



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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. Examen - Inscription - SOGROYA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire entrer l'experte du dossier suivant.

(M. le Dr Eva Feigerlova rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Feigerlova en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir ensemble le dossier de SOGROYA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous écouterons la contribution de deux associations de patients, Silver Russell et Grandir. Ensuite, nous vous donnerons la parole puis il y aura un échange avec la salle.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription des spécialités SOGROYA, à base de somapacitan. SOGROYA a le statut de médicament orphelin depuis le 24 août 2018. Il s'agit d'un dérivé recombinant de l'hormone de croissance à longue durée d'action administré par injection sous-cutanée.

Cette demande d'inscription concerne la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD pédiatrique), et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD chez l'adulte).

SOGROYA a obtenu une AMM via une procédure centralisée en mars 2021 pour le GHD de l'adulte et une extension d'indication en juillet 2023 pour le GHD pédiatrique.

Pour ce dossier, le laboratoire SOLLOCITE un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et revendique un ISP pour le GHD pédiatrique et un SMR modéré, une ASMR IV et un ISP pour le GHD de l'adulte.

Pour rappel, l'hormone de croissance humaine est une substance produite par l'antéhypophyse et libérée dans la circulation sanguine. Chez l'adulte et l'enfant, elle joue un rôle important dans le métabolisme et favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité des os, participe à la sensation de bien-être.

Le traitement habituel repose sur des injections administrées par voie sous-cutanée réalisées quotidiennement de l'hormone de croissance humaine recombinante. Le traitement est administré quotidiennement pour les spécialités à base de somatropine et de manière hebdomadaire pour le somatogon qui possède une AMM depuis le 14 février 2022 chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adolescent. Des ajustements de la posologie sont possibles, basés sur les symptômes cliniques, l'évolution des taux d'IGF-1 et sur l'apparition des effets secondaires éventuels.

La demande d'inscription du laboratoire repose sur différentes études :

- une étude de phase 3 qui sera présentée juste après, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du somapacitan administré 1 fois par semaine par rapport à la somatropine (NORDITROPINE) administrée 1 fois par jour en termes de vitesse de croissance en centimètres par an après 52 semaines de traitement ;
- une étude de phase 2 qui avait pour objectif principal de déterminer la dose optimale du somapacitan chez les enfants prépubères naïfs de traitement et dont les principaux résultats sont décrits au chapitre tolérance du document préparatoire qui vous a été transmis.

Chez l'adulte, le dossier repose sur :

- une étude de phase 3 qui vous sera décrite juste après et qui avait pour objectif l'évaluation du profil d'efficacité et de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine par rapport à un placebo ;
- une autre étude de phase 3, multicentrique, multinationale, randomisée, versus NORDITROPINE, ayant pour objectif l'évaluation du profil de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine et dont les principaux résultats sont décrits dans le document qui vous a été transmis ;
- une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance du somapacitan administré une fois par semaine pendant 52 semaines chez des patients japonais atteints de GHD de l'adulte et qui étaient prétraités par des hormones de croissance administrées quotidiennement.

Du fait des limites d'extrapolation et étant donné que la population a été limitée à des patients japonais, cette dernière étude n'a pas été décrite.

L'étude REAL 4, l'étude de phase 3 réalisée dans le GHD pédiatrique, était une étude de phase 3 de non-infériorité randomisée avec un ratio 2 pour 1, ouverte, comparative versus somatropine (NORDITROPINE), et réalisée chez 200 patients âgés de 2,5 à 11 ans et atteints de GHD.

La signification statistique était démontrée entre le somapacitan et la somatropine en termes de vitesse de croissance annualisée à la semaine 52 de traitement si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à la marge de non-infériorité préspecifiée dans le protocole et limitée à -1,8 centimètre par an.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance ayant été supérieure à cette marge de non-infériorité préspecifiée dans le protocole, la non-infériorité a été démontrée.

Si la non-infériorité était confirmée, la supériorité pouvait être considérée comme confirmée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à 0 centimètre par an. La supériorité du somapacitan par rapport à la somatropine n'a donc pas été démontrée sur la vitesse de croissance annualisée puisque comme vous le voyez, la borne inférieure était à -1,1 centimètre par an.

Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient tous exploratoires et n'ont donc pas été décrits. La qualité de vie était exploratoire et évaluée à travers quatre questionnaires. Parmi les événements indésirables les plus fréquents enregistrés dans l'étude, il y avait la rhinopharyngite, les céphalées et des douleurs notamment aux extrémités.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de l'étude.

Concernant les données disponibles dans le GHD de l'adulte, l'étude REAL 1 est une étude de phase 1, de supériorité, randomisée avec un ratio 2 pour 2 pour 1, réalisée en double aveugle, comparative versus placebo, et avec une analyse exploratoire versus somatropine. Elle a été réalisée chez 301 patients adultes atteints de GHD. Elle comprenait une phase principale de 34 semaines et une phase d'extension de 52 semaines.

Dans cette étude, la significativité statistique de la supériorité du somapacitan par rapport au placebo était confirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de traitement estimée était inférieure à 0. Le somapacitan a donc démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de variation de la proportion de la masse grasse au niveau du tronc à la semaine 34.

Il est à noter qu'une comparaison exploratoire de l'efficacité versus somatropine avec le NORDITROPINE a été réalisée. L'analyse exploratoire de la comparaison de la variation de la proportion de la masse grasse au niveau du tronc à la semaine 34 dans le groupe somapacitan versus somatropine a suggéré une différence en faveur de la somatropine.

Tous les critères de jugement secondaires de l'étude étaient exploratoires. La qualité de vie a été évaluée au travers de trois questionnaires de manière exploratoire. Là encore, les événements indésirables parmi les plus fréquents enregistrés au cours de l'étude étaient la rhinopharyngite, les céphalées et la fatigue. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de l'étude.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Feigerlova. Nous avons également sollicité un avis méthodologique du Professeur Corinne Alberti, membre de la commission, qui nous a répondu sur un point particulier étant donné que pour l'étude de phase 3 réalisée chez la population pédiatrique, le laboratoire avait reçu des recommandations divergentes de la part de la FDA et de l'EMA pour le calcul des estimands et des populations cibles. Le calcul via ces deux approches n'a pas impacté les résultats puisqu'ils étaient similaires quelle que soit l'hypothèse retenue. Le Professeur Alberti a validé le fait que cela n'entravait pas la prise en compte de l'étude et l'interprétation des résultats.

Nous avons également reçu deux contributions d'associations de patients, l'association Grandir et l'association AFIF SSR/PAG. Je cède la parole au Docteur Feigerlova, que je remercie de sa disponibilité et de sa collaboration.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à vous, Madame.

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Merci beaucoup pour l'introduction. Je vais vous résumer la pathologie concernée avec les indications actuelles, puis je vais commenter quelques résultats des études qui viennent d'être présentées.

Le déficit en hormone de croissance à l'âge adulte est plutôt une entité clinique qui associe des symptômes peu spécifiques. C'est surtout l'augmentation de l'adiposité abdominale, une diminution de la masse musculaire et une fatigue associée, des perturbations métaboliques, une dyslipidémie, une intolérance au glucose et également une athérogenèse accélérée. Le mode de révélation et le degré de déficit en hormone de croissance dépend bien sûr de plusieurs facteurs donc tous les symptômes ne sont pas présents chez chaque patient.

On note également une diminution de la qualité de vie qui est peut-être aussi liée à cette diminution de la masse musculaire et à la fatigabilité.

Pendant l'enfance et l'adolescence, l'hormone de croissance devient nécessaire pour favoriser la croissance linéaire.

La prévalence d'un déficit en hormone de croissance est de 2 à 3 sujets pour 10 000. La plupart des cas de déficit surviennent à l'âge adulte.

En général, il s'agit d'un problème ou d'une pathologie organique, donc c'est une atteinte structurelle de l'hypophyse, de l'antéhypophyse en particulier, par exemple la présence d'un adénome, d'une tumeur hypophysaire, ou bien des séquelles d'une irradiation crânienne. Parmi les pathologies les plus fréquentes, il y a les adénomes hypophysaires et le craniopharyngiome, qui est une tumeur extrahypophysaire mais qui peut envahir l'hypophyse. Les causes moins fréquentes sont des maladies vasculaires, infiltrantes, ou des séquelles de la radiothérapie.

