



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. NORDITROPINE - Extension d'indication -

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous avons un déport.

*(L'expert, le docteur Thomas Edouard rejoint la visioconférence.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** L'expert est là. Je laisse [REDACTED] présenter le dossier.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Vous examinez ce jour les spécialités Norditropine qui vous sollicitent dans le cadre d'une demande d'extension d'indication pédiatrique pour la prise en charge du traitement des retards de croissance liés au syndrome de Noonan.

Les spécialités Norditropine sont des hormones de croissance à base de somatropine qui disposent de plusieurs indications dans la prise en charge du retard de croissance.

Chez les enfants dans le syndrome de Turner, le déficit de croissance lié à un déficit en somatotrope, chez les enfants pré-pubères dû à une insuffisance rénale chronique, chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Elle dispose d'une indication chez l'adulte pour le déficit en somatotrope.

Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Norditropine est à ce jour la seule spécialité qui dispose d'une AMM dans la prise en charge du retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Le dossier du laboratoire se base sur quatre études, une étude de phase 3 randomisée en double aveugle multicentrique, d'une durée totale de 4 ans ayant pour objectif principal d'évaluer l'effet des deux doses du Norditropine sur l'évaluation de la taille chez 51 enfants. Une dose à 33 mμ par kilogramme par jour, et l'autre au double, à 66 mμ.

Il y avait une étude de phase 2, suédoise monocentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la Norditropine sur la taille finale à l'aide d'une visite de suivi et de deux études observationnelles.

Vous avez reçu une contribution de patients de l'association Grandir. Le dossier sera expertisé par le docteur Thomas Édouard, endocrinologue pédiatre spécialisé dans le syndrome de Noonan.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Nous vous donnons la parole.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** J'ai fait un diaporama sur la maladie de Noonan. Je ne sais pas si vous voulez que je vous présente les diapositives.

*(Réponse positive)*

On m'a sollicité pour faire une expertise pour la HAS. C'est mes conflits d'intérêts. Depuis 2018, j'ai été très sollicité par Novo Nordisk en tant qu'expert pour des présentations générales sur le syndrome de Noonan. Je n'ai pas de rémunération directe des laboratoires. Les honoraires sont versés à l'INSERM U1043. C'est une maladie génétique fréquente, car nous avons un enfant sur 1 000 ou 2 500. C'est une maladie autosomique dominante, touchant hommes et femmes et transmise par un des deux parents.

Les manifestations, ce sont des caractéristiques crâniofaciales, des anomalies cardiaques, des sténoses, des valves pulmonaires et cardiopathies hypertrophiques, un retard de taille, on reviendra sur ce point, présent chez 50 à 70 % des enfants. Il y a beaucoup d'autres caractéristiques, des anomalies squelettiques, des infertilités chez les hommes, des retards des apprentissages globalement modérés, donc on a un retard mental dans 10 à 20 % des enfants et une prédisposition tumorale avec un risque augmenté de 4-5 sur la population générale.

Les aspects qui intéressent le traitement potentiel par hormone de croissance. Il y a trois quarts des enfants, qui, à la naissance et dans les premières années de vie présentent des difficultés alimentaires et de croissance pondérale liées à des problèmes de tétées. Ces problèmes se résolvent dans les premières années de vie. C'est un point important. À mon avis, il y a un âge minimum de débuter le traitement par hormone de croissance d'attendre que ces problèmes et d'insuffisance pondérale soient résolus.

Sur la croissance, des courbes spécifiques sont établies chez les patients Noonan. Les anciennes études, qui datent des années 80, montrent que la taille moyenne des garçons et des filles suit les -2 déviation standard pour une taille adulte moyenne de -2 déviation standard, de 1,62m chez les hommes et 1,52 chez les filles.

Il faut relativiser ces études. Cela rend difficile l'interprétation des données sur la taille adulte. Des études ultérieures suggèrent que le retard de taille serait moins important de 1,3 DS chez les hommes et -1,7 DS chez les filles. Ils ont un retard de maturation osseuse avec des croissances très prolongées.

Nous connaissons les anomalies génétiques responsables. Il y a plusieurs gènes impliqués, vous voyez sur la diapositive. La particularité, c'est qu'ils sont tous impliqués dans une même voie de communication cellulaire, la voie de communication Ras MAP kinase.

La connaissance des gènes a permis de voir s'il y avait des corrélations phénotype-génotype. Dans une étude faite avec un des centres experts génétiques sur Paris, en collaboration avec l'équipe, a démontré une variation du retard statural, en fonction du type de gène impliqué. C'est pourquoi une des données importantes chez ces enfants, ce serait avoir l'origine génétique du syndrome.

