



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

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. Audition inscription (CT) : GHRYVELIN 60 mg (macimoreline (acétate de)) (CT-19930) CONSILIENT HEALTH

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à l'audition. Bonjour Messieurs, Mesdames de CONSILIENT HEALTH. On va d'abord présenter le dossier par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation. Ensuite, 10 minutes précises pour les échanges avec nous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire CONSILIENT HEALTH Limited exploitant la spécialité GHRYVELIN à base d'acétate de macimoreline en sachet de granules pour suspension buvable dosé à 60 mg. Cette spécialité a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence le 15 février 2023 dans l'indication diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Dans cette indication qui couvre un champ superposable au champ de l'AMM obtenu le 11 janvier 2019, la commission a octroyé un SMR faible, une ASMR V versus le traitement de référence, le test de tolérance à l'insuline et une absence d'ISP.

La stratégie de diagnostic du déficit en hormone de croissance est actuellement composée de tests dynamiques stimulant la sécrétion hypophysaire d'hormones de croissance. Ces différents tests présentent des limites, notamment :

- une importante variabilité infra-individuelle ;
- des contre-indications pour certains chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles épileptiques et chez les personnes âgées ;
- la nécessité d'une surveillance médicale dans les trois à quatre heures suivant leur réalisation afin de lire les résultats ou de garantir le bon rétablissement du patient.

Il faut noter qu'aucun de ces médicaments utilisés en pratique courante ne dispose d'une AMM en tant que test diagnostique de déficit en hormones de croissance chez les adultes. Il n'y a pas de test de gold standard, même si le test de tolérance à l'insuline est considéré comme le test de référence. Il est à noter que le laboratoire commercialisant la spécialité permettant de réaliser le test de stimulation à la GHRH-arginine, utilisée hors AMM, a récemment annoncé l'arrêt de sa commercialisation en France.

La demande d'inscription du laboratoire repose sur la soumission de deux études :

- une étude initialement comparative dont l'objectif a été modifié en cours d'essai pour évaluer l'intérêt diagnostique et la tolérance de GHRYVELIN comme alternative aux tests de tolérance à l'insuline et déterminer le seuil optimal du test GHRYVELIN ;
- une étude comparative randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la validité de l'utilisation d'une dose unique de GHRYVELIN par voie orale par rapport au test de référence, le test de tolérance à l'insuline pour le diagnostic du GHD.

La commission a octroyé un SMR faible et une ASMR V compte tenu de :

- L'absence de démonstration de l'équivalence de GHRYVELIN par rapport au test de tolérance

à l'insuline dans le diagnostic du GSD. Dans l'étude AEZS-130-052 ayant randomisé 157 patients susceptibles d'être atteints de GHD ou témoins sains dans cette étude, le test de stimulation à la macimoreline n'a pas montré de concordance suffisante et la performance du test n'a pu être jugée acceptable.

- Du fait que la validité de GHRYVELIN n'a pas été démontrée dans l'étude AEZS-130-047 portant sur 80 patients atteints de GHD ou témoins. La limite inférieure, l'un des critères de jugement secondaire, n'a pas été atteinte pour ce paramètre. La qualité méthodologique de cette étude a été jugée limitée du fait de nombreux amendements et analyses post-hoc.
- Le profil de tolérance de GHRYVELIN marqué par des dysgueusies, de la fatigue et des nausées, favorable par rapport au comparateur qui est le test de tolérance à l'insuline. Toutefois, GHRYVELIN provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé dont le mécanisme est inconnu et à surveiller.
- L'absence de Gold standard dans le diagnostic du GHD de l'adulte.

La commission considère que GHRYVELIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'ITT. Elle a également conclu qu'il n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique compte tenu d'une absence d'impact supplémentaire démontrée sur la morbi-mortalité, un impact supplémentaire attendu mais non démontré sur la qualité de vie et un impact supplémentaire démontré en termes de tolérance.

Malgré ces avantages, en termes d'administration en prise unique par voie orale et de contraintes allégées post-administration pour les patients, GHRYVELIN ne peut se substituer au test de référence (l'ITT) selon la commission. Les données disponibles ont mis en évidence une performance inférieure du test de diagnostic du GHD avec GHRYVELIN par rapport au test de référence (l'ITT). La commission a conclu que GHRYVELIN a une place dans la stratégie diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l'adulte en deuxième intention, à savoir en cas de contre-indication ou d'échec à l'ITT.