Les causes pédiatriques sont plus rares. Il s'agit souvent d'un déficit congénital qui a été détecté et qui peut être associé à d'autres déficits hypophysaires.

Le traitement habituel repose sur des injections quotidiennes de l'hormone de croissance recombinante. À l'âge pédiatrique, l'hormone de croissance est administrée de manière quotidienne. À l'âge adulte, certains patients ne nécessitent pas le traitement au quotidien, donc on peut faire par exemple le traitement quatre jours sur sept en évitant le week-end. Le besoin en hormone de croissance à l'âge adulte est très faible.

Le besoin médical peut être lié surtout à une faible observance thérapeutique sous traitement par hormone de croissance quotidienne, en particulier pour la population des adolescents. C'est la période de transition entre l'âge pédiatrique et l'âge adulte. À cet âge-là, le développement de la masse musculaire et de la composition corporelle n'est pas encore terminé. À cette période-là, les effets de l'hormone de croissance sont surtout métaboliques.

Concernant la population qui a été étudiée par plusieurs études qui viennent d'être citées, j'ai pu noter que le pourcentage de patients diabétiques inclus était très faible dans l'ensemble des études. Par exemple, concernant l'étude REAL 1, c'était 4,9 %. Aussi, les patients qui présentent une tumeur cérébrale ou des antécédents cancérologiques étaient exclus de l'étude pédiatrique REAL 4. La sous-population présentant des pathologies cardiovasculaires n'a pas été considérée non plus.

Concernant le groupe comparateur, il n'y avait pas beaucoup de personnes ou de sujets souffrant de comorbidités cardiovasculaires ainsi que de personnes âgées.

Concernant le critère de jugement principal, l'objectif primaire était surtout d'analyser l'effet principal pendant la période d'étude sans prendre en compte vraiment la période d'extension, qui peut être intéressante par exemple pour l'amélioration de la composition corporelle, ou des séquelles ou des conséquences métaboliques, surtout sur le métabolisme glucidique. Ceci n'a pas été pris en compte dans les études.

Finalement, ce qui était considéré en tant que modification importante, c'était l'effet sur la masse grasse. Moi, je prendrais en compte aussi d'autres facteurs parce qu'à l'âge adulte beaucoup de patients présentent un diabète de type 2. Il est connu que l'hormone de croissance peut provoquer aussi des troubles du métabolisme glucidique.

Concernant l'analyse statistique, je ne suis pas méthodologiste mais je n'ai pas trouvé d'élément d'inquiétude. Par contre, je me suis posé une question sur le fait que la région était définie en tant que facteur à deux niveaux, le Japon et tous les autres pays. Cela devrait être un peu mieux expliqué en lien avec la sous-population de patients diabétiques qui a été très marginale et qui n'a pas été prise en compte au Japon.

Concernant la quantité d'effet observée, le chef de projet vient déjà de présenter les résultats en détail. Je me suis surtout posé la question des objectifs biologiques, donc de l'IGF-1, des valeurs du score de déviation standard qui devraient être comprises dans la partie supérieure de l'intervalle de référence, avec un ajustement bien sûr en fonction de l'âge.

En fait, cet intervalle de référence pourrait peut-être être mieux précisé parce que la partie supérieure de l'intervalle de référence pourrait être intéressante pour la population des adolescents et des jeunes adultes qui peuvent bénéficier de ces doses plus importantes alors que la posologie plus faible devrait peut-être être prise en compte pour, par exemple, la sous-population de patients insuffisants rénaux, de patients présentant une insuffisance hépatique ou de patients diabétiques.

Concernant la tolérance, plusieurs questions pratiques se posent, surtout sur la dose initiale chez les patients naïfs. Il y a quelques indicateurs, mais à long terme nous n'avons pas beaucoup d'informations car les études s'arrêtent au bout de 2 ans maximum.