Rapidement, sur la physiopathologie, sans entrer dans les détails, les anomalies génétiques retrouvées dans la voie de communication sont responsables d'une hyperactivation de la voie de signalisation. C'est montré que c'est responsable des différentes atteintes. Dans notre unité, nous avons mis en évidence que le retard de croissance, dans un modèle murin, corroborant ce que nous avons en clinique, n'est pas lié à l'hormone de croissance, mais une résistance, ce qui est

classique chez ces patients, qu'ils aient des taux bas d'IGF-1, et des taux d'hormones de croissance normaux, et possiblement associés à des anomalies de la différenciation des cellules au niveau de la plaque de croissance.

Ces deux anomalies sont médiées par l'hyperactivation de la voie de communication de la cellule, et avec des inhibiteurs, cela corrige le retard de taille et les autres atteintes.

Des patients ont été traités par des inhibiteurs de la voie Ras MAP kinase, utilisés dans le champ de l'oncologie. Des patients, dont le pronostic vital était en jeu à cause de cardiopathie sévère, ont eu ces inhibiteurs avec entraînement d'accélération de la taille. Nous pouvons avoir les inhibiteurs hors AMM avec des pathologies engageant le pronostic vital, mais nous ne pouvons pas les utiliser pour le retard de croissance des enfants.

Sur le traitement, le futur, c'est probablement des modulateurs de cette voie de communication pour essayer de corriger les différentes atteintes, qui ne sont pas du tout disponibles actuellement. Pour l'instant, nous n'avons que des traitements symptomatiques.

Pour le retard de croissance, le seul traitement disponible, c'est le traitement par hormone de croissance. Le laboratoire Novo Nordisk présente plusieurs études. La plus robuste est à court terme. Ils ont traité des enfants, c'est une étude faite par les Japonais, 50 enfants japonais traités pendant quatre ans avec deux doses d'hormones de croissance. Une dose de 33 mμ/kg jour, ce qui correspond à une dose d'enfant déficitaire et une dose de 65 mμ/kg jour, avec un gain de taille dans les deux groupes, et un gain plus important pour les patients traités à plus fortes doses.

Ce qui est difficile, c'est les données sur la taille adulte. Il y a peu de données fiables. Il n'y a pas eu d'étude randomisée contrôlée, car c'est difficile à réaliser dans ce cadre. Nous avons peut-être une étude en plus sur les tailles adultes. Ces études sont difficiles à comparer, puisque ce sont des protocoles différents avec des doses différentes. Mais nous avons l'impression d'un gain de taille d'une DS à 1,5 DS, soit 5 à 10 cm. Il y a une grande variabilité d'efficacité en fonction des patients.

Plus les enfants sont traités longtemps, plus le gain statural est important. Il faut éviter de le faire dans la dernière ligne droite, le pic de croissance pubertaire. Les données actuelles, du fait des autres atteintes, notamment sur le risque cardiaque, la pathologie tumorale, sont rassurantes. Les données anciennes montrent que ce traitement ne joue pas sur la cardiomyopathie, hypertrophique notamment. Nous n'avons pas d'effet indésirable type apparition de tumeur chez les patients. Des données à plus long cours sont nécessaires.

Sur les conclusions sur l'hormone de croissance, à mon avis, le traitement, s'il est débuté, doit être fait après la période de difficulté alimentaire et d'insuffisance pondérale. Idéalement, il faut le débuter avant la puberté. La question est 33 ou 66 mμ/kg jour.

À long terme, il serait intéressant, il n'y a pas de données, de savoir s'il y a une réponse différente en fonction du type d'anomalie génétique impliqué. Avoir des données plus robustes sur le gain de taille à l'âge adulte. Nous avons un effet à moyen terme, quatre ans, mais sur les tailles adultes,

nous n'avons pas de données définitives. Bien sûr, il faut surveiller les effets à long terme potentiels en termes de cardiopathie et de tumeur.

C'étaient quelques diapositives pour la maladie. J'ai gardé un peu de temps pour les questions surtout.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Y a-t-il des questions dans le groupe ? Je suis intéressé par le cap de la période nutritionnelle, importante, comme dans beaucoup de situations pédiatriques. Y a-t-il des recommandations entre experts pour l'âge optimal pour démarrer le traitement ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Il y a peu de recommandations. On m'avait demandé des guidelines. Il n'y en a pas trop. La plupart du temps, elles sont faites par des généticiens, non spécialisés. C'est habituel dans notre spécialité. Avant de proposer un traitement par hormone de croissance, il faut un état nutritionnel satisfaisant.

Par similarité, il y a des recommandations plus claires dans une autre maladie, le syndrome de Silver Russell, qui justifie d'un traitement par hormone de croissance. Il est recommandé d'attendre trois ans, c'est écrit dans les recommandations nationales, d'attendre que l'état nutritionnel de l'enfant soit corrigé avant de commencer le traitement par hormone de croissance. C'est une mesure habituelle.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** La Norditropine est la seule hormone de croissance qui a fait une étude dans ce syndrome. Mais est-ce que les autres hormones étaient déjà utilisées comme traitement ? Depuis longtemps ? Qu'en pensez-vous ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** C'est la demande du laboratoire. C'est de pouvoir utiliser le traitement par hormone de croissance dans l'indication syndrome de Noonan et retard de taille, quelle que soit la présence ou non d'un déficit en hormone de croissance. Certains de ces enfants avec un retard de taille important, étaient traités par hormone de croissance, soit dans l'indication retard de croissance intra utérin, car 25 % des enfants naissent avec, donc à - 3 DS après 4 ans, ils pouvaient être testés. Il y avait des enfants traités dans l'indication déficit en hormone de croissance, car ils avaient des taux bas d'IGF-1. Des tests peuvent montrer des déficits bas. Les tests d'hormones de croissance sont peu sensibles.

