



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 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. OMNITROPE 5 - 10 et 15 mg/1,5 ml (somatropine) (CT-20221) SANDOZ - Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On va essayer de passer à OMNITROPE parce que je ne vois pas l'expert.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Il ne viendra pas, il a juste son rapport.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- OK., Il y a juste un rapport écrit. Il ne sera pas là physiquement. On va passer à OMNITROPE, qui nous est présenté par la cheffe de projet, contribution de l'association Grandir et lecture du rapport de Marc Nicolino.

**Mme LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, et à titre exceptionnel, la commission a souhaité auditionner le Docteur Nicolino dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire, malgré les liens identifiés.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Merci Stéphanie, Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation des spécialités OMNITROPE à base de somatropine, à la demande de la commission sur les listes Ville et hôpital dans deux indications : le déficit sévère en hormone de croissance de l'adulte et le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Les spécialités de la gamme OMNITROPE sont des médicaments biosimilaires de la gamme de spécialités GENOTONOM et ont obtenu leur AMM initiale le 20 avril 2007.

L'hormone de croissance humaine, ou somatropine, 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 osseuse et participe à la sensation de bien-être. Chez l'enfant, l'hormone de croissance stimule la croissance. Son action se fait soit directement sur les tissus cibles, soit par l'intermédiaire des facteurs de croissance IGF, particulièrement l'IGF-1 qui stimule la croissance et la prolifération régulière et inhibe l'apoptose.

Cliniquement, les patients présentent des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle avec l'augmentation de la masse grasse et la diminution de la masse maigre, une diminution de la densité osseuse et une diminution de la force musculaire.

Cette réévaluation porte principalement sur les résultats finaux de deux études post-inscription, les études PATRO pour *patients treated with OMNITROPE* réalisées chez l'adulte et l'enfant SGA.

Chez l'adulte, la demande d'EPI a été formulée dans l'avis initial de janvier 2007, dans lequel OMNITROPE a obtenu un SMR modéré dans le déficit sévère en hormone de croissance de l'adulte. La commission souhaitait la mise en place d'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte traité par hormone de croissance dès l'instauration du traitement, en raison de données limitées sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

Cette demande avait été également formulée pour cinq autres spécialités, à base de somatropine, GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ, UMATROPE et SAIZEN. Pour ces spécialités, les résultats finaux des études fournies ont été analysés en 2015 et 2022. La CT a maintenu un SMR modéré pour chacune de ces spécialités.

Chez l'enfant SGA, cette fois, la demande d'EPI a été formulée afin d'obtenir une étude de suivi permettant de décrire les caractéristiques des patients, l'efficacité, l'observance et la tolérance du traitement chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Dans cet avis initial, la CT avait octroyé un SMR modéré, provisoire, qui est devenu faible, lors d'une réévaluation ultérieure.

Chez l'enfant SGA, la demande d'EPI avait été formulée pour avoir des informations, notamment sur l'observance, l'efficacité et les caractéristiques des patients. La CT avait également demandé cet EPI pour quatre autres spécialités à base de somatropine, GENOTONORM, UMATROPE, NORDITROPINE et SAIZEN. Pour deux de ces spécialités, les résultats finaux ont été analysés en 2015 par la CT, qui avait maintenu un SMR faible. Pour deux autres de ces spécialités, les résultats ont été évalués en 2022, et cette fois, vous avez modifié le SMR pour octroyer un SMR modéré, dans cette indication.

Les hormones de croissance ont fait l'objet en 2011 d'une réévaluation du SMR par la Commission de la transparence dans l'ensemble des indications chez l'enfant non déficitaire. Cette réévaluation de l'ensemble des hormones de croissance, dont OMNITROPE faisait partie, a donné lieu à une modification de leur niveau de SMR, passant de modéré à faible dans l'indication de retards de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Il est à noter que le périmètre de remboursement est restreint aux patients, avec des déviations standards inférieures à -3, contre -2,5 dans le libellé de l'AMM. Lors du renouvellement de l'inscription en 2012 des hormones de croissance dont faisait partie OMNITROPE, le SMR a été maintenu à un niveau modéré pour l'ensemble de la classe.