Aussi, concernant les patients qui changent leur traitement, pour qui on propose le remplacement du traitement au quotidien versus le traitement hebdomadaire, ces questions se posent surtout par rapport à des pics d'IGF-1 qui ne sont pas très stables ou pas bien décrits sur le plan pharmacocinétique chez les patients qui bénéficient du traitement par hormone de croissance hebdomadaire. Je pense que la surveillance à long terme pourrait être bénéfique. Pour le moment, les résultats ne sont pas décourageants, mais peut-être que l'étude de phase 4 pourra répondre à ces questions.

Ensuite, les autres éléments que je voudrais souligner sont surtout des réactions locales qui pourraient aussi diminuer l'efficacité ou l'adhésion thérapeutique.

Il n'y a pas de données à long terme concernant l'efficacité [inaudible – audio 2 – coupure son - 0:54:47] à longue durée d'action à long terme.

Concernant la qualité de vie, nous n'avons pas beaucoup de données à long terme avec l'hormone de croissance à longue durée d'action. Selon l'expérience clinique chez les enfants et les adultes, la population cible qui pourrait bénéficier du traitement peut être vraiment la période de transition, puisqu'on a beaucoup d'abandons et les effets métaboliques ont été décrits chez ces patients en termes d'amélioration de la masse musculaire et de la diminution de la masse grasse.

Cela pourrait aussi être intéressant pour les patients qui présentent de manière générale une faible adhésion thérapeutique avec de fréquentes omissions qui peuvent être liées à cet inconvénient des injections quotidiennes.

Concernant les recommandations que je pourrais suggérer, il y a surtout la réalisation préalable d'une IRM hypophysaire pour s'assurer qu'il n'y a pas de récurrence tumorale. Cela a été souligné dans les études qui sont actuellement disponibles, en particulier chez les patients ayant un antécédent de tumeur hypophysaire. Une dose faible a aussi été suggérée par les recommandations internationales chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale. Dans les études qui ont été présentées par le laboratoire, la population des insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques est très faible, donc on ne peut pas trop conclure.

Merci beaucoup de votre temps. Je me tiens à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Il y a les associations de patients, que j'ai oubliées tout à l'heure. Toutes mes excuses, Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème. Grandir est l'association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance. Elle est agréée au niveau national et revendique 250 adhérents.

Elle commence par rappeler le risque d'errance diagnostique, puisqu'il y a un retard au diagnostic dans de nombreux cas, écrit-elle, avec une perte de chance pour l'enfant de gagner quelques centimètres.

L'impact pour les patients et les parents est très important. Ils citent notamment une fatigabilité, un état quasi dépressif, l'anxiété, des troubles de l'humeur, une difficulté de gestion du stress, une résistance physique amoindrie chez certains enfants et des adultes, surtout s'il y a une insuffisance surrénalienne, les moqueries et le harcèlement dus à la petite taille, bien entendu, et l'anxiété, avec un retentissement important sur la vie scolaire si on parle des enfants, avec un suivi hospitalier et des hospitalisations.

Ensuite vite, ils viennent sur le problème du traitement, avec des injections sous-cutanées quotidiennes qui génèrent des douleurs physiques, des hématomes au point d'injection, et donc la souffrance morale des parents qui doivent injecter le médicament à leur enfant la plupart du temps. Les deux contraintes sont l'injection quotidienne et la conservation au froid.

Ils citent au passage que pour les adultes, ils sont dans l'attente depuis des décennies d'une hormone à longue durée d'action leur permettant de faire une seule injection hebdomadaire. Ils ont l'expérience d'une autre hormone de croissance long-acting à travers certains

témoignages de patients, donc c'est plébiscité avec un poids psychologique réduit, une mobilité augmentée, qui permet notamment à l'enfant de voyager plus librement, par exemple d'aller voir les grands-parents, et chez l'adulte d'augmenter l'observance puisqu'il y a même des patients adultes qui arrêtent leur traitement.

Ils citent néanmoins la quantité de produit injecté, qui peut occasionner des douleurs importantes, mais ce n'est pas constant. Ils recommandent un système de cache-aiguille. Le médicament SOGROYA répond aux attentes des patients pour cette association en réduisant évidemment la fréquence des injections et les bénéfices sur le plan des déplacements et du stress, de l'angoisse, aussi bien au niveau personnel que professionnel.