Il y a des enfants traités, dans l'indication RCU, soit déficit de croissance et d'autres hors AMM en fonction des centres sur des retards staturaux mauvais avec mauvais pronostic de taille. Ils ont été traités par d'autres hormones. Il n'y a pas de données, mais nous voyons dans les autres indications que globalement ; toutes les hormones se valent. La seule chose qui se joue, c'est surtout sur le mode d'injection qui peut être variable, plus ou moins facile d'utilisation. Sur les cinq ou six hormones disponibles, en termes d'efficacité, pas de différence.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.-** Sur la posologie, celle admise dans le RCP, c'est 0,066 mg/kg avec possibilité d'utiliser le dosage plus faible. J'ai une question sur le déficit en GH. La Norditropine a déjà l'indication chez les enfants ayant un déficit en GH. C'est une des causes qui fait partie des causes

multifactorielles dans la pathologie. Or, dans le déficit en GH, les doses données sont plus faibles. Je me suis interrogée sur cette question de dose.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** C'est un point important. Je ne sais pas si tout le monde a lu mon résumé. Les enfants avec un syndrome de Noonan, beaucoup de données montrent que la plupart ne sont pas déficitaires. Ils ont des taux bas d'IGF-1, avec plutôt une résistance à l'hormone de croissance. Il n'y a pas de déficit vrai.

Dans l'étude, Novo Norditropine montre que les deux sont efficaces et la 66 plus efficace. Ce qui manque, c'est qu'ils ne proposent pas de dose, 33 ou 66. Nous le faisons dans le retard de croissance intra utérin, c'est une indication non déficitaire, on commence à la plus faible dose, 33 mg/kg/jour. En cas d'inefficacité, nous pouvons augmenter les doses.

Ce n'est pas à moi de décider, mais nous le faisons en pratique. Nous commençons à la dose faible et nous adaptons en fonction de la réponse au traitement et des taux d'IGF-1.

Les enfants sont résistants. Souvent, nous sommes amenés à augmenter les doses. Il me semble raisonnable de commencer plus bas et d'augmenter, mais pour la plupart des enfants, on devra augmenter.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est protocolisé parmi les spécialistes ? Titrer, oui, mais comment ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Le critère de jugement, c'est essentiellement la vitesse de croissance et la taille. C'est en regardant les courbes de croissance. S'il n'y a pas d'efficacité à six mois en termes d'accélération de la vitesse de croissance, moins de 0,5 DS, nous pouvons augmenter les dosages.

En vérifiant la tolérance, en mesurant les taux d'IGF-1, pour être sûrs que ce ne soit pas trop élevé. Nous voyons que nous sommes assez efficaces et que nous n'apportons pas trop.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Des paliers de six mois pour changement de dose.

**M. le D<sup>r</sup> DUFOUR.-** Sur la tolérance, il y a une incidence de cancer possible. En termes de recul et de suivi à long terme, il est de quel ordre en nombre d'années ? Et de quel type de cancer s'agit-il ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** En général, il y a deux choses. Dans le syndrome de Noonan, il y a un type de cancer rare, de l'ordre de 3 %, une leucémie particulière, la leucémie myélomonocytaire juvénile. Elle est souvent présente chez le nouveau-né ou dans les premières semaines de vie. Nous le savons dans la première année de vie.

D'autres études ont montré que les enfants étaient plus à risques de leucémie aiguë, myélomonocytaire ou non, et de tumeur cérébrale. Il y a un risque estimé à 4 ou 5 fois supérieur à celui de la population générale.

Il y a d'autres maladies associées, notamment le syndrome de Costello. Le risque tumoral est plus important avec des tumeurs solides de l'ordre de 15 %. Dans le syndrome de Noonan, nous avons

peur initialement. Il y a un risque de tumeur un peu supérieur à la population générale, mais qui n'est pas si important que cela.

Sur le traitement par hormone de croissance, parce que si nous avons peur que le traitement déclenche les tumeurs, ce qui est rassurant chez ces enfants, c'est qu'ils partent avec des taux d'IGF-1, le médiateur de l'hormone de croissance, très bas. Ce n'est jamais élevé. C'est rassurant.