Pour répondre à la demande de la CT, le laboratoire commercialisant OMNITROPE a mis en place deux études répondant aux objectifs d'études de surveillance post-AMM demandés par l'EMA. Le schéma de ces études a été ajusté pour répondre également aux demandes spécifiques de la HAS pour la France. Il s'agit des études PATRO *Children* France et PATRO *adults* France. Le laboratoire a également transmis les résultats de l'étude SAGhE, qui a été menée sur le même schéma que l'étude SAGhE française, qui ont déjà été évaluées par la commission.

Le laboratoire a également déposé des résultats d'études observationnelles, qui visaient notamment à évaluer la préférence patient des enfants traités par OMNITROPE ou les résultats suite à un *switch* entre GENOTONORM et OMNITROPE.

Concernant les résultats de l'étude réalisée chez l'enfant, c'était une étude nationale, multicentrique, ouverte, prospective, non interventionnelle et non comparative, qui a inclus des enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant un retard de croissance et traités par OMNITROPE. Cette étude était une étude de sécurité à long terme et visait à décrire les modalités de prescription de la posologie, la durée de traitement, le motif d'arrêt et l'effet du traitement par OMNITROPE sur la croissance de ces enfants, ainsi que la tolérance.

Au total, 880 patients ont été inclus entre août 2008 et novembre 2019 dans 58 centres. Les principaux résultats sont les suivants : 87 % des patients étaient naïfs, environ 30 % d'entre eux ont atteint une taille finale. On entend par taille finale la taille cible à l'initiation du traitement ou une taille jugée satisfaisante par le prescripteur ou le patient. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 9 ans environ. La durée moyenne de suivi médian était de 3,5 ans. La posologie moyenne à l'initiation du traitement était de 0,037 milligramme par kilo et par jour, contre 0,035 recommandé dans le RCP et on comptait 42 % environ d'arrêts prématurés de l'étude.

Concernant le profil de sécurité, les effets indésirables les plus fréquents reportés dans l'étude étaient les suivants : les céphalées, l'arthralgie, les douleurs aux points d'injection et dix patients ont développé un trouble du métabolisme glucidique, de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie, ou encore de l'intolérance au glucose. Il est important de noter qu'aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Aucun cas de tumeur maligne de novo, ou de récurrence de tumeur maligne préexistante ni d'hémorragie ou d'anévrisme intracrânien n'ont été rapportés. Ces éléments constituaient des signaux retrouvés dans d'autres études.

Concernant l'étude réalisée chez l'adulte, cette fois-ci, c'est là encore une étude observationnelle française, non comparative, multicentrique et prospective. Il s'agissait d'une étude de sécurité qui visait en particulier à vérifier les risques d'intolérance au glucose ou au diabète sucré et la survenue de tumeur maligne avec un focus particulier sur la survenue d'hémorragies intracrâniennes ou d'anévrisme, suite aux résultats notamment de l'étude SAGhE européenne.

Les caractéristiques des patients avec les circonstances à l'initiation, la surveillance par le traitement et l'évaluation de la qualité de vie étaient également d'autres objectifs de cette étude.

Dans cette étude, 100 patients ont été inclus entre juillet 2011 et novembre 2019 dans 10 centres. Il faut noter que 33 % des patients étaient naïfs de traitement et 47 % avaient déjà été traités. 65 % d'entre eux étaient des hommes, il y a donc un déséquilibre dans le ratio femmes/hommes. Les patients qui avaient un déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte représentaient 54 % de ces patients. Ils avaient un âge médian de 47,5 ans à l'inclusion et une posologie médiane prescrite de 0,30 contre 0,20 recommandée. La durée médiane de traitement était de 2,2 ans. Les patients avec un déficit en hormone de croissance survenu pendant l'enfance représentaient 46 % des patients. Ils avaient un âge médian de 25,5 ans à l'inclusion, une posologie médiane prescrite de 0,51 contre 0,20 environ recommandée, et une durée médiane de traitement de 2,3 ans. Il faut noter que les données sont manquantes pour environ 55,3 % des patients inclus.