Ils comprennent la restriction d'indication, mais ils citent le syndrome de Noonan, de Turner, de SHOX et de Prader Willi, qui pourraient bénéficier également de ce traitement.

La deuxième association, et justement c'est une maladie rare, c'est l'association Silver Russell PAG France. En gros, c'est l'association française des familles touchées par le syndrome de Silver Russell et des personnes nées petites pour l'âge gestationnel. Ils ont 180 adhérents. La prévalence du SSR est d'environ 1 pour 30 000 à 1 pour 100 000 selon des études internationales. Le syndrome s'accompagne de troubles digestifs, d'épisodes d'hypoglycémie, d'hypotonie musculaire, de fatigabilité, avec une prise en charge thérapeutique complexe puisqu'il peut y avoir aussi des asymétries corporelles.

Ils écrivent que le traitement par hormone de croissance est recommandé précocement autour de 2 ans mais qu'en France, l'injection quotidienne d'hormone est à partir de 4 ans. Évidemment, c'est un traitement efficace qui permet une normalisation du quotidien, avec un quotidien apaisé. Là, on retrouve aussi les inconvénients du traitement quotidien, les douleurs, l'injection quotidienne, les contraintes de voyage et de conservation. L'attente, là aussi, c'est celle de moins de contraintes journalières, et ils souhaiteraient que les patients touchés par le Silver Russell et les enfants PAG puissent être inclus dans cette indication. Ils sont dans l'attente avec impatience d'une forme à libération prolongée.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci beaucoup. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - J'ai trois questions. Je vais essayer d'être concis. La première est pour la collègue pédiatre. Habituellement, on standardise les mesures en fonction de caractéristiques liées au développement de l'individu, par exemple la taille moyenne des coronaires à l'âge où on fait la mesure. Est-ce que là, on pourrait imaginer que la différence de croissance attendue en fonction des âges puisse être différente selon que l'enfant a 6 ans, 10 ans ou 12 ans ? Est-ce que cela a pu modifier l'estimation finale ?

Mme le Dr FEIGERLOVA. - Oui, votre point est très précis. Cela peut modifier les estimations, mais en général on se base aussi sur la taille parentale. On estime aussi la croissance de l'enfant sur son couloir génétique en fonction de la taille des parents. Concernant la vitesse de croissance, ce qui est important à prendre en compte, c'est la puberté en même temps. En général, calcule un score de déviation standard.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - La mesure vous paraît correcte ?

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Oui, cela me paraît correct, sauf que par exemple pour l'étude pédiatrique, ils ont pris une vitesse de croissance qui est assez faible en tant que critère. Finalement, pour l'adolescent c'est la croissance terminale, donc je ne sais pas si c'était exprès afin que l'on puisse voir les effets, mais c'est vrai qu'ils ont pris un critère assez bas.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une autre question sur la procédure pour l'estimation. Si j'ai bien compris, on ne peut pas éliminer le fait qu'il y ait 1 centimètre de différence entre les deux traitements évalués par an, ce qui veut dire qu'au bout de 5 ans, cela ferait 5 centimètres, et au bout de 10 ans, cela ferait 10 centimètres si les enfants étaient exposés très tôt au médicament, ce qui commence à devenir relativement significatif. Considérez-vous que cette incertitude soit compensée par la qualité putative d'amélioration de la qualité de vie par l'administration du médicament ?

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Il faut prendre en compte aussi l'âge osseux, puisque c'est l'âge osseux qui prédit des réserves de la croissance finale. Par exemple, on peut être un peu plus prudent chez des enfants qui ont un âge avancé, parce que leur potentiel de croissance est diminué. Par contre, pour le nombre de centimètres par an, on se base sur la croissance physiologique. Pendant l'enfance, par exemple, la croissance est entre 4 et 5 centimètres par an. C'est surtout la période pubertaire qui est importante, où il y a un pic de croissance entre 20 et 35 centimètres par an.