Je proposais aussi dans le rapport que ce soit suivi. Nous n'avons pas tant de recul. Aujourd'hui, nous ne sommes pas très inquiets en termes de cœur et tumeur, mais il faut quand même que ce soit suivi au long cours.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Vous avez parlé dans les alternatives d'inhibiteur de ~~la~~ <sup>la</sup> ~~voie~~ <sup>la</sup> où en est la recherche clinique dans ce domaine ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Il y a des cas ponctuels d'inhibiteurs, d'anticancéreux. Nous pouvons l'engager quand le pronostic vital est en jeu. Sur Toulouse, nous avons un PHRC national où nous testons les statines, le médicament hypocholestérolémiant qui peut moduler l'action de la voie Ras MAP kinase. Il y a une étude en cours randomisée placebo contre contrôle en cours.

Pour suivre ces enfants, nous avons l'impression de stabiliser la vitesse de croissance, mais sans accélération franche comme on peut le voir sur le traitement. Il est sûr que c'est l'avenir. Dans ces maladies, il faudra moduler la voie de signalisation, l'anomalie princeps, puisque cela jouera sur tout, la croissance, le développement, le cœur. Aujourd'hui, cela ne marche pas. Il n'y a rien de disponible.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Ma question rejoint celle que vous venez d'aborder. Vous avez dit qu'il y avait une transduction du signal extrêmement complexe au niveau de la voie MAP kinase et une incertitude sur la façon dont fonctionne l'hormone de croissance. Est-ce que cela joue de la même façon que dans les retards de croissance par déficit en IGF-1, ou sur d'autres voies, ce qui peut expliquer la variabilité dans la réponse ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Les données, ce sont des travaux faits à l'équipe INSERM de Toulouse sur des modèles murins. Ces enfants ont souvent des taux d'IGF-1 bas, avec des taux d'hormones de croissance normaux ou élevés. Par des études de laboratoire, de souris, nous avons confirmé cette résistance à l'hormone de croissance. La voie Ras MAP kinase joue sur la transduction du signal entre l'hormone de croissance et la fabrication d'IGF-1. L'anomalie est en aval du récepteur à l'hormone de croissance. Cela joue à ce niveau.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Finalement, vous identifiez un état de résistance à l'hormone de croissance qui est variable en fonction des différents éléments biomoléculaires.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Les différents types d'anomalies génétiques ne sont pas responsables du même niveau d'activation de la voie Ras MAP kinase, et ne sont pas responsables du même niveau de résistance de l'hormone de croissance.



**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** C'est un traitement symptomatique avec un effet variable en fonction du mécanisme de ce syndrome de Noonan. Il y a plusieurs RASopathies identifiées.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Symptomatique, oui, dans une indication non déficitaire. C'est pourquoi des doses de remplacement à 25, 35 mμ par jour ne sont pas suffisantes. C'est pourquoi il faut mettre un peu plus, comme dans les autres indications non déficitaires, comme le Turner, l'insuffisance rénale, etc.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Merci pour votre rapport. Vous avez répondu sur le risque de cancer. Sur l'aspect génétique, comme évoqué, le syndrome de Noonan, il y a celui qui est bien défini par la mutation, mais il y a des NF1, vous avez cité le Costello. Le médicament doit-il être réservé au Noonan défini génétiquement ou tout phénotype Noonan peut-il bénéficier de la thérapeutique ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** C'est ce que je voulais dire. Dans la maladie de la voie de communication, RASopathie, il y a des maladies de sévérité très variable. Si vous me demandez s'il faut traiter un Costello qui fait partie de la même famille par hormone de croissance, non, puisqu'il y a un risque de tumeur de 15 %. Les Costello, c'est facile, puisqu'il y a une mutation spécifique. Nous savons ce que c'est.

Les syndromes cardio-facio-cutanés ont possiblement un risque de tumeur plus important. Le diagnostic de Noonan est clinique. Nous pouvons faire une différence. C'est décevant dans leurs études, même sur quatre ans, car seuls 50 % des enfants ont été génotypés. C'est dommage. Là, le traitement par l'hormone de Noonan, et non dans Costello et le cardio-facio-cutané, sachant qu'il y a des mutations à cheval entre le Noonan et le cardio-facio-cutané. C'est important pour voir s'il y a des variations d'effets d'hormones de croissance, mais aussi des effets secondaires gènes dépendants, d'avoir un diagnostic génétique chez ces patients.

Dans le dossier, c'est 80 %, mais pour en avoir discuté, nous sommes plus à 90 % de diagnostic génétique. C'est important pour poser le diagnostic, qu'ils soient vus en centre de référence, qu'il y ait une confirmation génétique.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Sur la dose recommandée de 0,066, et qui repose sur une étude effectuée chez des enfants japonais, finalement, nous faisons l'amalgame entre les Japonais et les Français. C'est un peu gênant. Cela repose sur une seule étude. En plus, j'ai lu dans le British Journal of Cancer en 2019 que le risque tumoral était 8 fois plus important, ce qui est un peu plus élevé ce que ce que vous rapportez.