Concernant le profil de sécurité, là encore, on retrouve parmi les événements indésirables les plus fréquemment rapportés les céphalées, l'arthralgie, l'asthénie et la prise de poids. Un patient a développé un trouble du métabolisme glucidique. Un décès a été rapporté, il était dû à une pneumonie d'inhalation. Sept néoplasies, dont quatre tumeurs malignes, ont été rapportées. Aucun cas de troubles cérébraux vasculaires n'a été relevé pendant le suivi de l'étude.

Très rapidement, je vous rappelle le principe de l'étude SAGhE européenne. C'était une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, réalisée sur base de données dans huit pays européens dans la France, qui avait pour objectif d'évaluer la mortalité au long cours chez 24 232 patients adultes traités par hormone de croissance durant l'enfance et de la relier au diagnostic sous-jacent.

Les patients ont été classés a priori en trois groupes à risque de mortalité, en fonction de leur diagnostic. Un surrisque de mortalité avait été observé avec certaines causes sous-jacentes chez les patients faibles risques, notamment. Chez les patients à risque modéré et élevé, la mortalité était augmentée pour plusieurs catégories à cause spécifique, probablement en raison du diagnostic sous-jacent au sein de ces groupes.

Il faut retenir que l'interprétation des résultats doit être faite avec précaution en raison des limites méthodologiques nombreuses de l'étude, avec notamment l'absence d'un groupe témoin de patients non traités, l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, d'hétérogénéité de prise en charge dans les différents pays qui participaient à l'étude.

Le caractère observationnel de ces résultats ne permettrait pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance. Ces résultats constituaient un signal, mais ne permettaient pas, de par le schéma de l'étude réalisée, d'établir une relation de causalité entre la mortalité et le traitement par hormone de croissance. La conclusion de l'étude serait de préconiser la poursuite d'une surveillance à long terme. C'est dans ce contexte que les demandes d'étude post-inscription avaient été réalisées.

On peut citer, parmi les points de discussion concernant l'étude réalisée chez le patient petit pour l'âge gestationnel, de nombreuses données manquantes rendant difficilement interprétables les données et les résultats de l'étude : une durée de suivi limitée, une absence de données d'évaluation de qualité de vie, bien que celles-ci soient grandement impactées par la pathologie et le traitement, puisque ce sont des injections quotidiennes, l'absence d'évaluation des marqueurs métaboliques et de la composition corporelle, bien qu'ils constituent les principaux symptômes présentés par les patients.

On peut relever tout de même un profil de sécurité plutôt rassurant et conforme aux données déjà documentées, avec l'absence de nouvel effet secondaire et un profil d'efficacité plutôt positif avec un pic de rattrapage statural précoce qui avait déjà été observé. Environ 30 % des patients ont atteint une taille finale satisfaisante.

Chez l'adulte, l'effectif, cette fois, est considéré comme faible, avec 100 patients contre environ 2 500 patients en France, selon les données épidémiologiques. La durée médiane de suivi était limitée. L'absence de données d'évaluation de la qualité de vie interprétable cette fois puisqu'elle faisait partie des objectifs de l'étude, mais il y avait entre 77 % et 90 % de données manquantes, selon les analyses effectuées et l'absence d'évaluation de la composition corporelle.

On note aussi que le profil d'efficacité n'a pas pu être analysé du fait du grand nombre de données manquantes.

Pour expertiser ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Marc Nicolino, qui n'a pas pu être présent ce matin, mais de qui je lirai les conclusions du rapport. Il y a une contribution de patients de l'association Grandir.

Je ne sais pas si je lis les conclusions.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Non, on va passer à la contribution de l'association.

**Mme BARKA, membre de la CT.**- C'est la contribution de l'association Grandir, association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance. C'est une association agréée au niveau national qui recense à peu près 250 adhérents.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, les enfants et les parents relatent des moqueries, voire du harcèlement à l'école, tant de la part d'autres enfants que de certains adultes, qui ne comprennent pas le manque de performance chez les enfants de petite taille. Certains enfants sont rétrogradés de catégories dans l'exercice d'un sport, car trop petits, d'où l'abandon du sport par l'enfant.