Je cède la parole au laboratoire.

M^{me} CHERNAÏ. Je vous remercie. Nous vous remercions pour ce résumé. Merci beaucoup de nous recevoir pour cette audition. Nacima Chernai, responsable médicale et scientifique pour CONSILIENT HEALTH. Je suis accompagnée de Glenn Darley, directeur de l'Unité *European specialty products* pour CONSILIENT HEALTH, du Docteur Nicola Ammer, Directrice médicale et responsable du développement clinique de la macimoreline chez Aeterna Zentaris. Nous avons demandé l'avis au Professeur Thierry Bruelle chef de service du département d'endocrinologie à Marseille. Il n'est pas présent avec nous, mais il nous a aidés à préparer cette audition.

Je reviens assez rapidement sur l'évaluation qui a été adoptée le 22 février avec un avis favorable au remboursement dans le cadre de l'indication c'est-à-dire le diagnostic du déficit en hormone de croissance chez les adultes, un SMR faible, une ASMR V et une place dans la stratégie thérapeutique, stratégie diagnostic du GHD en deuxième intention, à savoir en cas de contre-indication ou d'échec à l'ITT.

Notre requête est un SMR modéré et une place dans la stratégie thérapeutique en première intention dans la stratégie diagnostic du GHD en première intention comme un choix possible pour les

Commission de Transparence

Audition inscription (CT) : GHRYVELIN 60 mg (macimoreline (acétate de)) (CT-19930) CONSILIENT HEALTH

endocrinologues.

Pour ce premier point de SMR modéré, nous souhaitons revenir sur deux éléments qui sont dans le dossier :

- L'obtention d'une AMM après un développement clinique que vous avez bien résumé. GHRYVELIN est un nouveau médicament à visée domestique avec une AMM.
- Le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables jugé faible par la commission et que nous proposons comme important.

GHRYVELIN, nouveau médicament avec une AMM qui a un développement spécifique dans le diagnostic du GHD chez l'adulte, apporte une réponse à un besoin médical persistant aujourd'hui en termes de tests diagnostic dans la GHD, à savoir qu'il est efficient, bien toléré, reproductible et permet d'épargner les ressources et surtout les contraintes pour le patient.

Comme vous l'avez bien souligné, aujourd'hui, la disponibilité des tests est limitée et a des limitations, notamment le test de référence (l'ITT), avec cette utilisation hors AMM de l'insuline pour atteindre un niveau de glycémie assez bas, < 0,4 gr/L pour espérer stimuler la sécrétion de GH et avoir ce diagnostic de GHD chez les adultes si les pics de sécrétion sont inférieurs aux seuils définis dans les recommandations.

Ce test nécessite une surveillance médicale étroite, non seulement pour surveiller les taux de glycémie afin de réaliser ce prélèvement uniquement lorsque la glycémie est $\leq 0,4$ mg/dL, mais aussi pour surveiller les symptômes gênants de l'hypoglycémie et les corriger assez rapidement, qui parfois peuvent être sévères. Il nécessite également une surveillance supplémentaire après la réalisation du test. C'est le premier élément.

Le deuxième élément, le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables, nous le considérons comme important au vu des résultats d'efficacité. Certes, l'un des deux co-critères principaux n'a pas été atteint lors de l'étude 052, mais ceci nous amène à dire que GHRYVELIN permet un diagnostic du GHD chez les adultes tout en étant plus restrictif que l'ITT. Nos attentes en matière de test stimulation dans le diagnostic du GHD chez les adultes sont de confirmer le diagnostic grâce à une sensibilité élevée, mais surtout de limiter les taux de risque de faux positif grâce à une spécificité élevée et en limitant une exposition non nécessaire à l'hormone de croissance pour les patients.

GHRYVELIN a une efficacité comparable à l'ITT et est même plus restrictif grâce à :

- une spécificité de 96 % ;
- une concordance négative élevée ;
- moins de résultats positifs que l'ITT au seuil de diagnostic de l'étude qui est à 5,1 pour l'ITT ;
- toutes les analyses secondaires exploratoires réalisées pour comparer cette efficacité, spécificité et sensibilité de GHRYVELIN comparé à l'ITT ont montré des résultats acceptables et suffisants.