Il serait peut-être prudent de recommander de débiter, ce que vous disiez tout à l'heure, à des doses plus faibles et d'insister sur ce point.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Le côté caucasien, asiatique, à mon avis, il n'y a pas de raison, en termes de gain, de déviation standard.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** De réponse.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Oui, il n'y a pas de raison qu'il y ait de différence. Il y a plein d'études sur l'hormone de croissance, plusieurs européennes, américaines, sur la taille finale, qui montre que globalement, aucune n'était japonaise. Elles étaient américaines ou européennes.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** C'était avec quelle dose d'hormones de croissance ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** C'est très variable. C'est compliqué. C'est le résumé, avec des études variables. 35, 66, c'est l'étude de Norditropine. C'était entre 35 et 66. C'est pourquoi il est difficile d'estimer le gain de taille.

Par expérience, je suis pour commencer à 33 mμ, car cela ne sert à rien de mettre 66 si l'enfant répond bien, mais à adapter en fonction de la réponse et la tolérance avec taux d'IGF-1, car il y a beaucoup d'enfants qui, à 33, vu qu'ils sont résistants à l'hormone de croissance, répondent moins bien.

Il y a un autre traitement par IGF-1 synthétique, Increlex. Du fait du risque tumoral, le laboratoire n'a pas voulu faire le traitement. C'était logique pourtant, mais cela se comprend.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.-** Comment vous appréciez la pertinence clinique des résultats dans Noonan sur la base de l'étude japonaise de phase 3, notamment par rapport aux autres maladies type Turner ? Comment juger la pertinence de l'effet observé dans la maladie de Noonan avec la somatotropine ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Quand l'enfant est déficient, il a besoin d'hormones de croissance. Dans les indications non déficitaires, nous traitons les enfants pour augmenter juste la taille. Nous voulons normaliser la taille de l'enfant pour ne pas être trop petit pendant l'enfance par rapport aux camarades et puis normaliser la taille à l'âge adulte.

Sur la taille à l'âge adulte, les données ne sont pas très robustes, mais à moyen terme, quatre ans, c'est une excellente réponse, globalement similaire à celle du syndrome de Turner. Si l'indication hormones de croissance a été autorisée dans le Turner, Noonan, on a appelé cela les « Turner garçons ». Il y a une bonne efficacité. Ils gagnent de 0,9, à 1,8, soit 0,9 avec 33 mμ et 1,8 déviation standard à 66 mμ à quatre ans. Deux déviations déviation standard. On fait passer un enfant de -3 à -1. C'est très significatif.

Après, je le disais dans mon rapport, il y a un effet à court terme important avec un gain de taille, mais comme beaucoup d'indications, il est bien d'essayer d'arrêter le traitement. L'hormone de croissance a un effet sur les deux ou trois premières années de traitement et la vitesse de croissance se stabilise. Il est bien de conseiller de faire une fenêtre thérapeutique pour voir l'évolution spontanée de la croissance. S'il y a une stabilisation, pas de traitement. S'il y a un ralentissement, nous pouvons discuter la reprise. C'est un critère important. Avec un enfant de cinq ans, de dire qu'il n'est pas traité jusqu'à la fin de la croissance. C'est de réévaluer en cours de route, si le traitement est efficace, s'il y a besoin de poursuivre le traitement.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Vous insistez sur l'importance du diagnostic génétique. Est-il indispensable ou juste utile ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Je travaille à l'INSERM. Intellectuellement, quand j'ai un syndrome de Noonan, cela ne veut pas dire grand-chose. Sur les courbes que je vous montrais, si on a telle mutation, on va avoir zéro problème d'apprentissage. On a une petite taille modérée et pour d'autres, on a une cardiopathie sévère, des retards d'apprentissage plus importants et un retard de taille sévère.

En tant qu'universitaire, j'aime avoir un diagnostic génétique précis. Surtout que dans 90 % des cas, nous pouvons l'identifier. Cela permet que les enfants passent au moins une fois dans un centre expert. Le médecin de ville prescrit difficilement les analyses génétiques. Le syndrome de Noonan, ce n'est pas que la croissance, mais c'est le cœur, les apprentissages. Il faut un bilan complet.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Ce serait un moyen d'amener les enfants dans un centre expert avec un traitement mieux adapté et mieux suivi.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Oui.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est important pour nous.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Je ne veux pas dire que c'est indispensable, parce que c'est dommage pour les 10 % qui restent. Les techniques évoluent. Cette partie de 10 % sans diagnostic va diminuer aussi. Dans le cas de mauvais pronostic de taille, nous pouvons aussi estimer dans des centres experts de passer hors AMM, si nous estimons que l'enfant en a besoin. Le diagnostic génétique de base, ce serait une bonne chose à demander.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Le suivi dans un centre expert avec un diagnostic génétique de base.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- L'hormone de croissance, ce ne sont que des centres hospitaliers universitaires, et la génétique, cela renforcera ce point.

