



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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 - Audition – Inscription (CT)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à NGENLA.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Madame Castaigne ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

(Sandrine Benaroche, Anaïs Reynaud, Olivier Demarcq et Vincent Elleboode rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je souhaite la bienvenue au laboratoire PFIZER, qui a demandé une audition pour leur produit NGENLA. Nous allons d'abord donner la parole à notre chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation et dix minutes de discussion et de questions avec nous s'il y en a.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous recevez aujourd'hui le laboratoire PFIZER pour une audition sur l'avis de la commission de transparence du 14 septembre dernier qui concerne la demande d'inscription de la spécialité NGENLA dans le traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance.

Pour rappel, NGENLA est le somatrogon, une hormone de croissance à injection hebdomadaire, a contrario des hormones de croissance déjà disponibles à injection quotidienne.

Ce dossier reposait sur deux études de phase 3 randomisées en ouvert versus somatropine à injection quotidienne, qui ont démontré la non-infériorité du somatrogon sur la vitesse de croissance annualisée et la supériorité du somatrogon sur l'échelle DCOA-1, qui mesurait l'interférence du traitement dans la vie du patient.

Sur la base de ces données, vous aviez octroyé un SMR important, un intérêt de santé publique et une ASMPV compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité à 12 mois du somatrogon en administration hebdomadaire par rapport à la spécialité GENOTONORM en injection quotidienne sur la vitesse de croissance annualisée ;
- de la démonstration d'une supériorité sur l'interférence du traitement avec la vie du patient en raison de la simplification de l'administration ;
- du profil de tolérance comparable à celui de la somatropine dans les études, hormis concernant les réactions au site d'injection et l'immunogénicité, plus fréquentes avec le somatrogon ;
- des incertitudes de tolérance à long terme concernant l'exposition à un niveau accru

d'IGF-1 non physiologique, y compris les risques potentiels de néoplasie et d'altération de la tolérance au glucose.

Je laisse la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez donc la parole pour un quart d'heure.

Sandrine Benaroche.- Merci. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence, nous vous remercions de nous donner l'opportunité aujourd'hui d'être reçus dans le cadre de cette audition relative à l'évaluation de notre spécialité NGENLA.

Je suis Sandrine Benaroche, Directrice accès au marché chez PFIZER. Je suis accompagnée aujourd'hui par Monsieur Vincent Elleboode, Responsable accès au marché, Monsieur Olivier Demarcq, Directeur médical des maladies rares, et Madame Anaïs Reynaud, Responsable médicale endocrinologie.

NGENLA a été évalué par la commission de la transparence dans l'indication de traitement des enfants et adolescents de 3 à 18 ans présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante de GH le 14 septembre dernier.

Les conclusions sont celles qui viennent d'être décrites et qui sont mentionnées sur cette diapositive. Nous sommes ici pour solliciter une révision du niveau d'ASMR. Nous souhaitons vous présenter les éléments qui justifient selon nous d'une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique au vu de l'amélioration de la qualité de vie liée à la réduction de la fréquence d'administration par rapport au traitement par hormone de croissance à injection quotidienne.

Pour commencer la démonstration, je laisse la parole à Monsieur Olivier Demarcq, qui va vous présenter le fardeau que représentent les traitements actuels dans cette pathologie.

Olivier Demarcq.- Merci, Sandrine. Bonjour à tous. Tout d'abord, rappelons que le déficit en hormone de croissance, ou GHD, est une maladie rare, pédiatrique, qui est attribuable à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires.

En plus des atteintes métaboliques, morphologiques et physiques, la petite taille chez les enfants et les adolescents impacte le développement psychosocial, entraînant une mauvaise image de soi, un isolement social, également associés à une baisse importante de la qualité de vie. La prise en charge actuelle est basée sur la supplémentation en hormone de croissance recombinante. Ces traitements ont montré qu'avec un schéma thérapeutique optimal, les patients atteints de déficit en hormone de croissance pouvaient atteindre leur taille cible. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible et a pour objectif l'obtention d'une taille finale proche de la taille cible attendue.