Au cours de la procédure d'AMM européenne, l'EMA nous ont demandé une analyse et une

comparaison d'un résultat d'efficacité, de spécificité et de sensibilité selon les standards européens, à savoir comparer avec un test ITT au seuil inférieur à 3 ng/mL. Lors de cette procédure, la pertinence de la valeur du seuil de GHRYVELIN à 2,8 ng/mL et la pertinence d'un seuil unique ont aussi été discutées. Au vu des résultats que nous avons fournis à l'Agence européenne, ce seuil de diagnostic unique de 2,8 ng/mL et la performance de GHRYVELIN ont été acceptés. Je rappelle les résultats avec la comparaison au seuil selon les recommandations en cours en France et en Europe de 3,0 ng/mL, à savoir une spécificité élevée conservée, une concordance négative élevée, une amélioration de la concordance positive qui passe ici à 86 % et une limite inférieure qui devient supérieure à la limite acceptable.

Le deuxième point concernant ce rapport efficacité diagnostique/effets indésirables que nous considérons comme important est le profil de tolérance. Le profil de tolérance est nettement amélioré grâce à un mécanisme d'action complètement différent, pas d'induction d'hypoglycémie et des effets indésirables nettement moins fréquents observés d'intensité légère et transitoire pour GHRYVELIN, n'ayant pas nécessité de prise en charge spécifique après la réalisation du test, comparativement à des effets indésirables et des symptômes d'hypoglycémie certes attendus, mais ô combien gênants pour les patients et pour les personnels soignants. Pour les effets indésirables classés à grade 3 et d'intensité supérieure au grade 3, nous avons observé plus d'effets indésirables, 7 % et pas 0,6 %.

Cela nous amène à notre deuxième revendication et une autre revendication qui est la place dans la stratégie thérapeutique, le diagnostic du GHD chez les adultes en première intention. GHRYVELIN est un nouveau médicament autorisé par une AMM et représente un choix possible en première intention à la disposition des endocrinologues :

- Un test de stimulation performant, bien que plus restrictif que le comparateur, grâce à un seuil de diagnostic unique et bas de 0,8 ng/mL cohérent avec les recommandations et les pratiques actuelles, une haute spécificité, ce qui est attendu pour un test diagnostique de la GHD, une évaluabilité élevée et un taux de réétabilité élevée.
- Une efficacité également montrée lors des résultats des analyses selon les conditions des recommandations européennes.
- Un test très bien toléré avec moins d'effets indésirables.
- Un test qui apporte des avantages certains et évidents en termes d'administration et de surveillance, surtout pour les patients en évitant des effets indésirables gênants de hypoglycémie, grâce à une prise orale unique, une durée de traitement nettement plus courte et seulement trois prélèvements sanguins à 45, 60 et 90 minutes après la prise du médicament et ne nécessitent pas de surveillance spécifique durant et à la suite du test.

Je termine avec la slide du Professeur Brue, que nous remercions de nous avoir aidés et conseiller pour cette audition, je cite :

- « Une utilisation de première intention de Ghryvelin devrait être un choix possible pour les endocrinologues.
- L'utilisation hors AMM de l'insuline IV était « le gold standard » tant qu'aucune alternative

n'était disponible avec une efficacité diagnostique similaire et un meilleur profil de tolérance.

- Ghryvelin a démontré une efficacité robuste par rapport à l'insuline à un seuil de diagnostic rigoureux.
- Les résultats ont également montré un profil de tolérance beaucoup plus favorable permettant de réaliser le test facilement et en moins de temps avec une charge considérablement réduite tant pour le centre de test que pour le patient.

Par conséquent, nous considérons ce nouveau test comme une alternative forte à l'ITT et son utilisation ne devrait pas être limitée aux seuls patients pour lesquels l'ITT est contre-indiqué».

Si je peux me permettre d'ajouter en cas d'échec et après exposition à l'ITT des patients.

Nous vous remercions pour votre attention et nous restons à votre disposition pour tout commentaire ou question.

