



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 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. Examen extension d'indication : ELONVA 100 - 150 µg (HH) / (hCG) (corifollitropine alfa) (CT-20012) ORGANON FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour à tous. On fait rentrer Régis Coutant. Bonjour. On va discuter de ELONVA qui va nous être présenté d'abord par la chef de projet. Ensuite, on te passera la parole, puis on échangera.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Coutant en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité ELONVA, corifollitropine alfa en 100 et 150 mg en solution injectable dans le cadre de sa demande d'extension d'indications dans le traitement des hommes adolescents âgés de 14 ans et plus atteints association avec d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) ou association avec la gonadotrophine chorionique humaine (GCH). Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM centralisée le 22 juin 2022. ELONVA a déjà une AMM chez la femme dans la stimulation ovarienne contrôlée. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Je vais rapidement aborder la pathologie et les traitements et je laisserai Professeur Coutant développer ce point plus tard. L'hypogonadisme hypogonadotrope est une maladie rare avec une population estimée de 175 à 350 patients en France et responsable d'une altération du développement pubertaire. Il y a deux formes : la forme congénitale et la forme acquise. Actuellement, les patients sont traités par des médicaments recommandés via un PNBS, mais utilisés hors AMM : un traitement hypogénique, le plus souvent de la testostérone, ou un traitement par gonadotrophine.

Cette demande repose sur l'étude P043, une étude de phase III non comparative, multicentrique, incluant 17 patients atteints des deux formes d'hypogonadisme hypogonadotrope. L'analyse principale d'efficacité a été réalisée chez 13 patients, l'analyse de la tolérance chez 17 patients. Les patients étaient des adolescents avec un âge moyen de 15,5 ans et un volume testiculaire moyen de 2,2 ml.

Le critère de jugement principal était l'évolution de ce volume testiculaire évalué au bout de 64 semaines, passant d'une moyenne biométrique de 1,4 millilitre à l'inclusion à 12,9 ml au bout de 64 semaines, soit une multiplication de 9,4.

Les critères de jugement secondaire comprenaient les développements de stades de Tanner. Ces stades décrivent des développements de la pilosité pubienne mesurée à la semaine 12, 36 et 64. On constate qu'il y a une évolution dans tous les stades. Le niveau des paramètres endocriniens (taux de testostérone, d'œstradiol, d'inhibine B, LH et SHBG) ont atteint des plages normales pour les adolescents et ont été maintenus jusqu'à la semaine 64. On ne retrouve pas de données de la qualité de vie.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étaient des vomissements, des bouffés de chaleur et des douleurs au site d'injection.

Je laisse la parole à notre expert, Professeur Coutant, qui va vous présenter la pathologie, les traitements et les principaux points de discussion sur ce dossier.

M. le Pr COUTANT.- L'hypogonadisme hypogonadotrope de l'adolescent, pour rappel de la pathologie, c'est l'absence d'activation et de fonctionnalités de la gonadotrope. Cela va se traduire, pour les garçons, puisqu'il est uniquement question des garçons, par l'absence de puberté, l'absence de caractère sexuel secondaire liés à la production de testostérone, l'absence d'augmentation du volume des testicules qui restent infantiles et l'absence de production de spermatozoïdes en fréquence.

La fréquence chez l'homme est uniquement estimée. Il n'y a pas de réelle fréquence formellement identifiée. Dans la littérature et depuis très longtemps, on parle d'à peu près 1/10000 garçons. Quand on dit 1/10000 garçons, on prend la fréquence des déficits gonadotropes isolés congénitaux, ce qui fait qu'on laisse de côté les déficits gonadotropes associés aux insuffisances hypophysaires et les déficits gonadotropes acquis sur des processus tumoraux survenus dans l'enfance, tumeur intracrânienne type craniopharyngiome. Si l'on tient compte de ces autres cadres de déficits gonadotropes, on peut estimer que cela concernerait 1/5000 garçons. Je pense que cela regroupe ce que dit Madame la chef de projet, qui était la prédiction du laboratoire en termes de population concernée.

L'hypogonadisme hypogonadotrope, on ne peut pas le laisser non-traité dès l'adolescence, d'une part parce que la production de testostérone est physiologique et importante pour la santé, en particulier pour la santé osseuse et musculaire. D'autre part, l'absence de puberté, le maintien d'un impubérisme, a des conséquences psychiques et sociales pour les sujets atteints, ce qui fait que l'on va induire la puberté de manière médicamenteuse.

