néanmoins, le fait d'avoir des pics d'IGF1 très élevés, même si c'est de courte durée, mais qui seraient de façon répétée, pose le problème de savoir si cela n'augmente pas ce risque de développement de tumeurs. Je pense que le recul que l'on a de traitement de ces enfants n'est sûrement pas suffisant pour éliminer ce risque. C'est une remarque, et je voulais avoir un peu le sentiment de Marc sur ce problème.

L'autre question concernait les autres indications traitement par hormone de croissance, parce qu'il y en a tout de même pas mal, hormone de croissance de recombinante, retard de croissance intra-utérin, insuffisance rénale, etc. Y a-t-il des études en cours dans ces indications ?

Monsieur Nicolino. - Je vais répondre d'abord par la dernière question. Clairement, toutes les indications que vous avez citées, qui ne sont pas abordées aujourd'hui, le retard de croissance intra-utérin en particulier, font l'objet du plan de développement du produit NOVONORDISK.

Je commence tout de même par votre commentaire. Ce n'est pas rare de traiter un enfant naif par hormone de croissance à l'âge de sept ans. Je prends l'exemple simple d'une situation vraiment bien documentée, qui est par exemple un syndrome d'interruption de la tige pituitaire. L'enfant, dès la vie fœtale a une atrophie hypophysaire parce qu'il y a une malformation à ce niveau. Vous naissez avec une petite hypophyse, mais vous gardez toute votre vie une petite hypophyse. C'est-à-dire que dans les premières années de la vie, la taille limitée d'hypophyse suffit à fabriquer l'hormone de croissance, mais à un moment donné, cela ne suffit plus. Le déficit apparaît, pourquoi pas à 7 ans, donc c'est tout à fait possible.

Les taux d'IGF1 qui posent le problème du risque que l'on avait déjà évoqué avec un dossier précédent, c'est toute la question de ne pas surdoser ces patients en facteurs de croissance qui sont éventuellement susceptibles de, pas forcément être un facteur causal, mais cela peut éventuellement aggraver une situation tumorale méconnue, sous-jacente. Il y a beaucoup de patients traités par hormones de croissance qu'ils ont des anciens cancéreux, comme vous le savez. Toute la radiothérapie ou certains traitements de tumeurs cérébrales en font partie. Ils n'ont plus d'hypophyse, donc ils sont traités par hormones de croissance. On veut absolument avoir des taux d'IGF1 dans les normes.

Dans l'étude, ils montrent bien que 100 % des enfants sous sa forme hebdomadaire n'ont jamais dépassé un taux d'IGF1 supérieur à +2DS, sauf un patient. Je pense que c'est à peu près la même chose. Parce que les traitements avec la forme sous-cutanée, le but est souvent de maintenir un taux d'IGF1, non pas sur la moyenne, mais souvent dans les valeurs hautes de la normale.

Par contre, ce que j'ai essayé de souligner, c'est que pour obtenir ce résultat sous la forme hebdomadaire, d'être sûr de maintenir le taux d'IGF1 entre 0 et +2DS, il faut une titration efficace. J'ai souligné le fait que ce n'était pas évident d'avoir la titration aussi efficace qu'on l'a aujourd'hui, avec cette obligation de faire une prise de sang plutôt hospitalière, parce que les taux d'IGF1 de référence en laboratoire de ville, c'est difficile, qui correspondrait exactement à J4 post-injection. Cela veut dire que par exemple, si la consultation a lieu le mercredi, cela veut dire que l'injection hebdomadaire doit avoir lieu tous les samedis.

Ce sont des côtés pratiques qui ne sont pas insurmontables, mais pour se protéger du risque que vous évoquez, cela nécessite tout de même de développer des modalités de prise en charge qui ne sont pas celles d'aujourd'hui.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Vous êtes tout de même d'accord pour dire qu'on n'a tout de même pas assez de recul dans les essais pour être certain qu'il n'y a pas un surrisque de développement de tumeurs.