Je me permettrai de traduire vos questions à mes collègues qui sont présents avec moi, Glenn Darley et Nicola Ammer, qui pourront également répondre à vos questions en anglais si vous le souhaitez. On pourra aussi traduire. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup et merci pour le respect du temps. On a dix minutes pour des questions et une première question de Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Bonjour et merci de votre présentation. Vous souhaitez que ce test soit utilisé en première intention. Cela m'intéresse puisque il y a quand même 25 % de faux négatifs dans votre étude. Comment vous envisagez cela en termes de test de première intention si 25 % des sujets auraient été détectés par le test à l'insuline qui ne vont pas l'être par GHRYVELIN ?

M^{me} CHERNAÏ.- Je vous remercie pour votre question. C'était haché, mais je crois avoir bien compris votre question. Nos revendications concernant la première intention, en sachant qu'environ 25 % de tests ont été diagnostiqués positifs au seuil ITT de 5,1 et ils n'ont pas été diagnostiqués comme positifs avec GHRYVELIN. Je traduis très rapidement pour mes collègues. (langue anglaise son 3, 00'28'17 – 00'28'54).

Notre réponse est la suivante, comme nous l'avons rapporté dans notre diaporama. Effectivement, GHRYVELIN a donné moins de tests positifs, en sachant que dans la stratégie diagnostic dans la GHD, ce qui est attendu, c'est surtout d'éviter d'exposer les patients. Effectivement, il faudrait faire le diagnostic mais on sait que le traitement est proposé et le diagnostic d'un test pour la GHD est fait dans le contexte clinique bien précis, avec une intention de traiter, comme cela est stipulé dans les recommandations.

On risque de perdre quelques diagnostics positifs, mais surtout, nous n'aurons pas des diagnostics de faux positifs. Quasi tous les patients non-diagnostiqués comme étant malades ne l'ont pas été par GHRYVELIN, donc ne seront pas exposés au traitement s'il n'est pas nécessaire. La répétabilité du test et l'évaluabilité du test par GHRYVELIN restent élevée comparativement à l'ITT dans plus de 99 % des tests GHRYVELIN qui ont été évaluables. Dans notre étude 052, plus de 20 % des tests avec l'ITT ont nécessité une répétition du test. Vous comprenez très bien qu'un test avec GHRYVELIN est beaucoup moins gênant, que ce soit pour les patients et les soignants, que de répéter un test avec ITT en cas de non-évaluabilité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Peut-être que je peux poser la question en anglais directement. Bonjour.
(langue anglaise son 3, 00'31'11 – 00'31'37)

M^{me} CHERNAÏ.- Merci pour votre question concernant la tolérance, comme nous l'avons dit, une tolérance beaucoup plus favorable que l'ITT. Avec l'ITT, il y a eu plus d'effets indésirables sur les ECG lors de l'étude, que nous avons fournis au dossier. (langue anglaise son 3, 00'32'00). Je vais répondre à la question. La fréquence des anomalies à l'ECG était beaucoup moins importante avec GHRYVELIN lors de l'étude 052 que l'ITT. Il n'y a pas eu d'anomalie du QT durant l'étude 052. Un seul patient a présenté des anomalies à type de prolongation du QT durant l'étude exploratoire 047. Lors de cette étude, ce patient a présenté un prolongement du QT qui a nécessité son hospitalisation, donc un seul patient lors de cette étude. Cette anomalie de l'ECG était asymptomatique, n'a pas nécessité de traitement particulier et est transitoire. Il a été classé en tant qu'effet indésirable grave lors de l'étude 047. Il n'est pas survenu lors l'étude 052 en raison justement de cette hospitalisation.

À la suite de cela, des études complémentaires ont été réalisées pour explorer cet allongement du QT, notamment dans l'étude 057 qui a été publiée et que nous avons fournie au dossier. Elle a montré, lors de la comparaison de la macimoréline à l'antibiotique connu pour induire un allongement du QT, qu'il y avait un allongement du QT avec la macimoréline, mais nous avons utilisé des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée dans le test. Il a été testé à la dose de 2 mg/kg et on a remarqué un allongement aux alentours de 11 millisecondes du QTC. Il était beaucoup moins important que celui du comparateur. Cet allongement du QT, nous n'avons pas d'explication du mécanisme exact. Dans les études précliniques, il n'a pas été démontré d'action de la macimoréline et une action d'un effet de classe sur les canaux de sodium.