Les parents indiquent que le mobilier scolaire n'est pas adapté à la petite taille. A la cantine par exemple, peu d'autonomie pour l'enfant trop petit qui ne peut atteindre les plans pour poser le plateau ou prendre les plats. Les parents relatent également des difficultés à se procurer des vêtements adaptés à la taille de l'enfant. Tout cela engendre chez certains enfants un manque de confiance en soi, un repli sur soi-même pouvant aller jusqu'à l'isolement.

Dans le cadre du retard de croissance intra-utérin, s'y ajoutent des problèmes de nutrition avec manque d'appétit, pas de prise de poids correcte, d'où une fatigabilité supplémentaire.

Chez l'adulte, le déficit en hormone de croissance, quand il n'est pas substitué, génère une fatigabilité importante, un besoin accru de sommeil. La petite taille peut induire des différences au travail vis-à-vis des collègues et le faible niveau d'énergie de certains adultes impacte leur vie professionnelle, au point de nécessiter un statut de handicap qui souvent, ne peut être reconnu en raison de l'invisibilité de son handicap.

Concernant les proches aidants, les parents sont souvent amenés à diminuer, voire à suspendre leur activité professionnelle afin de pouvoir accompagner les enfants lors des rendez-vous médicaux. Pour l'entourage, il s'agit aussi d'une nécessité d'organisation importante, notamment pour les départs en vacances, les sorties et les nuitées en dehors du domicile, puisque le traitement doit être conservé dans une glacière. Les personnes doivent savoir réaliser l'injection afin de maintenir une bonne observation du traitement.

Concernant les traitements actuellement disponibles. Ils indiquent que les traitements actuels, pour agir sur la taille pendant la croissance, font appel à la somatropine, qui est commercialisée en France. Cependant, le soutien psychologique n'est pas systématiquement proposé alors que certains enfants en ont besoin, ainsi que certains parents pour lesquels l'annonce de la maladie chronique de leur enfant est source de dépression.

Pour les enfants nés petits, pour l'âge gestationnel, des compléments alimentaires peuvent être prescrits et éventuellement la mise en place d'une nutrition entérale. Les avantages de

cette molécule, c'est que la somatropine est une molécule qui, chez l'enfant, permet d'obtenir une croissance en taille. Chez l'adulte, elle a des effets métaboliques positifs sur la minéralisation osseuse, et elle augmente la masse maigre et diminue la masse grasse. Elle améliore la qualité de vie, bien que ce facteur soit compliqué à mettre en évidence.

Les inconvénients, ils indiquent que ce sont des traitements injectables au quotidien qui doivent être conservés au froid la plupart du temps. La fréquence d'injection et la conservation au froid sont deux paramètres lourds à gérer au quotidien.

Les effets secondaires sont rares, même s'ils citent des céphalées. Il peut y avoir, mais très rarement, une élévation de la glycémie. Ils ajoutent que tous les centres ne proposent pas d'ateliers de prise en main des dispositifs d'injection, qui ne sont pas toujours simples à s'approprier.

Concernant le médicament évalué dans les inconvénients, ils notent que le dispositif injectable est un stylo qui n'est distribué qu'à l'hôpital par les médecins. Les pharmaciens n'en disposent pas. La forme hebdomadaire est attendue par les patients comme une facilité et un gain sur la douleur, qui deviendrait hebdomadaire au lieu de quotidienne. Enfin, ils espèrent que toutes les indications actuelles des hormones de croissance quotidiennes pourront être relayées par l'hormone de croissance hebdomadaire.

Voilà pour cette contribution.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- OK, merci. La cheffe de projet va nous lire le rapport de Marc Nicolino.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Je vais vous lire les conclusions. Je vais commencer par ses conclusions sur l'étude réalisée chez l'adulte. Le professeur Nicolino dit, je cite : « sur le plan du profil de sécurité notamment, les résultats sont rassurants et conformes aux données déjà documentées dans le passé (données de résultats intermédiaires sur la cohorte globale européenne). En particulier, aucun effet secondaire nouveau non décrit antérieurement, pas de risque augmenté d'hémorragie ou d'anévrisme intracrânien. On note un taux assez important d'arrêts de traitement qui sont majoritairement sans lien avec la survenue d'effets indésirables, mais qui relèvent de la décision des patients, qui ne voient pas assez de bénéfices concrets du traitement et ne supportent plus le traitement par l'injection quotidienne.