Monsieur Nicolino. - Oui. C'est sûr. Sur le diagramme, je n'ai pas parlé des études de suivi. Dans les premières études de phase II, certains patients ont bénéficié d'une étude d'extension. On a des patients sous somatogon depuis plus de six ans maintenant tout de même.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Bonjour Marc, Merci pour ton rapport. Je voulais poser une question qui s'adresse à toi, mais aussi m'interroge sur une discussion de ce matin de la commission pour un autre médicament. En effet, j'ai remarqué que 75 % des enfants étaient, caucasiens, et que 23 % étaient asiatiques. Ce qui est tout à fait remarquable, c'est de voir que le gain de croissance, le différentiel de croissance entre somatogon et hormone de croissance, est relativement modéré, mais significatif chez les enfants qui étaient originaires d'Europe de l'Ouest, qui était absent chez les enfants qui étaient originaires de tout ce qui Europe de l'Est, et qui était tout à fait considérable chez les enfants qui étaient d'origine asiatique, Vietnam, en fait, j'ai oublié pays. Qu'est-ce qui pourrait expliquer cette différence inter-originaire de pays d'origine ?

Monsieur Nicolino. - C'est une question difficile. Je n'ai pas trop de réponses, mais dans les études de phase II, surtout de pharmacocinétiques ils ont bien montré que la lésion au récepteur du somatogon est légèrement inférieure à la capacité de lésion de l'hormone quotidienne. S'il y a, suivant les origines ethniques, c'est possible, une variabilité génétique au niveau de la structure du récepteur, peut-être qu'il y a des sensibilités différentes de ce fait. Puisque somatogon active moins facilement le récepteur de l'hormone de croissance que l'hormone de croissance quotidienne. Sinon, je ne sais pas répondre autrement à la question.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Étienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - J'avais juste une question sur la façon dont vous interprétez la différence, quand on regarde le détail du rapport de l'étude de phase III sur les effets indésirables, avec vraiment plus de réactions au site d'injection, avec notamment une douleur rapportée dans 40 % des cas, dont 5 % qualifiés comme sévères, et avec une vraie différence

avec le groupe à injection quotidienne, puisque c'est quasiment doublé, avec plus d'érythèmes, vraiment plus d'intolérance au site d'injection. Cela semble un peu discordant avec la supériorité sur un score qui, si j'ai bien compris, est basé essentiellement sur ce qu'ils appellent le fardeau des injections. On ne comprend pas très bien comment plus il y a d'effets de secondaires, qui *a priori* donnent des symptômes, conduisent à une supériorité sur des scores qui évaluent des choses qui ne sont pas très loin, comme la gêne ou la douleur.

Avez-vous une interprétation de cette discordance ? C'est vrai que l'intérêt du produit est d'être tout de même de pouvoir faire moins d'injections. Si ces injections sont plus contraignantes. C'est important que nous ayons une idée, si cela doit valoriser ou pas notre évaluation.

Monsieur Nicolino. - Pourquoi cela n'a-t-il pas impacté les résultats de qualité de vie ? Je pense que la majorité des critères de ces études de fardeau de traitement, c'est plus l'intérêt de la flexibilité. La douleur passait un peu au second rang parce que l'hormone hebdomadaire, cela a été décrit par l'association, cela permet de partir une semaine chez les grands-parents sans avoir le problème de l'injection, dans les familles séparées, c'est plus simple. On peut faire intervenir éventuellement, si l'enfant est petit et qu'il part un mois en colonie, pourquoi pas une infirmière libérale pour faire une injection hebdomadaire, alors que c'est tout de même difficile de faire venir une infirmière pour une injection sous-cutanée quotidiennement. Les parents apprécient cette flexibilité, et pour le patient et l'entourage, les douleurs sont passées au second plan, même si elles existent. Cela ne m'étonne pas que ce côté non lié aux douleurs, mais par rapport à l'utilisation d'une forme hebdomadaire qui simplifie la vie emporte le morceau au niveau de l'échelle de qualité de vie.

Par contre, je suis d'accord avec vous qu'il y a tout de même un effet secondaire qui est net au niveau des effets locaux, au niveau du point d'injection. Je ne sais pas si je suis dans le vrai, mais j'ai trois explications. La première, j'ai dit tout à l'heure, le volume est le plus important. On a l'habitude en injection cutanée, les diabétiques, quand ils se traitent, se traitent par cinq injections sous cutanées par jour. On voit très bien que quand le volume augmente, parce que l'âge augmente et que la dose augmente, ce sera aussi le cas pour l'hormone de croissance. Le volume est la raison principale de la sensation. Là, on est dans des volumes supérieurs, clairement.