Des recommandations d'administration et des précautions d'emploi sont citées et notées dans le résumé des caractéristiques cliniques de GHRYVELIN concernant les précautions à prendre chez les patients qui présenteraient un risque de prolongement du QT, à savoir ceux qui ont des antécédents de troubles arythmiques ou ceux qui prennent des médicaments concomitants qui pourraient prolonger le QT. Il n'est pas nécessaire de pratiquer un ECG chez tous les patients avant de réaliser le test à la macimoréline. Il n'a pas été considéré comme nécessaire de le faire chez tous les patients, uniquement ceux qui sont considérés à risque. Ceci est précisé dans notre RCP.

Tout ce qui est pharmacovigilance et de surveillance est mis en place par le laboratoire dans les pays où le médicament est disponible et dans les pays où nous espérons sa disponibilité.

M. le D^r KOUZAN.- Il n'y a pas eu d'autres notifications depuis ?

M^{me} CHERNAÏ.- Non, nous n'avons pas eu de notification. Nous avons revu les rapports périodiques. Il n'y a pas eu d'autre notification concernant cette anomalie ECG. Elle a été notée une fois lors du développement clinique à la dose de 2 mg de macimoréline. On est aux alentours de 11 millisecondes. Je ne reprends pas les normes chez les sujets du QT. L'acétate de macimoréline est commercialisé par un autre laboratoire depuis 2019 aux États-Unis sous un autre nom commercial. Il n'a pas été notifié d'anomalies de ce type depuis la commercialisation. Nous restons vigilants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter. Au revoir.

Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT.- Un commentaire sur le QT pour répondre à Serge. L'allongement médian est quand même très modeste, aux alentours de 10 millisecondes. Il faut se souvenir que c'est un médicament à usage diagnostique et non pas thérapeutique, de prescription temporaire, très temporaire.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce qu'il faut faire un SCOP au moment de ce test ou c'est juste une anomalie statistique qui n'est pas substantivée par les modèles précliniques, les hERG, etc. ?

M. le P^r DAUBERT.- Ils n'ont pas pu nous répondre sur les mécanismes de cet éventuel allongement de QT. Cela dit, son caractère exceptionnel et sa modestie, à mon avis, ne justifie pas de surveillance ECG systématique pendant et après la prise.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY.- Sous réserve de la validité de la démonstration, les problèmes des effets secondaires se résument en termes de patients. Est-ce que n'est pas plutôt un examen de première intention ? S'il est négatif, en cas de doute, il pourrait être suivi d'un ITT.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ainsi qu'on pouvait l'interpréter d'après ce qu'elle disait.

M. le P^r THIERRY.- Je le positionne en deuxième intention uniquement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je vous avoue que j'accéderai assez volontiers à leurs revendications. L'augmentation du SMR, oui, peut-être en mode. C'est ce qu'on proposait au niveau du bureau. L'histoire de la ligne, je suis de ton avis, Jean-Pierre. Je pense que ce n'est pas choquant si c'est au choix du prescripteur de prendre l'un ou l'autre. Les endocrinologues les connaissent parfaitement bien. Ce ne sont que les endocrinologues et les pédiatres qui font ces tests, et encore, on est chez l'adulte, donc ce ne sont pas les pédiatres. Ce sont des gens très spécialisés suffisamment discernés pour faire le choix entre l'ITT ou la macimoreline. La première intention, avec l'attitude que tu viens de décrire, Jean-Pierre, ne me choque pas compte tenu du fait que l'ITT n'est pas un test anodin. J'en ai pratiqué plusieurs. On est hyper vigilant vis-à-vis de ces patients qui peuvent faire des malaises en cours de test.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- A l'heure actuelle, avec notre cotation.

M. le P^r COCHAT, Président.- On l'a mis en deuxième ligne.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je ne comprends pas tellement cette attitude. C'est l'espèce de confusion entre le fait de nous dire c'est un test diagnostique et aujourd'hui, ils nous ont dit que c'était pour déboucher sur une prise en charge thérapeutique. Honnêtement, avec les données du dossier, ce n'est pas clair pour moi que ces patients doivent être traités. J'attire votre attention sur cette décision thérapeutique sur la base d'un déficit sur des personnes qui, manifestement, ne sont pas tous des malades puisqu'ils ont mélangé dans l'échantillon des gens qui avaient des pathologies très diverses. Selon les analyses qui sont faites, tous les individus sont conservés ou pas, certains avec des probabilités élevées ou faibles. Pour en avoir discuté avec des endocrinologues, je ne sais pas s'il y en a un aujourd'hui ici, la décision de traitement de ces déficits ne semble pas du tout systématique. J'ai l'impression qu'on crée une situation pas de marché, mais de prescription pour une situation qui n'en nécessite pas. C'était cela qui me gênait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. D'ailleurs, l'experte l'avait dit.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Aujourd'hui, c'était de nous dire qu'on allait chercher à traiter les malades puisque ce qui les intéressait, c'était augmenter la spécificité et ne pas traiter à tort des