**M. le D<sup>r</sup> LENGUINE.**- Sur les patients à traiter, l'AMM ne précise pas la quantité de retard de croissance. Les études ont inclus des patients à -2 DS, alors que l'AMM dit juste retard de croissance. On traite à partir de quand ? Le besoin médical est variable. Les patients obtiennent des tailles adultes qui ne sont pas si basses que cela. Tous les Noonan, dès lors qu'il y a un petit retard de croissance, doivent-ils avoir ce traitement ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.**- Il est difficile d'évaluer à partir de quelle taille c'est un handicap ou pas.

Dans toutes les indications de l'hormone de croissance, c'est une barre statistique, c'est en dessous de -2 déviation standard. Un Noonan à -1 n'a pas besoin de traitement. Dans le retard de croissance intra-utérin, la barre est mise à -3 déviation standard. C'est plus philosophique. À partir de quand on souffre de retard de croissance ?

Pour le reste, la barre à partir de laquelle on passe dans le retard de taille, c'est -2DS par rapport à la population générale. Dans les études, ils expriment la taille de l'enfant Noonan par rapport aux courbes de croissance Noonan. Cela n'a pas d'intérêt. C'est plus par rapport aux populations générales. Cela me paraît logique. C'est en dessous de -2, ce qui correspond à la définition de la petite taille.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Un dernier commentaire de Jean-Christophe.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Dans le tableau sur la diapositive, le gain de taille est en moyenne de 6 ou 9 cm, avec des extrêmes allant de 2 à 12 cm sur une durée de traitement de l'ordre de 6 ans. Cela fait un gain de taille de 1 cm par an en moyenne. C'est extrêmement marginal. Tout dépend où vous mettez la barre de la petite taille et de son impact psychologique, sociologique, etc. Et cela ne change que la taille.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Je suis d'accord. Quand nous avons un enfant avec un déficit complet en hormone de croissance, nous avons des gains de taille de 3DS, 20 cm, puisque l'on corrige un déficit. Dans les autres indications non déficitaires, nous avons ces résultats sur la taille adulte, le Turner, le RCU, nous avons des gains de taille de 1 DS à 1,5 DS. C'est commun à toutes les indications non déficitaires.

Après, c'est pourquoi j'étais pour. Mais il y a quand même un gain à moyen terme. Lorsqu'on est à -3 DS à cinq ou six ans et que l'on remet l'enfant à -1 DS, la différence est significative. Il est important de traiter les enfants pour cet effet à moyen terme.

Une fois que le gain de taille est assuré et que l'on n'a pas de gain supplémentaire, et une vitesse de croissance régulière, il faut se poser la question de continuer le traitement ou pas.

Nous le faisons en pratique courante. Un enfant hors déficit, une fois qu'il a fait son gain de taille, on arrête le traitement pour voir l'évolution spontanée de la croissance. On ne peut pas l'imposer. Ce sont des histoires de spécialiste. Il est bien de le suggérer. Je ne sais pas si j'ai répondu.

Je suis d'accord, mais sur l'effet à moyen terme, puisqu'il y a beaucoup de discussions sur ce qu'il faut traiter. Ma conviction, sur le moyen terme, un enfant entre -3 et -1 DS, cela joue sur la vie quotidienne. Sur l'âge adulte, je ne sais pas.

**INTERVENANT.-** Nous allons probablement assortir l'avis de recommandation de prescription. Je reviens sur l'histoire de -2 DS. Pour être le plus proche possible de la vraie vie, tenons-nous compte de la taille cible, de la courbe associée ? Et il y a d'autres indications d'hormones de croissance pour lesquelles on tient compte de la vitesse de croissance. Nous incluons cela comme un critère, qui soit l'un ou l'autre. Soit -2 DS, soit -1,5.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** La taille cible, c'est compliqué. Cela fait traiter plus d'enfants. La moyenne de taille des Noonan, globalement pendant l'enfance est à -2 DS. C'est dépendant de la taille parentale. Si les parents ont une taille cible à + 1 DS, ils vont se retrouver à -1DS. En tant qu'endocrinologues, nous faisons les explorations des enfants quand ils sont petits et la petite

taille est faite par rapport à la population générale, en dessous de -2 ou par rapport à la taille cible en dessous de -1,5 DS.

L'intérêt, c'est de normaliser les enfants sur la population générale. S'ils ont des parents grands, tant mieux, je ne mettrais pas le critère taille génétique. C'est vous. Je ne sais pas trop.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est important. Il nous faut un avis d'expert.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Si nous faisons cela, nous allons traiter beaucoup plus d'enfants. Un enfant à - 1 DS dont les deux parents sont grands pourra bénéficier du traitement, alors que par rapport à la population générale, il n'est pas petit. Je garderais le critère -2 DS par rapport à la population générale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il ne faut pas dire bénéficier, mais être mis sous traitement.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Nous espérons que c'est positif, sinon, on ne le fait pas.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Le critère de la vitesse de croissance est aussi important. Un ralentissement de la vitesse de croissance peut être une indication s'il passe de -1, à -1,5.

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Tout à fait. C'est dans les autres indications, un ralentissement de la vitesse de croissance et/ou taille inférieure à - 2DS. Le critère de la taille familiale n'entre pas en compte.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le ralentissement est-il chiffré ?