Deuxièmement, là aussi, je n'ai pas de réponse, mais je fais toujours parler avec l'insuline parce qu'on a plus d'expérience, il y a des marques d'insuline qui sont douloureuses et des marques d'insuline qui ne sont pas douloureuses. Pourquoi ? parce que l'excipient est différent. La glargine, qui est une insuline retard de référence a un excipient acide parce que la longue durée d'action de cette insuline est basée sur le fait que l'on va passer du flacon acide au tissu sous-cutané neutre qui fait que la libération d'insuline sera modifiée. Les patients le savent très bien, à l'aveugle, ils reconnaîtraient l'insuline parce qu'elle pique et l'autre ne pique pas.

L'excipient de somatogon, je ne sais pas.

Donc un volume, l'excipient pour expliquer qu'une douleur est plus douloureuse qu'une autre. Après, il y a aussi le fait qu'on est dans un domaine de facteurs de croissance, un produit qui

va rester de façon plus prolongée et peut-être au niveau de la zone sous-cutanée, là aussi, de façon plus prolongée, on peut s'attendre qu'il y ait des modifications du tissu sous cutané, que n'a pas la forme quotidienne.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'application d'EMLA avant pourrait-elle prévenir ces douleurs ?

Monsieur Nicolino.- Oui, clairement ce sont des patients qui font de l'EMLA systématiquement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et ça marche ?

Monsieur Nicolino.- Ça marche pour la douleur. Parce que s'il n'y a que la douleur, EMLA marche très bien. Les données qu'on n'a pas aujourd'hui, parce qu'on n'en parle jamais dans le diabète. Vous savez que si l'injection, vous la faites toujours au même endroit, ce n'est pas la sensation de l'injection, cela va être tous les problèmes de lipodystrophie. L'hormone de croissance, c'est pareil. Si l'injection est faite au même endroit, elle aime. EMLA calmera la douleur, elle ne gênera pas éventuellement des modifications du tissu sous cutané, lipoatrophie ou lipohypertrophie, mais qui peuvent être aussi douloureuses.

C'est basé sur l'éducation thérapeutique. Théoriquement, on modifie les points d'injection, et il n'y a pas de remaniement du tissu sous cutané.

Pierre Cochat, Président.- D'autres questions ? Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais une question complémentaire sur la chronocinétique de l'IGF1. Je voulais savoir comment étaient les variations spontanées de l'IGF1 chez les gens qui n'ont pas d'injection. Deuxièmement, y a-t-il un problème de carcinogenèse dans les cas d'hypersécrétion, genre acromégalie, etc.

Monsieur Nicolino.- Oui, à la deuxième question. L'acromégalie non traitée peut se présenter *de novo* avec déjà un cancer du tube digestif notamment. Des facteurs de croissance IGF1 non contrôlés sur de très longues périodes donnent des cancers, c'est bien décrit. La variation de l'IGF1, je dirais que normalement, c'est pour cela que l'on peut faire des dosages à n'importe quel moment de la journée. À la consultation, le taux est stable sur les 24 heures, et le seul facteur de variation important chez un sujet normal non traité, c'est l'état de nutrition. Si vous êtes dénutri, c'est un facteur de dénutrition. On n'a pas parlé de sa protéine porteuse, qui est l'IGFBP3, mais si vous avez un enfant qui est à jeun, pas à jeun depuis 24 heures, mais clairement qui est dénutri depuis une certaine durée, vous avez forcément un taux d'IGF1 très bas.

Pierre Cochat, Président.- OK, très bien. Marc, on te remercie beaucoup pour cette expertise. On va discuter encore peut-être un peu, ensuite voter. Merci à toi. Bon après-midi. Au revoir.

(Monsieur Nicolino quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Le chef de projet a-t-il des points à rediscuter éventuellement ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce sera après les votes. C'est pour le statut de médicament d'exception, en fonction de ce que vous votez. Il n'y a pas de choses particulières à énoncer. On va essayer de mettre une phrase sur les DGF1 et peut-être le changer un peu l'avis dans ce sens. Parce que ce n'est pas ce qu'on avait mis de base. Sinon, je n'ai rien à dire d'autre.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Pas d'autres commentaires ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Qu'en penses-tu, Pierre ?

Pierre Cochat, Président.- Je trouve que sur le plan pratique, c'est tout de même très bien. C'est vrai que ce qui m'ennuie, c'est l'histoire du volume de l'injection. Les résultats cliniques me paraissent tout à fait bien. La qualité de vie est certainement améliorée sous réserve de cette histoire de l'injection. 40 % des patients, cela fait tout de même pas mal. Il n'a pas tellement dit, on aurait pu lui demander d'ailleurs, ce que cela donnait dans le temps. Avec le temps, n'y a-t-il pas une diminution de cette réaction locale ? J'ai oublié de lui demander. Mais je trouve que c'est bien.