Les alternatives pour induire la puberté dans ces cadres de déficit gonadotrope, c'est un traitement par testostérone seule, par ANDROTARDYL, validé depuis très longtemps. Ce sont des injections mensuelles de formes retard. La testostérone seule va entraîner les caractères sexuels secondaires : la pilosité, le développement des organes génitaux externes, mais pas la croissance testiculaire, le développement musculaire, la minéralisation osseuse et la croissance. Physiquement, les effets visibles sont ceux de la testostérone. Par contre, la testostérone seule ne fera pas augmenter le volume des testicules et n'induera pas la spermatogenèse, donc elle ne permet pas la fertilité.

Dans les données de la littérature dont on dispose, il y a deux éléments derrière cela. Des études rétrospectives par analyse de régression multiple sur le facteur de protection ont montré que l'utilisation dans le déficit gonadotrope de testostérone seule pouvait même être préjudiciable pour l'obtention d'une spermatogenèse future, c'est une première étude prospective australienne. Une seconde étude multicentrique allemande a comparé l'induction de la fertilité chez des sujets qui ont d'abord reçu de la testostérone, puis qui vont recevoir le traitement classique d'induction de la fertilité et d'induction du volume testiculaire. Quand je parle de fertilité, ce sont des traitements qui font augmenter le volume des testicules. Le traitement classique, c'est l'association de FSH recombinantes et de HCG recombinante. Dans cette étude allemande comparative, un groupe avait reçu de la testostérone d'abord, puis une induction de fertilité par HCG et FSH recombinantes et un groupe qui n'avait pas reçu de testostérones préalables dont la fertilité avait été induite

directement par HCG recombinante et FSH recombinante. Dans cette étude, la spermatogenèse était meilleure si on n'avait pas reçu de testostérone antérieure.

Aujourd'hui, la position des endocrino-pédiatres dans ces situations chez l'adolescent est de promouvoir une induction du développement testiculaire et surtout de préparation de la fertilité, et possiblement sans avoir recours avant à la testostérone qui est le traitement de référence.

Les stratégies thérapeutiques dans le déficit gonadotrope, c'est la testostérone seule, mais il y a une question parce que cela repose sur un petit nombre d'études et une pathologie rare : Est-ce que la testostérone seule ne serait pas délétère pour la fertilité future ? Le traitement que l'on peut considérer comme de référence est la FSH recombinante (le Gonalf) ou le HCG recombinante (l'Ovidrel). Ces deux molécules, même si on peut les considérer comme traitement de référence, n'ont pas l'AMM chez le jeune garçon, ils ont l'AMM pour l'induction de la spermatogenèse chez l'adulte. La pratique des endocrino-pédiatres est de les utiliser dès l'adolescence pour l'augmentation du volume testiculaire et l'induction de la spermatogenèse de l'adolescence.

Existence de comparateurs cliniquement pertinents : Il y a la FSH recombinante. La posologie classique, c'est 150 unités trois fois par semaine en sous-cutané. Cela fait partie des posologies classiques, pratiquées globalement utilisées par tout le monde, avec une petite variation autour de ces 150 unités à la baisse plutôt rarement, mais parfois (coupure son 1, 00'12'14) associé à la HCG recombinante, l'Ovitrel. Historiquement, c'étaient les gonadotrophines endo.

Couverture du besoin médical, je me suis permis de dire que le besoin médical actuel est couvert par la FSH recombinante et la HCG recombinante en sachant qu'on n'est pas dans une utilisation de l'AMM. D'autre part, le comparateur, c'est la FSH recombinante trois fois par semaine versus la corifollitropine alfa (ELONVA). C'est une forme de FSH recombinante à longue durée d'action, donc une injection une fois tous les 15 jours.