Si c'est une question de 1 centimètre, cela ne changera pas. Cela dépend bien sûr de l'âge de l'enfant au moment du début du traitement et de son âge osseux. Je pense que sur l'âge osseux, dans la première étude pédiatrique REAL 3, ils n'ont pas pris en compte cette réserve de croissance, donc on n'a pas pu l'évaluer dans cette étude.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup, je n'ai pas d'autre question.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question et je vous présente mes excuses parce que juste après ma question, je vais devoir partir. Je vous la pose quand même. Dans les traitements d'administration quotidienne, on observe une diminution de l'efficacité avec le temps qu'on appelle le waning effect dans cette situation. Pensez-vous que ce waning effect soit différent avec l'injection hebdomadaire en général et avec ce produit SOGROYA en particulier ? Avons-nous des données là-dessus ? Il n'y en a pas dans le dossier, mais est-ce que par ailleurs dans la littérature vous avez des informations là-dessus ?

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Concernant cette question, j'ai regardé un peu dans la littérature. Pour les hormones à longue durée d'action, nous n'avons pas cette information. Surtout, ce qui se pose sur le plan pratique, ce sont des pics d'IGF-1 suite à l'injection qui peuvent avoir un impact sur cette efficacité au départ.

S'il y a une fluctuation, parce que cela a été décrit aussi pour cet analogue de l'hormone de croissance à longue durée d'action, ce qui n'est pas très favorable, c'est la variabilité avec des pics et des creux. Cela pourrait diminuer l'efficacité aussi à long terme. Cela a été soulevé aussi par rapport à de potentiels effets secondaires. Si on a des pics d'IGF-1 très importants, surtout chez des patients ayant des antécédents d'une pathologie oncologique, cela pourra aussi favoriser la rechute.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, merci. Je vous laisse. Je passe la parole à Jean-Claude Daubert.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. M. le Pr Michel Clanet assure la présidence de séance.)

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais vous poser une question sur les formes de l'adulte. Autant, les choses sont claires chez l'enfant, autant chez l'adulte cela reste franchement nébuleux. On se pose les mêmes questions à chaque fois qu'on voit une nouvelle hormone de croissance. Ces formes de l'adulte sont quand même une entité qui reste très floue avec une expression extrêmement hétérogène d'un patient à l'autre.

En dehors des quelques cas de patients opérés à l'adolescence ou dans l'enfance d'une tumeur hypophysaire où les choses sont claires, dans les autres cas, cela reste extrêmement flou. Comment diagnostiquer un déficit en hormone de croissance chez l'adulte ? À partir de quel seuil faut-il le considérer et le traiter ?

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Pour les adultes, il y a deux éléments principaux qui se posent. Si c'est le déficit en hormone de croissance qui a été diagnostiqué à l'âge pédiatrique, on doit le retester à l'âge adulte pour être sûr qu'il n'y ait pas un déficit partiel mais un déficit complet en hormone de croissance. Si cela se confirme, on poursuit le traitement à l'âge adulte. Il s'agit surtout des pathologies organiques d'origine génétique qui sont rares.

À l'âge adulte, la majorité, ce sont des adénomes hypophysaires, donc une révélation de ce déficit est biologique puisque chaque patient qui est opéré bénéficie d'un bilan hypophysaire complet. On fait toutes les lignées hypophysaires et c'est à ce moment-là que l'on découvre un déficit en hormone de croissance.

Il est vrai que ce ne sont pas tous les patients qui sont demandeurs du traitement par hormone de croissance. On les substitue par exemple sur le plan de la fonction gonadotrope ou de l'insuffisance surrénalienne. On leur propose aussi l'hormone de croissance, mais selon mon expérience clinique, malgré le fait qu'on le propose, il y a peut-être 40 % des patients qui l'acceptent parmi tous ceux que j'ai.

À l'âge adulte, cela peut être bénéfique surtout pour les patients qui ont un craniopharyngiome parce que cela permet d'améliorer la composition corporelle. À l'âge adulte, les indications de l'hormone de croissance se basent sur le déficit complet avec en général un test de référence qui est une hypoglycémie insulinique. Après, on a des alternatives. Chez les patients diabétiques, chez les patients coronariens, on peut utiliser d'autres molécules, par exemple l'arginine-vasopressine. On a d'autres molécules qui sont disponibles, mais il faut que ce soit de type complet, alors qu'à l'âge pédiatrique on peut traiter aussi le déficit partiel.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, cela reste largement connu de la communauté cardiologique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions alors nous allons vous remercier, Madame Feigerlova. Il y a encore une question ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'était pas pour nos experts, mais j'ai vu qu'il y avait des alternatives chez l'adulte. Était-ce éthique de faire un essai versus placebo chez l'adulte ?