Les injections journalières en hormone de croissance représentent un fardeau important et impactent la qualité de vie de ces jeunes enfants ainsi que celle de leur entourage. L'impact du traitement se ressent principalement sur les activités quotidiennes, sociales, ludiques, et complique la vie des enfants quand il s'agit notamment de dormir hors du domicile ou de

voyager. Il est à noter que le fardeau est d'autant plus important que l'injection est quotidienne, sur plusieurs années, et qu'il affecte une population pédiatrique.

À la lecture des transcriptions de la première évaluation, on perçoit que ce fardeau a été très bien illustré par l'association de patients, avec notamment un impact social, relationnel et psychologique pour les enfants qui vivent les piqûres comme une agression physique. Il existe ainsi un besoin médical partiellement couvert, un fardeau du traitement par hormone de croissance quotidien et une vraie attente des patients à avoir à disposition un traitement par hormone de croissance hebdomadaire.

Afin de répondre à ce besoin, PFIZER a construit un plan de développement pour la spécialité NGENLA autour de deux études cliniques de phase 3. Ces deux études visaient à démontrer une amélioration de la qualité de vie des patients via cette réduction de la fréquence d'injection tout en apportant une efficacité similaire sur la croissance.

Pour ces deux études, la première est une étude de non-infériorité versus GENOTONORM, dont le critère principal de jugement est la vitesse de croissance annualisée à 12 mois. La seconde est une étude de supériorité versus les hormones de croissance journalières à base de somatropine, dont le critère principal était un critère de qualité de vie, à savoir la diminution de l'impact du traitement sur la vie quotidienne.

Cette seconde étude a été développée spécifiquement pour démontrer que NGENLA répondait aux besoins des patients, mais aussi aux exigences des autorités réglementaires en matière de démonstration d'impact sur la qualité de vie, exigences qui ont été détaillées dans la doctrine de la commission et sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir ensuite.

Premièrement, les résultats de la phase 3 de non-infériorité versus GENOTONORM ont montré que NGENLA était non inférieure à GENOTONORM sur la vitesse de croissance annualisée à 12 mois avec une différence de 0,33 centimètre par an. Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats cohérents par rapport à l'analyse principale.

À travers les résultats de cette étude de phase 3, nous souhaitons aussi revenir sur les taux d'IGF-1, pour lesquels des questions ont été soulevées par la commission lors de sa première évaluation. Nous tenions simplement à préciser que somatogon agit sur le même récepteur que celui de la GH quotidienne et qu'il n'est ainsi pas attendu de nouveau type d'effet indésirable, que les taux moyens d'IGF-1 sont toujours restés dans la norme de 2 dérivations standard, et qu'à 12 mois le taux moyen était de +0,65 déviation standard.

Seuls 3 patients ont dépassé de manière transitoire le seuil moyen de 2 dérivations standard. Une réduction de dose pour ces patients a été mise en place et elle a permis un retour à la normale. Chez ces patients, il n'y a eu aucune répercussion clinique supplémentaire, quand on compare au bras GENOTONORM. Malgré ce dépassement transitoire, le profil de sécurité est resté identique. Enfin, l'Agence européenne du médicament a validé l'aspect pharmacocinétique et pharmacodynamique de la spécialité NGENLA.

Je laisse désormais la parole à Vincent Elleboode, qui va vous présenter les données de qualité de vie.

Vincent Elleboode.- Merci, Olivier. Revenons maintenant sur la deuxième étude de phase 3, cette fois-ci de supériorité sur la qualité de vie. Cette étude a été réalisée par rapport à l'objectif même du traitement, c'est-à-dire démontrer une supériorité sur la qualité de vie des patients liée à la réduction de la fréquence d'injection.

À notre connaissance, cette étude est la première du genre que la commission a l'occasion d'évaluer afin d'appréhender la valeur ajoutée d'un produit en termes de qualité de vie liée à la réduction de la fréquence d'injection. En effet, selon notre analyse, d'autres produits avec un profil similaire, c'est-à-dire apportant une réduction de la fréquence d'injection avec une efficacité non inférieure, comme ALPROLIX et plus récemment ULTOMIRIS, ont été évalués par la commission et leur progrès a été reconnu. Cependant, ces produits, dans différentes pathologies, n'avaient pas apporté la démonstration de cette amélioration en termes de qualité de vie.

PFIZER a décidé de réaliser cette étude pour répondre aux exigences des autorités et de la HAS afin de démontrer le progrès apporté par NGENLA par rapport aux hormones de croissance en injection quotidienne.