Les points critiques à la représentativité de la population étudiée dans l'étude fournie à l'appui de la demande du laboratoire. Ce sont des sujets garçons atteints de déficit gonadotrope. C'est un mélange de déficit gonadotrope congénital et de déficit gonadotrope acquis. C'est lié à la population cible. La plupart du temps, c'est ainsi que les études sont faites et qu'elles sont rapportées dans la littérature. Le souci, c'est presque une critique de reviewer, c'est qu'un déficit gonadotrope congénital, la réponse thérapeutique est toujours plus difficile parce que cela veut dire un déficit profond anténatal. La réponse thérapeutique à un déficit gonadotrope congénital est toujours plus faible que la réponse thérapeutique. Quand je parle de réponse thérapeutique, je parle d'augmentation du volume testiculaire. Cette réponse thérapeutique est toujours plus forte dans le déficit gonadotrope acquis parce qu'il n'y a pas de déficit anténatal, parce qu'il n'y a pas de déficit néonatal en gonadotrophine. Si l'on analyse les résultats, ce serait logique de séparer ces deux populations. Je n'ai pas réussi à trouver de précision suffisante dans l'étude rapportée pour les séparer. Cela dit, dans la littérature, c'est très souvent fait exactement de la même manière. Les parts respectives entre les déficits gonadotropes congénitaux et acquis ne sont pas si bien décrites.

Il n'y a pas de comparateur dans l'étude proposée par le laboratoire puisqu'il n'y a pas de comparateur avec AMM. Il y a une pratique d'utilisation de la FSH recombinante, mais c'est

une pratique empirique. Dans l'étude, pas de comparateur. Ce qui est regardé, c'est l'aspect augmentation du volume testiculaire chez des sujets garçons avec déficit gonadotrope entre 14 et 18 ans.

La pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères secondaires, le laboratoire a axé sur l'augmentation du volume testiculaire. Pour la pratique médicale et pour les adolescents, c'est un critère acceptable et important pour eux. Tout à l'heure, j'indiquais que l'alternative était la testostérone qui ne ferait pas augmenter le volume des testicules. À un moment, chez nos adolescents, le côté « je souhaite avoir un développement physique complet comprenant l'augmentation de volume testiculaire » devient un critère important. Derrière cette augmentation de volume testiculaire, sur le plan médical, cette augmentation de volume testiculaire va s'accompagner de la meilleure préparation possible à la spermatogenèse future. Dans l'étude, il n'y a pas de données de spermogrammes. C'est difficile d'obtenir des données de spermogrammes dans cette population parce que cela veut dire des études prolongées. Quand on fait des spermogrammes, il faut deux, trois, quatre ou cinq ans d'études pratiquement. Je m'étais permis de signaler que des études de spermogramme seraient utiles, mais elles sont rarement disponibles. Je pense que c'est pour cela que le laboratoire a pris uniquement le critère de l'augmentation du volume testiculaire.

Je me suis permis de faire une proposition, je vous laisse juge dans le cadre de la commission. Des données post-thérapeutiques seraient utiles concrètement pour savoir, au-delà du volume testiculaire, comment la spermatogenèse est induite par ce traitement.

Quantité d'effets observés, il y a bien une augmentation du volume testiculaire. En l'absence d'étude comparative, c'est difficile de dire si elle est similaire à celle obtenue sous FSH recombinante. J'ai essayé de le faire par rapport à la littérature. C'est très compliqué parce qu'il y a des données de la littérature sur HCG recombinante et FSH recombinante, mais les durées d'utilisation pour apprécier l'augmentation du volume testiculaire ne sont pas les mêmes. C'est difficile de comparer.

L'augmentation du volume testiculaire, en moyenne, le volume testiculaire va aller jusqu'à 12 ml. Un volume testiculaire adulte normal est + 15 ml. On n'est pas à un volume testiculaire adulte normal. J'en reviens, pour apprécier cela, à ma première remarque. Dans les déficits gonadotropes congénitaux isolés où le déficit est profond et présent dès la naissance, même avec un protocole thérapeutique optimal, ce n'est pas facile d'obtenir un volume testiculaire adulte normal. La normalisation du volume testiculaire est un objectif très difficile. On pourrait dire en toute logique qu'ils n'y arrivent pas, soit parce que leur durée d'observation est insuffisante, soit parce que de manière inhérente à la pathologie, ce n'est pas possible d'obtenir un volume testiculaire adulte normal, soit parce que la molécule n'est pas suffisamment efficace pour le permettre. On a une augmentation significative du volume testiculaire qui ne parvient pas à un volume testiculaire dit adulte normal. C'est lié à la pathologie elle-même. Je ne dirais pas que c'est un défaut d'effet thérapeutique. C'est possiblement lié à la pathologie elle-même. En tolérance, il n'y a pas de signal inquiétant.