**M. le D<sup>r</sup> ÉDOUARD.-** Nous faisons un peu la louche. Mais dans les autres indications, c'est une déviation standard. Un enfant qui prend moins de 4 cm par an après 4 ans, c'est pathologique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup pour vos précisions. Nous allons vous demander de nous laisser. Merci beaucoup.

*(L'expert quitte la visioconférence.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** La situation est claire. C'est une hormone de croissance comme les autres, qui pourra être utilisée. Ils sont les seuls à demander l'indication. Ils ne demandent pas d'ISP. Je proposerais un SMR important, avec une petite arrière-pensée sur le manque de précisions attendues. En tant que pédiatre, c'est sur toute indication de GH sur la taille définitive. Les résultats sont moins enthousiasmants que ce que nous voyons après 4 ans de traitement.

En termes d'ASMR, je propose une ASMR IV ou V, à discuter. Je suis plutôt V. Il faut assortir cela de deux recommandations, une évidente, les centres experts. Seuls eux peuvent prescrire la GH et un génotypage, avec une étude post-inscription.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il faut regarder par rapport aux autres hormones de croissance.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Dans les autres études, c'est pareil.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Dans notre appréciation, faut-il le comparer avec les résultats obtenus avec les hormones de croissance ou dans la mesure où ils demandent l'indication Noonan, que les autres n'en parlent pas...

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est particulier. Ce n'est pas comme un déficit en hormone de croissance ni une insuffisance rénale. Nous ne pouvons pas le comparer. C'est par extrapolation que nous pouvons dire que dans le Noonan comme dans les autres indications, les hormones de croissance font la même chose.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Ce ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents. Je n'ai pas compris.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Ils n'ont pas l'AMM.

**M. LE PRÉSIDENT.-** On n'est pas obligé d'avoir l'AMM pour être comparateur pertinent. Il faut au moins des publications.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Nous n'avons pas de résultat.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est plutôt cela.

**M. FOUCAUD.-** Je rappelle qu'il y a une contribution d'association de patients.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Vas-y. Excuse-nous.

**M. FOUCAUD.-** Elle émane de l'association Grandir, de 190 adhérents, reconnue d'utilité publique et agréée au niveau national.

Pour l'enquête Norditropine pour le Noonan, la méthodologie retenue a été un appel à témoignage sur les réseaux sociaux. Une dizaine de réponses uniquement des parents et non pas des patients.

L'accent en matière de qualité de vie est mis sur les difficultés inhérentes à la petite taille, mais à plusieurs reprises, reviennent les difficultés propres à l'insuffisance musculaire. Nous n'en avons pas beaucoup entendu parler.

Il est observé un isolement, un repli sur soi durant le parcours scolaire, avec la stigmatisation que l'on peut imaginer. Des difficultés d'insertion professionnelle liées à la taille, mais aussi à la fatigue du fait de l'insuffisance musculaire, et un handicap dans le champ du relationnel avec un déficit fréquent de l'estime de soi.

En matière d'efficacité, ils ont pu faire émerger des témoignages relevant de patients non-répondeurs ou d'un retour d'expérience de patients traités 20 ans auparavant sur la base de durées de traitement et de posologies peu solides avec des résultats modestes, témoigne un patient d'1,53 traité pendant 4 ans par hormones de croissance.

Pour autant, les attentes sont fortes, en s'appuyant sur des schémas mieux protocolisés, particulièrement en matière de posologie et de durée de traitement, et en mettant en avant le double effet attendu à la fois sur la taille, mais aussi sur la masse musculaire.

Ils insistent fortement sur la contrainte de soins importante que constitue l'administration sous-cutanée quotidienne durant plusieurs années et émettent le vœu de voir se développer des formes à libération prolongée. Je m'arrête là.

**M. LE PRÉSIDENT.**- OK. Je propose de voter.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Dans les recommandations que tu as données, le centre de référence et la génétique, faut-il ajouter l'indication s'il y a- 2DS ou est-ce une habitude ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est une habitude à rappeler sans plus de détails que dans les autres indications.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Arrêtons-nous au bout d'un certain temps, en fonction des résultats, avec éventuellement une reprise s'il y a à nouveau un ralentissement. Il faut peut-être l'aborder dans l'avis.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Habituellement, les endocrino-pédiatres n'aiment pas. Je ne connais plus les raisons, mais les reprises de traitement donnent souvent des résultats moins bons que lorsque le traitement est d'un bloc. Je n'ai plus les idées assez claires dessus. Mais il me semble. Les interruptions de traitement ne sont jamais souhaitables, surtout dans un contexte où nous savons que le retard de croissance fait partie du syndrome.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Cela veut dire que l'on débute un traitement éventuellement assez tôt et qu'on le poursuit jusqu'à la puberté.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- C'est qui est quand même...

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cher ?