Mme le Dr FEIGERLOVA.- Je me suis posé la même question sur ce comparateur. Je suis d'accord avec vous, je me suis posé la question sur ce point. Après, ils ont pris une population assez sélectionnée, je trouve. Il n'y avait pas vraiment de patients diabétiques, et les maladies cardiovasculaires n'ont pas été prises en compte non plus.

Ce qui peut être un des facteurs que l'on devrait considérer, c'est que les patients qui ont déjà le traitement par hormone de croissance recombinante avec des injections quotidiennes, qui le font, vont être motivés. C'est sûr. Ils sont motivés déjà maintenant, donc je pense que si on leur propose l'injection hebdomadaire, pour eux cela ne change peut-être pas trop la qualité de vie. La majorité des patients que j'ai sous traitement quotidien ont des injections quatre jours sur sept ou tous les jours, mais ils ne disent pas que c'est déroutant.

À mon avis, la population qui pourra vraiment en bénéficier, ce sont les adolescents, où l'on a des pertes d'observance thérapeutique, alors que cette population peut bénéficier des effets.

Après, sur la population pédiatrique je serais un peu prudente parce qu'il n'y avait pas d'insuffisants rénaux inclus, d'insuffisants hépatiques et de diabétiques.

C'est un peu ce que j'ai retenu de toutes les études qui ont été réalisées jusqu'à présent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup au revoir.

(M. le Dr Eva Feigerlova quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Avez-vous des commentaires particuliers avant que nous ne votions ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En montrant une différence de 1,8 centimètre par an voire moins sur des études qui durent moins de 2 ans comme l'a dit Jean-Christophe, on est obligé de faire des hypothèses très fortes sur le fait que c'est linéaire. Sinon, cela n'a pas de sens. Ce n'est pas une vitesse de croissance par an, que l'on a. C'est juste observé sur une année. De là à en tirer des conséquences sur le fait qu'à 10 ans ils vont avoir gagné 10 centimètres, cela me semble impossible avec ce que nous avons comme données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Nous en avons discuté dans le cadre du Bureau. Il nous paraissait utile de faire la différence entre l'enfant et l'adulte. Nous proposons de retenir un SMR important, sans ISP, une ASMR V chez l'enfant, et, chez l'adulte, un SMR modéré, une absence d'ISP et une ASMR V en sachant en particulier que chez l'adulte, c'était bien sûr une analyse exploratoire dans la comparaison avec la somatotropine, mais que la somatotropine faisait un peu mieux à 34 semaines sur la masse grasse.

Si cela vous convient, je vous propose que nous votions et, si vous en êtes d'accord, que nous fassions une différence entre l'enfant et l'adulte.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Faut-il demander une EPI pour nous assurer à long terme que l'effet sur la croissance soit maintenu et équivalent à celui de la somatotropine ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis intéressé sur le plan strictement scientifique, mais j'avoue que les demandes d'EPI — et c'est un sujet que je vais rediscuter avec Pierre dans nos entretiens — et les difficultés que nous avons à pouvoir avoir des résultats pertinents me font un peu douter du fait que nous aurons quelque chose. Pourquoi pas en discuter ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire revendique un ISP à la fois dans le GHD de l'adulte et celui de l'enfant. Étant donné que le nombre de cas cumulés de patients traités pour le GHD de l'adulte et de l'enfant est inférieur à 30 000 cas, on se trouve dans le cas de figure de la deuxième colonne où il faut déterminer s'il y a un impact supplémentaire sur la morbidité et s'il existe une amélioration importante dans le parcours de santé et de vie des patients pour octroyer ou non cet ISP.