Concernant la méthodologie de cette étude de phase 3, elle était ouverte, randomisée sur 24 semaines, avec un cross-over à 12 semaines. Il y avait donc deux séquences de traitement possibles : somatropine puis somatogon, ou somatogon puis somatropine.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de NGENLA sur la réduction du fardeau du traitement par rapport aux hormones de croissance à injection quotidienne. Au total, 87 % de patients non naïfs de traitement ont été inclus dans cette étude. Nous aimerions préciser que le design en ouvert de cette étude se justifie par le fait que les deux traitements se différencient par leur fréquence d'injection et qu'une étude en double aveugle n'était donc pas réalisable pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie apportée par la réduction de la fréquence d'injection. Ce design en ouvert a été notamment validé par l'EMA.

Si nous regardons le critère de jugement principal, celui-ci portait sur l'évaluation de la différence du fardeau de traitement sur la vie du patient mesurée à l'aide du score « patient life interference » entre somatropine à injection quotidienne et NGENLA à injection hebdomadaire. Le score « patient life interference » est un sous-score du questionnaire DCOA-1, questionnaire spécifique pour l'évaluation de l'adhésion et du fardeau du traitement à base d'hormone de croissance.

Le score « patient life interference » comporte sept questions issues du DCOA-1. Cinq questions portaient sur la perturbation de la vie, une question portait sur le changement dans la vie quotidienne du patient du fait des injections d'hormone de croissance, et une question portait sur la gêne liée aux hormones de croissance.

Ce critère de jugement principal a été sélectionné pour sa pertinence pour évaluer au mieux l'amélioration du fardeau des patients et répondre au besoin médical identifié. Il a été sélectionné aussi sur la base de l'étude transversale qui a servi à effectuer la validation psychométrique du questionnaire DCOA et a été validé par l'EMA.

Si nous regardons maintenant plus en détail la méthodologie utilisée pour développer le questionnaire DCOA, nous pouvons considérer qu'elle est robuste au regard des recommandations en vigueur permettant de répondre aux exigences de la doctrine en matière de démonstration sur la qualité de vie. En effet, le questionnaire a été conçu selon les recommandations de la FDA, de l'EMA et de la task force ISPOR en matière de développement de questionnaire PRO avec l'ensemble des étapes clefs nécessaires à sa validation. De plus, son évaluation psychométrique a été faite par une étude transversale observationnelle qui a ensuite été publiée.

Si nous nous penchons maintenant sur les résultats de cette étude de phase 3, celle-ci a permis de conclure sur la supériorité de NGENLA par rapport aux hormones à injection quotidienne de manière statistiquement significative sur la réduction du fardeau du traitement avec une différence de -15,49 points. Les analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale. Il est à noter aussi que sur le critère de jugement principal, il y avait seulement 5,7 % de données manquantes pendant la période de traitement par NGENLA et 1,2 % de données manquantes pendant la période de traitement par somatropine.

Enfin, NGENLA démontre donc une efficacité statistiquement significative sur l'amélioration de la qualité de vie en réduisant le fardeau du traitement par rapport à somatropine liée à la réduction de la fréquence d'injection. Ce résultat a été pleinement reconnu par l'EMA, puisqu'il figure dans le RCP du produit.

Ensuite, nous souhaitons revenir sur les questions par rapport aux douleurs au point d'injection qui ont été soulevées par la commission lors de son évaluation, et notamment leur impact potentiel sur la qualité de vie. Ainsi, et malgré le fait qu'il y avait plus de réactions au site d'injection dans le bras NGENLA que pour les hormones de croissance à injection quotidienne, on peut voir que chez les patients non naïfs de traitement, c'est-à-dire ceux de l'étude de phase 3 sur la qualité de vie, il y avait des fréquences et des sévérités de douleurs au point d'injection similaires entre le bras NGENLA, avec 14,9 %, et somatropine, avec 12,8 %.

Chez les patients naïfs de traitement, c'est-à-dire ceux de l'étude de non-infériorité, pour les douleurs sévères spécifiquement, ces pourcentages étaient identiques entre les deux groupes, avec 11,6 % pour NGENLA et 10,3 % pour GENOTONORM.