Sur le plan de l'efficacité biologique, le pourcentage important de patients pour lesquels les marqueurs ne sont pas documentés rend les données difficiles à interpréter.

On souligne certaines limites de l'étude :

- L'effectif est faible, seulement 100 patients suivis sur une estimation d'environ 2 500 cas d'adultes présentant un déficit en hormone de croissance, traités en France, toutes marques d'hormone de croissance confondues,
- la durée médiane de suivi est limitée à 2,3 années,
- l'absence de données interprétables pour l'évaluation de la qualité de vie,

- l'absence d'évaluation de la composition corporelle et de la densité osseuse. »

Je vais maintenant poursuivre, avec les conclusions du Professeur Nicolino sur l'étude réalisée chez les patients enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Il dit : « Sur le plan de sécurité, les résultats sont rassurants et conformes aux données déjà documentées dans le passé, données de résultats intermédiaires sur la cohorte globale, en particulier, là encore, sans aucun nouvel effet indésirable décrit. Il n'y a pas de risque augmenté d'hémorragie ou d'anévrisme intracrânien, et cela malgré le fait que 48,5 % des patients reçoivent une dose supérieure à la dose recommandée.

En effet, on rappelle que la dose efficace d'hormone de croissance utilisée chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est de l'ordre de 0,035 milligramme par kilo et par jour, dose substitutive. En revanche, les enfants qui sécrètent normalement leur hormone de croissance et qui relèvent d'une autre indication de traitement, comme la petite taille gestationnelle, cette dose est plus forte, en pratique, de l'ordre de 45 à 50 milligrammes par kilo et par jour, dose à ne pas dépasser exagérément d'après les conseils de la HAS, à la suite des données de l'étude SAGhE.

Sur le plan de la sécurité, les résultats sont positifs, montrant un pic de rattrapage statural précoce déjà connu et une majorité de patients qui atteignent une taille finale normale quand celle-ci est documentée, et après utilisation d'une posologie adaptée supra-physiologique dans la plupart des cas.

On souligne certaines limites de l'étude :

- les caractéristiques des patients au départ présentant des données manquantes pour une proportion non négligeable de patients,
- la durée médiane de suivi, qui est limitée à 3,5 ans,
- l'absence de données d'évaluation de qualité de vie,
- l'absence d'évaluation des marqueurs métaboliques et de la composition corporelle. »

Merci.

**M. Le COCHAT, Président.** - OK, très bien. Merci. J'ai une toute petite question pour la cheffe de projet. Si je me rappelle bien, tu as dit dans l'étude chez l'adulte que ceux qui avaient été traités pour un retard de taille datant de l'enfance avaient des doses qui étaient de 0,5 et quelques alors que la dose recommandée est de 0,2. As-tu une explication à cette différence qui est tout de même assez énorme ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.** - Ce qu'expliquait le Professeur Nicolino, c'est que ces patients, comme ils ont déjà été prétraités, il était souvent d'usage pour eux quand ils poursuivent à l'âge adulte d'avoir déjà atteint des doses assez importantes par rapport à la dose recommandée. Mais c'était quelque chose qui était vraiment communément admis et fait en pratique et qui permettait d'obtenir les résultats escomptés. Il n'y avait pas de signal particulier suite à cette augmentation. Dans les autres études réalisées sur les hormones de