En conclusion :

- Une simplicité d'utilisation intéressante. Entre trois injections par semaine pour un adolescent versus une injection tous les 15 jours, on peut attendre de cette simplicité

d'utilisation une observance meilleure. Dans certains cas, c'est important et intéressant. On a des jeunes qui, même s'ils reconnaissent et souscrivent à l'importance et qu'ils sont motivés pour les effets thérapeutiques attendus de la FSH recombinante, c'est difficile pour eux de le faire correctement sur des périodes de plusieurs mois.

- L'impact sur la morbi-mortalité, non.
- Organisation des soins. On peut avoir moins de recours à un système de soins annexe, type IPDE, même si le système est fait pour faire les injections soi-même.
- Impact sur la qualité de vie, possiblement, simplifiant le protocole thérapeutique.
- Impossible de faire de la comparaison avec les protocoles empiriques existants déjà parce qu'on n'a pas de données suffisamment fiables. Dans la littérature, c'est possiblement moins efficace, mais cela reste une impression puisque ce n'est pas du comparatif. Je me permets de le dire parce que c'est ce qui ressort quand on regarde les chiffres. Ce n'est pas du tout une impression fiable. Il n'y a pas d'étude comparative.
- La population cible est une petite population.

En recommandation particulière, au-delà de l'augmentation du volume testiculaire clinique, je suggérerai que puissent être adjointes des données hormonales et, à terme, des données de spermatogenèse. Dans la pratique des endocrino-pédiatres, quand on parle de ce traitement aux jeunes, on leur dit l'augmentation du volume testiculaire, mais on commence déjà à leur dire : « Quand tu seras grand, on te proposera un spermogramme et une conservation de sperme ». Les données de spermatogenèse, dans la pratique, même si on en manque, on explique que cela fait partie du plan thérapeutique de l'utilisation de cette famille de molécules.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup Régis. J'ai quelques questions pratiques. Dans ton expérience et dans l'expérience des endocrino-pédiatres français, tu as dit qu'il y avait deux traitements possibles en première ligne, soit la testostérone, soit FSH et HCG. En pratique, qu'est-ce qui se passe ? En pratique, qu'est-ce que tu fais ? Est-ce que dans ce choix, vous faites intervenir le fait que c'est un hypogonadisme primitif versus un hypogonadisme tardif ? Cela pourrait être un des arguments.

M. le Pr SOUTANT. - Tout à fait. Je vais parler de ma pratique parce qu'elle n'est pas forcément partagée par tous. C'est partagé par un certain nombre de collègues. Je ne parle pas qu'en mon nom propre. Les déficits gonadotropes isolés congénitaux étant les plus profonds et pour lesquels les données de spermatogenèse – des études adultes ont dit que la spermatogenèse dans ces situations-là, c'est 60 % de résultats positifs, donc 40 % de résultats insatisfaisants – c'est la catégorie dans laquelle on va insister, essayer de défendre le plus possible l'induction complète par FSH recombinante et HCG.

Dans les déficits gonadotropes acquis post-tumoraux, craniopharyngiome, l'enjeu n'est pas le même. Comme le déficit n'était pas présent en anténatal et en postnatal, c'est la catégorie pour laquelle l'induction de la spermatogenèse à l'âge adulte est rarement un échec. Dans

cette catégorie, on laisse le jeune se situer sans insistance particulière parce qu'on n'a pas de démonstration que c'est important. Par contre, l'augmentation du volume testiculaire chez les garçons, à 14 ans, c'est rarement leur enjeu. Un jeune de 14 ans veut des signes physiques de puberté. L'augmentation du volume des testicules, ce n'est pas son enjeu. Empiriquement, à partir de 16, 17, 18 ans, quand le jeune peut imaginer ou envisager des relations intimes, l'enjeu de la normalisation du volume testiculaire devient important. Même dans les déficits gonadotropes acquis, à un moment, l'enjeu d'augmentation du volume testiculaire est important pour le jeune, pour des motifs personnels et psychiques. C'est sans doute moins important pour l'aspect spermatogénèse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Régis. Merci pour ton rapport. Je voulais te poser la question sur l'avenir à long terme. Est-ce que cette spermatogénèse est capable d'aboutir à une activité fécondante normale, qui satisfasse l'adulte ? Tu as dit que la majorité de ces enfants avaient un avenir sur la spermatogénèse en pointillé.