Finalement, seul 1 patient a quitté l'étude de non-infériorité à cause d'une réaction au site d'injection. Enfin, nous tenons à préciser que dans le cadre de cette étude de non-infériorité, une méthodologie spécifique de collecte des données en lien avec la douleur au point d'injection a été mise en place. Cette méthodologie spécifique a pu engendrer une sous-évaluation de cet effet indésirable.

Ainsi, et au vu des résultats de l'étude de phase 3 sur la qualité de vie et des résultats des études préférences patients qui sont décrites dans le dossier, les douleurs à l'injection ne semblent pas impacter la qualité de vie des patients contrairement au fardeau des traitements actuellement disponibles.

En conclusion, NGENLA apporte, grâce à une amélioration de la qualité de vie démontrée selon les exigences décrites dans la doctrine, une réponse supplémentaire au besoin médical

partiellement couvert par les hormones de croissance à injection quotidienne en réduisant la fréquence d'injection de 7 à 1 par semaine. Cette réponse était attendue par les patients et les aidants.

Selon la doctrine de la HAS, la démonstration d'une amélioration de la qualité de vie peut conduire à une ASMR supérieure à V. Pour cela, la démonstration doit être fondée sur une méthodologie robuste et des échelles validées et adaptées. Or, comme décrit précédemment, l'étude de phase 3 spécifique sur la démonstration de la qualité de vie est robuste d'un point de vue méthodologique et utilise un questionnaire spécifique construit selon les recommandations en vigueur et dont la validité psychométrique a été validée par une étude longitudinale. De plus, il y avait peu de données manquantes sur le critère de jugement principal de cette étude de phase 3.

Ainsi, les données de qualité de vie issues de cette étude, démontrant une diminution statistiquement significative du fardeau du traitement avec NGENLA par rapport aux hormones de croissance à injection quotidienne et donc une amélioration de la qualité de vie, nous semblent répondre aux exigences de la commission et nous semblent pouvoir justifier une ASMR de niveau IV, comme spécifié dans la doctrine.

En effet, l'ASMR IV valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant et traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet non optimale au vu du contexte médical. Ce progrès peut être lié à la qualité de vie si cette dernière répond aux exigences de la HAS.

Je redonne la parole à ma collègue Sandrine Benaroché pour la conclusion de cet exposé.

Sandrine Benaroché. - En conclusion de cet exposé, et au regard :

- de la démonstration dans une étude clinique de phase 3 robuste de la supériorité de NGENLA sur l'amélioration de la qualité de vie par rapport aux hormones de croissance à injection quotidienne et ce de manière statistiquement significative liée à la réduction de la fréquence d'injection ;
 - du respect des exigences de la HAS sur la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie ;
 - du fardeau psychologique et social important que représentent les injections quotidiennes dans cette population d'enfants et d'adolescents, mais aussi du fardeau pour les aidants ;
- de la réponse supplémentaire qu'apporte NGENLA à un besoin médical aujourd'hui partiellement couvert par les traitements disponibles ;
- de la définition dans la doctrine de l'ASMR IV, à savoir un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant pouvant être lié à une amélioration de la qualité de vie ;

nous considérons que la spécialité NGENLA devrait être valorisée par une ASMR de niveau IV devant le progrès démontré par rapport aux hormones de croissance à injection quotidienne.

Notre exposé est maintenant terminé. Nous vous remercions pour votre attention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous vous remercions de la présentation. Il y a des questions. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Est-ce que dans la demande originale vous aviez sollicité un ISP ?

Vincent Elleboode.- L'ISP n'avait pas été revendiqué. Seule l'ASMR IV avait été revendiquée dans le dossier initial.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Très bien. Vous avez peut-être noté que nous avons attribué, en raison de l'amélioration de la qualité de vie, un intérêt de santé publique. Peut-être que vous vous attendiez à une ASMR de niveau IV, mais en tout cas votre produit a été valorisé quant à la qualité de vie de ces enfants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais faire la même remarque. C'est-à-dire que nous avons valorisé le produit par l'ISP, mais j'ai aussi une question à poser concernant les taux d'IGF-1. À quel moment les prélèvements sont-ils faits par rapport aux injections ? Est-ce que c'est le taux résiduel ou est-ce à des temps précis après l'injection ?