malades qui ont été faussement positifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je crois que c'est la vision de l'industriel, du test, mais la prescription thérapeutique passera toujours par l'endocrinologue. C'est le prescripteur du test qui va intervenir à ce niveau-là. Ils veulent fournir un test bien toléré et fiable. Bien toléré, c'est oui, fiable, c'est moins bien.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il faut préciser que si l'objectif est d'avoir un diagnostic de certitude, les tests négatifs devraient être vérifiés par un test à insuline si on en a besoin.

M. le P^r COCHAT, Président.- En pratique, ce qui se passe, dans mon expérience chez l'enfant, c'est qu'on a souvent des résultats limites. De toute façon, très souvent, on fait deux tests parce qu'il y a énormément de patients, même adultes, font deux tests, même avec l'ITT, parce qu'on a des résultats limites. C'est le deuxième qui permet de trancher. Si on veut faire un diagnostic de déficit, il faudra peut-être faire un test GHRYVELIN, puis un deuxième ITT. Cela ne me choque pas outre mesure. Je suis moins sûr que toi de la conséquence thérapeutique cela pourrait avoir, parce que je ne sais pas si on traitera plus de patients.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Alors à quoi cela sert ? Ce n'était pas clair non plus pour l'endocrinologue avec qui j'ai discuté de ce dossier. Il disait que les modifications corporelles liées à ce déficit chez l'adulte sont subjectives. Il y avait un impact surtout chez le grand sportif m'a-t-il dit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour d'autres raisons, pour justifier des traitements.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui m'inquiète, c'est leur discours : « On va les traiter ».

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense d'abord qu'ils ne sont pas impliqués dans le traitement. Est-ce que le laboratoire fabrique de l'AGF ou de l'IGF-1 ? De toute façon, ce n'est pas dans nos cordes, mais chez l'enfant, on le traite toujours. Chez l'adulte, c'est en fonction des demandes d'apparence corporelle.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais juste vérifier ma compréhension. Le fait qu'il y ait un *endpoint* n'a pas été atteint dans leur *co-primary*, cela impacte surtout la sensibilité si j'ai bien compris. Cela veut dire qu'il y aura des faux négatifs, mais il n'y aura pas de faux positifs. Est-ce que je me trompe ou pas ? Si c'est cela, le risque de surtraitement ne sera pas induit par le test. En tout état de cause, ces traitements sont décidés par des hyper-spécialistes qui prennent leurs responsabilités en toute connaissance de cause, non seulement en fonction d'un test biologique, mais de tout un contexte clinique, etc.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils ont changé leur fusil d'épaule. Comme tu viens de le dire, ils ont choisi l'indice de Youden pour définir le seuil de leur test. Cela veut dire que pour eux, au départ, le tout d'une erreur de classement positive ou négative était identique. Tout d'un coup, ils nous vendent autre chose. Stricto sensu, par rapport à ce qui était planifié dans l'étude, que ce soit en termes d'échantillons analysés, parce que cela aussi a été modifié, ils ont dit que la population per protocole était plus pertinente, alors qu'un protocole devait être de l'intention traitée et modifiée. Tout cela me laisse penser que beaucoup de décisions post-hoc ont été prises au vu des résultats. C'est aussi pour cela que je trouvais l'étude pas de très bonne qualité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- En tant que non compétent dans le domaine et en écoutant l'ensemble des discussions, je reviens à ce que disait Patrick tout à l'heure. Si on le met au choix, cela veut dire que l'on inverse ce que nous a proposé l'expert-endocrinologue. A ce moment-là, le test qui sera fait en premier, c'est celui-là. Je comprends très bien, ce n'est pas marrant de faire des tests hypoglycémiques. En même temps, il sera fait en premier, puis il y aura un second si jamais éventuellement il y a une discussion. On change ce que nous a proposé l'experte en endocrinologie. Cela me gêne. Je ne suis pas compétent dans le domaine. Les hypoglycémies, sur le plan neurologique...