M. le P^r COUTANT.- C'est un travail en cours. Les données de fertilité disponibles dans la littérature, à peu près 60 % d'induction de spermatogénèse dans les déficits gonadotropes isolés congénitaux sont des données qui reposent sur l'induction de la fertilité uniquement à l'âge adulte. Il n'y a pas eu de préparation antérieure. C'est un *work in progress*. Je ne peux pas y répondre de manière scientifique. Un des éléments potentiels, parce que cela reste du concept et des hypothèses, derrière cette fertilité parfaitement induite à l'âge adulte, peut-être qu'il aurait fallu induire la puberté complètement dès l'adolescence. L'étude multicentrique allemande Rohayem et al. tend à dire que la fertilité est meilleure si l'on a induit directement par HCG/HMG sans avoir fait de préalable par testostérone. Il y a des arguments indirects pour penser que l'induction complète dès l'adolescence est probablement un élément favorable de la fertilité future. Les 60 % de la littérature pourraient être améliorées par un protocole plus précoce. Voilà le manque de démonstration scientifique réelle de cette hypothèse.

M. le P^r MERCIER.- Une donnée à rajouter potentielle.

M. le P^r COUTANT.- Tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le P^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Bonjour. Merci beaucoup pour votre rapport qui est très clair. Ma question porte sur les stratégies qui auraient pu être des comparateurs de l'étude. Je revois le PNDS qui parle des FSH recombinantes. Il est mentionné dans le PNDS que différents protocoles peuvent être proposés avec une dose ajustée selon un objectif de valeur physiologique de FSH sérique. C'est ainsi que cela est mentionné dans le PNDS. La question que vous posez dans votre rapport et que l'on devra évaluer, en considérant que ce traitement est un traitement de première intention dans le traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrope, est-ce qu'on ne fait pas courir le risque, aux patients à qui ce traitement sera proposé, qu'il soit moins efficace que la stratégie utilisée, certes hors AMM et qui n'a pas été comparée. Est-ce qu'on est certain qu'on a une équivalence d'efficacité, même biologique, par rapport aux protocoles utilisés actuellement ?

La deuxième petite question, vous n'en avez pas du tout parlé, dans le PNDS, des pompes à GnRH sont mentionnées. Je ne sais pas si c'est éventuellement utilisé ou pas. Vous n'avez pas évoqué cette possibilité.

M. le P^r COUTANT.- Tout à fait. C'est vrai que je n'en ai pas parlé, vous avez raison de le souligner. À ma connaissance, il n'y a aucune pratique pédiatrique des pompes à GnRH. Les pompes à GnRH sont là pour les déficits en GnRH. Pour les déficits gonadotropes d'origine hypothalamique, cela ne fonctionne pas dans les déficits acquis sur des tumeurs hypophysaires. C'est une pratique de nos collègues adultes. Nous n'avons pas de pratique pédiatrique. Je ne me suis pas permis de le mentionner. On n'a pas d'accessibilité simple à ces dispositifs. Je ne crois pas qu'en France, il y ait une expérience développée sur la pompe à GnRH. Des études dans la littérature suggèrent que les gonadotrophines ont une activité plus forte que les pompes à GnRH pour l'augmentation de volume testiculaire. Pour résumer, sans faire état de la littérature, on n'a pas d'expérience, donc on ne les utilise pas. L'un des éléments potentiels, c'est qu'une pompe à GnRH, cela veut dire porter une pompe à GnRH. C'est fait en général par des hommes adultes quand il y a une vraie perspective de fertilité. La demande est prioritairement sur la fertilité. Il y a une contrainte de port qui n'est pas simple. C'est aussi une des raisons pour lesquelles on n'a pas d'expérience. Ce n'est pas forcément une bonne raison. Ce sont plutôt des obstacles à la mise en pratique et l'évaluation pratique de ce type de traitement par les endocrino-pédiatres. C'est pour le côté pompe à GnRH.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Est-ce qu'on est certain qu'on ne sera pas moins efficace que les protocoles de FSH recombinantes ? Les questions d'adaptation de la dose, ce n'est pas très clair. Est-ce qu'on fait pareil avec des adaptations de doses ? Est-ce que c'est possible de le faire ?