C'est tout de même sacrément contraignant, parce que ces enfants qui prennent de l'hormone de croissance, c'est toujours pendant de nombreuses années. Si on admet l'âge de sept ans comme début, ils arrêtent quand la croissance est terminée, c'est-à-dire parfois jusqu'à 18 ans. Ce sont tout de même des traitements très longs. Sans compter qu'une injection quotidienne, c'est un aspect qui ne relève pas de la CT, mais au niveau de l'impact organisationnel, pour employer un terme à la mode, ce n'est pas rien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Justement, ce que tu viens de dire, c'est que pour moi, ce serait une ASMR V mais un intérêt de santé publique, parce que cela change l'organisation des soins. Nous sommes dans le même cas de figure.

Pierre Cochat, Président.- On est absolument d'accord. C'est ce qu'on a dit aussi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Combien arrêtent-ils à cause des problèmes d'injection locale ? Il y en a beaucoup ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il aurait fallu lui demander.

Pierre Cochat, Président.- Dans l'étude, le chef de projet le sait-il ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il faut que je retrouve les résultats.

Pierre Cochat, Président.- Ta question, Michel, c'est en général, dans les hormones de croissance ou dans celle-ci ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non justement, on dit qu'il y en a beaucoup. C'est vrai que dans les injections sous-cutanées, quand elles sont en retard, il y a toujours des effets locaux. La question c'est : est-ce qu'ils s'arrêtent ou est-ce qu'ils reviennent à l'injection quotidienne ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est pas à noter s'ils reviennent à l'injection quotidienne, mais sur les 224 patients qui ont été inclus dans l'étude, il y en a 222 qui ont terminé l'étude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pardonnez-moi, mais dans le papier de *JCEM* de juin 2022, le nombre de sujets qui ont arrêté le médicament de l'étude à cause d'effets indésirables dans les trois groupes, c'est 1, 0 et 1. C'est vraiment un très faible nombre.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a deux patients.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Dans l'étude, ce n'est peut-être pas exactement comme hors d'une étude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait. Mais on a les données de l'étude, dans la publication.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce qu'on voulait dire aussi, c'est qu'au vu de ce qu'a dit l'expert, il y aurait un impact positif non négligeable sur le parcours de vie du patient. Mais en termes d'organisation des soins, s'il y a des taux d'IGF1 à faire à des temps précis, cela peut être aussi un impact négatif.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faut le faire une fois, non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, ils font le bilan IGF1 une fois tous les trois mois, à peu près, ce n'est pas systématiquement. C'est avec un autre bilan endocrinien qu'on renouvelle aussi. Mais c'est vrai que cela impacte plutôt négativement, pas beaucoup, mais tout de même.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le volume impose-t-il une restriction d'âge ? Y a-t-il des enfants trop petits pour cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est trois ans et demi.

Pierre Cochat, Président.- C'est proportionnel au gabarit tout de même, le volume. C'est une posologie qui est ramenée au poids, donc le volume aussi. Les plus jeunes ont des volumes moins importants.

Je vous propose de voter. La question qui se pose est l'ISP. Le bureau était favorable à un ISP pour les raisons que l'on vient de vous donner de l'injection hebdomadaire.

Le chef de projet peut-il nous dire comment, en termes de SMR et d'ASMR, était évaluée la dernière GH qu'on a évaluée ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'ASMR, il n'y en avait pas vraiment dans cette indication, dans le sens où cela date des années 2000.

Pierre Cochat, Président.- Il me semble qu'il n'y a pas longtemps, on en a revu les hormones de croissance.

Un chef de projet pour la HAS.- Pas dans cette indication. C'était chez les adultes.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tu as raison. Donc SMR important et l'ASMR qui était à discuter entre IV ou V. Le statut de médicament d'exception, c'est le statut qui est déjà celui qui est attribué à toutes les autres hormones de croissance. Il n'y a donc pas de raison de ne pas lui attribuer. Je vous propose de voter : ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 18 voix

Pas d'ISP : 1 voix

Abstention : 2 voix

SMR important : 20 voix

Abstention : 1 voix

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 18 voix

Abstention : 1 voix

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci. Adoption sur table ?

Un chef de projet pour la HAS. Je ne sais pas trop. Ce ne sont pas les revendications du laboratoire, cela pose-t-il un problème ? Cela ne me dérange pas, donc adoption sur table.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

OPICAO4

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