Anaïs Reynaud.- Ce qui est recommandé, c'est de faire des prélèvements du taux d'IGF-1 à J4. Cela a été déterminé notamment dans une étude qui a évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de notre produit. Ce qui a été estimé, c'est que la concentration moyenne d'IGF-1 était à J4 et que le pic était plutôt à J2. Ce qui a d'ailleurs été validé par les autorités européennes, c'est de faire une recommandation à J4 pour le dosage du taux d'IGF-1.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les recommandations de l'EMA c'est une chose, mais ma question est de savoir à quel niveau est le pic par rapport aux injections quotidiennes. Avez-vous une comparaison du pic d'IGF-1 avec l'injection du produit par rapport aux injections quotidiennes ?

Olivier Demarcq.- Le pic d'IGF-1 est à J2.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- À combien est-il par rapport au pic d'IGF-1 avec une injection quotidienne ?

Vincent Elleboode.- Les dosages dans l'étude n'ont pas été tous faits à J4, même si J4 est la moyenne. Nous avons des dosages qui sont à J2, J3 et J4.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le pic est à J2. À quel niveau est ce pic ?

Anaïs Reynaud.- De manière générale, la plupart des patients qui sont dans l'étude restent dans les seuils de valeur normale.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai bien compris que c'est à J4.

Anaïs Reynaud.- Non, je vous parle pour J2.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je vous demande quel est le pic et quel est le niveau d'IGF-1.

Anaïs Reynaud.- Oui, justement, j'étais en train de répondre à votre question. Dans l'étude de phase 3, il y a eu des prélèvements du taux d'IGF-1 qui ont été faits entre J2 et J4. C'était même majoritairement des prélèvements de taux d'IGF-1 qui ont été faits sur J2 et J3. C'est là que l'on retrouve le pic du taux d'IGF-1.

De manière générale et pour la plupart des patients, on était dans les seuils de valeur normale entre 0 et +2 DS. C'est ce qu'on recherche d'un point de vue clinique. Par contre, il y a des patients qui ont eu des taux qui étaient légèrement supérieurs à +2 sur le pic identifié et non pas sur J4. Je précise bien que c'est sur le pic. Ensuite, on a mis en place, comme ce qui est stipulé, des réductions de dose de l'ordre de 15 %, puisque c'est ce qui est recommandé. Pour ces patients, nous avons eu des taux d'IGF-1 qui sont redescendus dans les valeurs normales de manière assez rapide.

Cela ne concerne pas tous les patients. Ce sont des cas précis et c'est tout l'intérêt d'avoir le suivi ensuite en clinique tous les 3 mois la première année pour justement ajuster le traitement à la bonne dose pour chaque patient.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Nous allons vous remercier de votre présentation et vous demander de vous déconnecter pour que nous puissions discuter votre argumentaire et que nous puissions délibérer à nouveau. Merci et bonne fin d'après-midi.

(Sandrine Benaroche, Anaïs Reynaud, Olivier Demarcq et Vincent Elleboode quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Comment valorise-t-on ce genre de chose avec espacement des doses ? Est-ce par l'ASMR ou est-ce par l'ISP ? Nous en avons discuté récemment pour d'autres produits et nous avons bien dit que l'ISP était une façon de valoriser un produit. Ils ont l'air de dire que dans la doctrine c'est par l'ASMR.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il y a un deuxième point de discussion. Ils ont fait cette étude de qualité de vie spécifique. Je voudrais savoir ce que Sylvie ou Clara peuvent nous dire sur la qualité de cette étude de qualité de vie ouverte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui me gêne, en plus, c'est qu'ils ont fait un essai en cross-over. En fait, ils ont randomisé l'ordre dans lequel les patients ont reçu les deux, et ils ne nous ont pas du tout détaillé s'ils ont vérifié les hypothèses qui sont nécessaires à l'analyse telle qu'ils l'ont présentée sur l'ensemble des enfants des résultats des deux traitements. C'est-à-dire qu'ils auraient dû nous montrer le fait qu'il n'y avait pas d'effet de recouvrement et pas d'effet période. Je n'ai pas vu dans le dossier si cela avait été vérifié, auquel cas la comparaison qui est montrée n'est pas robuste statistiquement.

Pour répondre à ta question qui concerne plus le fait que cela soit ouvert, j'en ai déjà parlé tout à l'heure sur l'autre étude. En plus, ici ce n'est pas vraiment de la qualité de vie. Ils mélangent des symptômes et tout un tas de choses.