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Non seulement, mais nous n'avons pas beaucoup de recul. Le risque tumoral n'est pas bien évalué. Je ne sais pas si nous avons un registre, mais l'augmentation du risque significative pose problème.

**[REDACTED], pour la HAS.**- À l'heure actuelle, il y avait une étude française observationnelle, SAGE, pour évaluer au long cours les tumeurs, les AVC et l'anévrisme. Elle avait montré un sur-risque. Il a été demandé à l'EMA de suivre l'étude observationnelle à plus long cours dans plusieurs pays européens. Elle est toujours en cours.

**M. LE PRÉSIDENT.-** À la différence que l'étude concerne toute l'indication de GH, et le risque tumoral est probablement plus important que dans d'autres indications. Il faut une étude post-inscription au moins dans ce domaine-là.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Le chiffre de 8 fois vient d'un article du British Journal of Cancer 2015. Je peux le faire circuler.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Cela ne doit pas être les Costello qui tirent vers le haut.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** C'est le groupe allemand de cancérologie. Et 750 enfants ont été suivis.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je propose de passer au vote pour SMR et ASMR. Je propose un SMR important et une ASMR IV ou V. Je crois qu'il y a des arguments pour les deux.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Pourquoi pas faible ? C'est faible. Tu dis important, mais bon...

**[REDACTED], pour la HAS.-** C'est selon les indications.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Le Turner a du important IV.

**[REDACTED], pour la HAS.-** La Turner a important, l'insuffisance rénale chronique, important, déficit en somatotrope, important chez l'enfant et modéré chez l'adulte et faible pour les enfants petits nés pour l'âge gestationnel.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Retard de croissance intra-utérin. C'est faible ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** C'est un peu la même situation. Ce n'est pas un déficit en hormones de croissance.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je ne suis pas d'accord avec toi, Jean-Christophe. Nous sommes pédiatres tous les deux, mais je le rapproche plus du Turner. Je mettais SMR important par analogie au Turner.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** OK. Nous votons les deux.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Pour être au clair, c'est dans le retard de croissance caractérisé par au moins 2DS par rapport à la population générale, lié au syndrome de Noonan, et uniquement dans cette partie. Cela avait l'air d'une pratique très courante.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Et la vitesse de croissance ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Ce n'était pas objectif.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous le retenons dans l'insuffisance rénale, mais il disait qu'il ne tenait compte que des 2DS en population générale.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** L'ASMR, c'est par rapport à quoi ?



**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Dans la stratégie, qui comprend des hormones de croissance hors AMM. C'est la première à avoir une AMM. C'est tout. Il n'y a que cela.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Ce n'est pas mieux, mais pareil. C'est ASMR V.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** À vous de le voter. On ne peut pas vous dire. Nous précisons en cas de retard.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

SMR important : 17 voix

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 15 voix

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Dans la stratégie, il faut mettre que ce soit vu dans les centres de référence et compétences et le diagnostic génétique.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pensions le mettre dans les recommandations et dans la stratégie. Nous mettrons aussi une notion sur la recherche de dose, la plus faible possible, avec une augmentation tous les 6 mois en cas d'inefficacité sur l'accélération de la courbe de croissance, jusqu'à la recherche de la dose optimale, au regard de l'incertitude sur la dose et du RCP pas très clair.

Il y avait une demande d'étude. Nous demanderions une étude post-inscription pour avoir des informations sur les caractéristiques des patients, les doses et l'évolution notamment sur les cancers et la taille adulte. C'est une EPI sur du long terme.

**M. FOUCAUD.-** L'étude génétique sera re commentée. Ce n'est pas un prérequis.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Non, le remboursement est large, mais c'est une recommandation de la Commission.

L'EPI, si vous êtes OK, vu ce que vous recherchez, la survenue de cancer et l'évolution de la taille à l'âge adulte, nous vous invitons à une réévaluation dans un délai à définir, 6 ou 7 ans.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il y a le terme de la dose, c'est vite obtenu, et les cancers, nous en avons pour un moment.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Et la taille adulte.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** La dose, la taille, en 4 ou 5 ans, nous y verrons clair.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Ce n'est pas évident.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Comme le RCP est large, cela donnera un signal dans la stratégie aux prescripteurs, mais cela ne module pas l'appréciation. Pierre suggère une réévaluation du Turner et du Noonan. Nous sommes sur une problématique similaire.

*(Pierre Cochat quitte la séance.)*

Je vous encourage à faire une réévaluation, à laisser le temps pour avoir les réponses à vos questions. Je dirais bien 10 ans peut-être pas, mais...

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** 5 ans avec une clause de revoyure à 10 ans.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pouvons demander un point d'information à 5 ans pour que le service regarde. Nous verrons s'il y a les données et nous demanderons alors une prorogation sur les résultats.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** OK.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Avec des données à 5 ans pour juger l'opportunité de réévaluation.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il y aura des inhibiteurs de RAS et il n'y aura plus de traitement par hormone de croissance.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Très bien. Nous le souhaitons !

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous mettrons un SMR.