J'en profite également pour vous rappeler que vous avez évalué récemment NGENLA, qui est à base de somatogon, qui est l'autre hormone de croissance à administration hebdomadaire, en octobre 2022. Là, dans l'étude support de cette demande, le critère de jugement principal était superposable à celui défini pour l'étude présentée aujourd'hui. Pour les résultats obtenus, la différence était de 0,33 centimètre par an entre les deux groupes de traitement et les bornes de l'intervalle de confiance étaient de -0,24 et 0,89, donc la non-infériorité du somatogon avait été démontrée par rapport à la somatropine sur ce critère de vitesse de croissance annualisée, là encore évalué à 52 semaines de traitement.

Je vous rappelle également que dans le cas du dossier NGENLA, une étude sur le fardeau du traitement avait été réalisée. C'était une étude de phase 3 randomisée en ouvert réalisée chez 87 enfants âgés de 3 à 18 ans. Cette étude avait pour objectif de démontrer l'efficacité sur le fardeau du traitement et sur la qualité de vie de NGENLA. Une différence jugée significative avait été mise en évidence au profit du somatogon. C'est ce qui avait également motivé l'octroi d'un ISP pour cette spécialité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous nous l'aviez rappelé dans le Bureau, effectivement, et nous n'avons pas la même démonstration dans le contexte de ce médicament-ci puisqu'une étude sur le fardeau de la maladie n'a pas été faite pour SOGROYA. Nous sommes bien d'accord. C'est la raison pour laquelle nous avons proposé de ne pas proposer un ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Enfin, suite à la demande de l'EMA, une post-approval security study (PASS), donc une étude de sécurité, est en cours. Les premiers résultats sont prévus pour 2028, il me semble. C'est une étude avec 10 ans de suivi des patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une réponse à la demande de Hugues et nous pourrions nous aligner sur le PASS. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je plaçais pour le fait qu'il n'y a pas de démonstration, donc le SMR important est évident, l'ASMR V me paraît s'imposer, mais le fait d'avoir un parcours de soins modifié par une injection hebdomadaire par rapport à une injection quotidienne est quand même une valorisation qui ne peut se donner que par un ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Jean-Christophe, mais pour faire la différence avec l'autre produit, qui en plus a fait une étude dans laquelle ils ont évalué cette chose-là et ils ont démontré cette chose-là, dans le contexte de ce médicament ils ne l'ont pas fait et je trouve

qu'il serait peut-être inéquitable par rapport à l'autre qui a accepté de faire cette étude – mais on peut penser différemment - de valoriser celui-là par une ISP alors qu'ils ne l'ont pas faite. Cela reste à discuter et j'entends bien l'argument, bien sûr.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- L'ISP permet de valoriser des questions pratiques qui ne peuvent pas être valorisées dans le SMR et l'ASMR. En tout cas, dans le groupe de travail pédiatrie, nous avons essayé d'identifier l'ISP comme une valeur ajoutée, quelque part. Maintenant, je comprends ce que tu dis par rapport à l'autre médicament qui avait fait une démonstration.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'avais la même réflexion que Jean-Christophe. Passer d'une injection tous les jours à une injection par semaine chez l'enfant, c'est une amélioration indiscutable, à la fois pour l'enfant et pour la famille.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- On ne peut pas la valoriser que par un ISP et non par une ASMR.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est comme la réduction de la prise de doses journalières. S'il y a une dose pendant la nuit et que l'on a un médicament à longue durée d'action, c'est une amélioration indiscutable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien l'argument, Patrick. Je vous propose de voter sur l'enfant d'abord, l'adulte ensuite, et nous votons pour chacune l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Chez l'enfant, il y a 10 voix pour une absence d'ISP et 12 voix pour un ISP. Il y a un SMR important à 21 voix. Il y avait 1 voix pour un SMR modéré. C'est une ASMR de niveau V à 22 voix.

Chez l'adulte, il y a 20 voix contre l'ISP et 2 voix pour l'ISP. C'est un SMR modéré par 16 voix, et il y avait 2 voix pour un SMR important, 3 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR insuffisant. Il y a une ASMR de niveau V à 22 voix.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR V pour l'enfant. C'est une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V pour l'adulte. C'est cela ? Très bien.