Enfin, ce qui m'a frappée, c'est qu'ils parlent de qualité de vie et que tout de suite, ils disent « liée à la diminution de la fréquence des injections ». Je trouve qu'en plus ils ont une interprétation directe de ce qu'ils observent.

Ce sont les trois éléments que je voulais mentionner sur cette étude. Je ne sais pas si ça répond à ta question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela répond très bien parce qu'il y a les deux niveaux de discussion. Le premier niveau de discussion est effectivement celui que tu as souligné, Patrick, c'est-à-dire celui d'avoir une nouvelle forme injectable par semaine, etc., où dans la plupart des cas nous avons eu des études de non-infériorité et des choses comme cela, et où nous avons considéré qu'on ne valorisait pas.

Là, on nous offre en plus une étude spécifique de qualité de vie qui aurait pu ou qui pourrait nous permettre de discuter un peu la décision préalable que nous avons prise si elle était robuste. Je pense que cette étude de qualité de vie qu'ils nous ont présentée *larga manu* est quand même extrêmement discutable sur le plan de son contenu et de sa robustesse. C'était mon impression.

Jean-Christophe et Hugues veulent intervenir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler que nous avons eu une discussion, parce que nous sortions du groupe pédiatrique, pour savoir comment on pouvait valoriser avec les trois leviers de valorisation les médicaments pédiatriques. Il y avait donc le SMR, l'ASMR et l'ISP. Nous avons mis en pratique, peut-être de façon un peu hâtive, ce troisième levier de valorisation. Je me souviens très bien que Pierre Cochat avait accepté ce levier de valorisation.

Le laboratoire n'étant peut-être pas habitué, il nous a mis en avant une étude de qualité de vie qui malheureusement n'est pas une étude de qualité, sur laquelle il demande une ASMR IV. C'est la raison pour laquelle je leur ai posé la question de savoir s'ils avaient demandé un ISP, et la réponse a été « non ». Ils ont donc mal interprété cette valorisation de l'ISP, qui leur donnait peut-être un petit plus qui n'est peut-être pas reconnu dans l'ASMR.

En fait nous sommes un peu pris à notre propre piège parce que nous n'avons peut-être pas assez bien explicité la façon dont nous pouvons valoriser, avec ces trois leviers à la disposition de la commission de transparence, les études pédiatriques. C'est une étude de qualité de vie qui n'est pas de bonne qualité et nous sommes maintenant un peu comme l'arroseur arrosé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Brièvement, peut-être pour le chef de projet, il me semble que l'un des éléments de la discussion était qu'il y avait une amélioration probable du confort de vie liée à l'espacement des injections, ce qui est sans doute indéniable pour les

enfants, mais que c'était mis en balance avec des réactions au site d'injection qui étaient quand même nettement plus marquées si je me souviens bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour reprendre un peu les arguments qui avaient été énoncés lors de la première discussion, ce n'était pas tant sur la qualité de l'étude que sur le score DCOA-1 en lui-même, que vous n'aviez pas jugé comme étant à proprement parler un score de qualité de vie puisqu'il considère uniquement la perturbation de la vie du patient à la fréquence à laquelle il doit se faire injecter.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un score de symptôme. Ce n'est pas un score de qualité de vie. C'est un score pour évaluer ce qu'ils appellent le fardeau. D'ailleurs, ils changent les termes, même dans leur présentation. Ils parlent du fardeau des injections, mais ce n'est pas un score de qualité de vie. Cela n'évalue pas le bien-être dans toutes ses dimensions, psychosociales, etc. On parle beaucoup de qualité de vie, mais je pense que ce n'est pas un score de qualité de vie à proprement parler.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Totalement. C'était l'argument de ce côté-là. Il y avait aussi le fait qu'il y avait les chiffres sur les réactions d'immunogénicité et cette inquiétude sur les taux d'IGF-1, ou plutôt cette incertitude. C'est ce qui avait amené à ne pas mettre une ASMR IV mais plutôt à valoriser l'ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que nous avons à peu près fait le tour, donc nous allons voter entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous êtes 21 votants. Il y a 21 voix pour le maintien de l'avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. C'est donc un maintien de l'avis.