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un test qui n'est pas banal, mais anodin. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- J'ai l'impression que c'est compliqué pour nous de choisir son positionnement par rapport à l'ITT. Est-ce qu'on est obligé de répondre à cette question ? J'ai entendu la proposition d'augmenter le SMR. Cela ne me choque pas de le passer en modéré. Est-ce qu'on est obligé de répondre à cette question de le positionner en première ou en deuxième intention ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est dans nos missions, le positionnement dans la stratégie. C'est de la stratégie diagnostic, certes, mais que l'on appelle nous, de manière générique, stratégie thérapeutique. Je crois qu'on doit le faire. On doit se positionner là-dessus. C'est vrai que c'est difficile. J'entends bien ce que tu dis, Sylvie, mais les sanctions thérapeutiques du test, à mon avis, sont totalement entre les mains du praticien endocrinologue indépendamment du test. C'est plutôt l'interprétation qu'il va faire, s'il y a déficit ou pas. L'outil qu'il va utiliser pour savoir s'il y a un déficit ou pas, c'est son choix.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je pense que les laboratoires choisissent les chiffres qui les intéressent. Dans les diapositives, ils nous disent que le taux de concordance positive, puisqu'on ne sait pas s'ils sont malades ou pas, était de 84 %, ce qui n'est pas vrai par rapport aux données qu'on a eues. Dans l'une des deux études, c'est 74 %.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela concerne la fiabilité du test.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui, mais il faut que le prescripteur sache les défauts du test qu'il va utiliser.

M. le P^r COCHAT, Président.- Justement, je pense qu'un endocrinologue le saura.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- S'il lit la notice que vient de nous lire le laboratoire, c'est erroné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a eu des tests avec un bêtabloqueur qui a été supprimé. Peut-être que la chef de projet sait lequel c'était. Je sais qu'il a été abandonné. C'est un test avec un bêtabloqueur qui avait été mis en concurrence de l'ITT. Il s'est avéré moins performant, avec pas mal d'effets secondaires parce qu'il y avait une bonne dose de bêtabloqueurs. Il a été abandonné parce que l'ITT restait la référence. Cela marche à tous les coups, l'ITT. Encore une fois, je prends l'exemple de la pédiatrie, on faisait des tests aux bêtabloqueurs uniquement parce qu'ils étaient mieux tolérés que les tests aux ITT, tout en sachant qu'il était moins bon. Finalement, c'était le même raisonnement qu'avec celui-là. Je ne peux pas dire le taux de faux négatifs, mais le raisonnement était celui-là. On le faisait à cause de la tolérance. L'ITT, tout le monde reconnaît que c'est le meilleur test, mais tout le monde reconnaît aussi que la tolérance n'est pas bonne. Donner la possibilité en première intention à un autre test, en sachant que le prescripteur saura quoi en faire, cela ne me choque pas plus que cela.

M^{me} KELLEY.- Si vous n'êtes pas à l'aise avec la première ligne, on peut aussi le formuler dans la place de la strate. La macimoreline est une alternative au test de tolérance à l'insuline. Cela peut être une façon.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut en faire une option de première ligne. Le prescripteur qui va donner ou pas la GH derrière, il en fera ce qu'il voudra du test.

Je propose qu'on passe au vote avec le SMR et en deuxième pour la ligne, je vous propose de le voter en première ou deuxième, en sachant que si on dit première, cela ne veut pas dire qu'on le met en première ligne, cela veut dire qu'on en fait une option de première ligne, une alternative de première ligne. Vous vous prononcez pour une alternative à la première ligne ou en deuxième ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Une alternative tout court.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord, une alternative tout court, c'est vrai, parce que la notion de ligne disparaît. Merci Thierno, tu as raison. Alternative à l'ITT ou pas. Si ce n'est non, dans ce cas-là, il sera forcément en deuxième ligne. Alternatives, oui ou non. SMR et alternative, oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 18 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible et 22 voix pour l'alternative ITT.

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