M. le P^r COUTANT.- Je me suis posé la même question. J'ai indiqué que j'ai essayé de faire un peu de comparaison dans la littérature. C'est très difficile de se positionner là-dessus. C'est du positionnement uniquement par impression. Je ne peux pas aller plus loin. C'est une question. Je ne sais pas, à la lecture, si on peut considérer que c'est aussi efficace que le traitement empirique de référence qui est la FSH recombinante 150 unités fois trois. Dans la colonne des moins, il y a probablement une efficacité qui n'est pas forcément importante. Je ne sais pas. Dans la colonne des plus, la simplicité d'utilisation peut améliorer les problèmes d'observance que l'on peut rencontrer chez des jeunes. Dans la pratique, l'élément qui perturbe l'ensemble de cette analyse, si votre population de base n'est pas la même dans les études, proportion de déficits congénitaux versus déficits acquis, vos résultats finaux seront forcément différents. C'est indépendant pratiquement de la molécule utilisée. C'est cela qui est difficile à juger.

Dans une pratique d'endocrino-pédiatre, c'est probablement moins efficace, je ne sais pas. C'est une question. Dans une pratique empirique d'endocrino-pédiatre, on pourrait se dire que c'est une molécule que l'on peut se permettre d'utiliser. Rien n'empêche, dans la pratique médicale, de passer d'une molécule à l'autre. On peut proposer de commencer par une molécule sur un système relativement simple, une injection tous les 15 jours, puis si on estime que le résultat thérapeutique sur le volume testiculaire n'est pas à la hauteur de ce que l'on souhaite, on peut discuter du fait de rapprocher les injections parce que les injections tous les 15 jours, dans la pratique, pourquoi ne pas les serrer. On peut faire aussi ce qui se fait pour la FSH recombinante. La FSH recombinante, j'ai indiqué que les bases habituelles, c'est 150 fois

trois, mais dans certaines situations, on trouve que la réponse thérapeutique n'est pas merveilleuse et on passe à 300 fois trois. C'est de la pratique empirique. Cette pratique empirique autour de l'augmentation du volume testiculaire, il n'y a pas tellement de raisons qu'elle ne se dessine pas aussi avec cette molécule-là.

Oui, probablement que dans la pratique des médecins qui utiliseront cette molécule, si vous agréez à son utilisation, il y aura des adaptations pratiques parce que cela a eu lieu avec la FSH recombinante.

M. le P^r COCHAT, Président.- On te remercie beaucoup, Régis, pour ton topo et pour tes réponses à nos questions. Le temps passe, on est obligé de donner fin à la discussion. Merci.

Est-ce que vous avez d'autres commentaires ou questions ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le problème, c'est avoir des données non comparatives avec la stratégie habituelle sur un très faible nombre de patients avec des maladies *a priori* différentes et pas un critère de jugement assez précoce qui n'inclut pas la fertilité.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- En même temps, je nous vois proposer une stratégie et dire qu'on va mettre l'un en premier et l'autre en second, dans le cadre où aucune des stratégies n'est très clairement validée.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il a dit que la dose serait éventuellement adaptable, comme la stratégie actuelle. Cela fait une option plus dans le traitement. C'est ce que j'ai compris.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas la réponse à ces questions dans les données dont on dispose. C'est le problème.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- J'ajouterais qu'il n'y avait que 17 patients inclus dans cet essai alors qu'il y a environ 300 patients en France. Le laboratoire aurait pu faire quelques efforts pour que ce soit une étude multicentrique plus large. Les effectifs sont faibles.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Aucune donnée ne valide l'utilisation de FSH. On n'a pas de données là-dessus sur cette stratégie-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le laboratoire ne demandait pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. Le SMR important me paraît accessible. L'ASMR IV, nous n'avons pas de comparaison. On n'a pas de positionnement possible actuellement dans la strate. Il me semble qu'une ASMR V est plus adaptée.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 18 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré et 22 voix pour une ASMR V.

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