croissance, on n'avait pas mis en évidence de signal et/ou d'augmentation des effets indésirables en fonction de l'augmentation de dose.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- J'entends bien, mais ce sont tout de même des produits qui sont onéreux. Si on double la posologie, au moins, là on fait plus que la doubler, avec des arguments qui finalement ne sont pas très rationnels. C'est un peu bizarre, non ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- C'est vrai qu'on a évoqué tout de même le coût du traitement. C'est un médicament d'exception qui est assez onéreux. Après, là, il s'agit d'un biosimilaire qui est un peu moins onéreux que d'autres spécialités commercialisées. Je n'ai pas d'autres explications sur cette augmentation de posologie, plutôt autre que la pratique clinique et la tentative d'atteindre les résultats escomptés par les prescripteurs.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**-OK. Sylvie.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Inversement, j'ai lu que les enfants avaient été traités pour près de 20 % d'entre eux avant l'âge de quatre ans. On a des informations là-dessus ? Pourquoi commencent-ils beaucoup plus tôt le traitement que ce qui est prévu ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- C'est un résultat qui avait été également retrouvé dans les autres études réalisées avec d'autres hormones de croissance. Ce sont des enfants qui, théoriquement, ne devraient pas être traités avant l'âge de quatre ans. Mais je n'ai pas d'information sur les raisons de ce traitement précoce.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Peux-tu nous redire les évaluations des autres hormones, pour que l'on discute d'un alignement ? Parce que finalement, c'est un biosimilaire qui rentre exactement dans le même cadre. Toutes les hormones de croissance sont toutes les mêmes. Il n'y a pas de problématique là-dessus.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Ou, bien sûr. Comme je vous le disais en préambule, plusieurs hormones de croissance ont fait l'objet de cette même demande d'EPI, qui faisaient suite à des signaux de sécurité dans d'autres études observationnelles. Parmi elles, pour l'indication chez l'adulte, quatre spécialités ont été évaluées en 2015 et réévaluées en 2019. Il s'agissait de GENOTONORM, UMATROPE, NUTROPINAQ et NORDITROPINE, pour lesquels le SMR modéré initial a été maintenu. Une spécialité a été réévaluée quant à elle en 2022, plus récemment, il s'agissait de SAIZEN et là encore, le SMR modéré a été maintenu.

Dans l'indication chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel cette fois, quatre autres spécialités ont fait l'objet de cette même demande d'EPI pour GENOTONORM et UMATROPE, qui ont été évalués en 2015, le SMR faible initial a été maintenu. Par contre, pour NORDITROPINE et SAIZEN, le SMR qui était faible a été modifié en SMR modéré.

Je rappelle qu'initialement, la première fois que les hormones de croissance ont été évaluées chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel, un SMR modéré provisoire avait été octroyé, et il était passé à faible en 2011, suite à la réévaluation de classes des hormones de croissance dans l'indication enfant né petit pour l'âge gestationnel, parce qu'on estimait que le gain de taille était faible et qu'il y avait des signaux de tolérance avec un risque potentiel de surmortalité.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- OK. Hugues.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Une remarque d'ordre général, je suis vraiment très gêné par ces réévaluations avec des EPI sur lesquelles les données, finalement, sont absolument non exploitables ou non interprétables pour ce qu'on leur avait demandé, et qui montrent par ailleurs des déviations importantes en termes de posologie ou d'indications par rapport à l'AMM, et pour lesquelles on dit : « c'est comme ça », et on passe. Cela me pose problème.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Je suis d'accord avec toi. L'histoire de la posologie, c'est une forme de mésusage et c'est embêtant, quoi. Il n'y a aucun argumentaire pour la posologie. Je ne sais pas si l'ANSM veut commenter là-dessus.

**Une intervenante, ANSM.**- Je n'ai rien de plus à ajouter. Je n'ai pas plus d'informations.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- C'est un point sur lequel vous vous êtes penché ?

**L'intervenante, ANSM.**- Je ferai remonter cet aspect.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- D'accord. Sylvie.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- C'était un peu le sens de ma remarque, surtout sur le dossier SAIZEN parce que j'avais été sollicité, il y avait tout de même un signal potentiel, qu'a rappelé la cheffe de projet tout à l'heure sur un surrisque de mortalité. Bien sûr, à partir de données observationnelles, la causalité est difficile à établir, mais c'est tout de même un signal important. Je me dis que ces déviations qui consistent à ne pas respecter les doses ou à commencer plus tôt, surtout chez l'enfant, une exposition à un produit potentiellement associé à un surrisque de mortalité me semblait tout de même quelque chose d'important à signaler.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Je suis d'accord avec toi. Ce sont deux formes de mésusage, aussi bien l'âge trop précoce que le doublement de la posologie. Merci à l'ANSM de se repencher un peu là-dessus parce que cela me paraît important, mais c'est plus du ressort de l'ANSM que de nous. On peut mettre en garde tout de même sur le respect de cela.

Serge, dernière question.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Oui. En ce qui concerne les écarts de posologie, est-ce une faute de frappe ? Je lis qu'en ce qui concerne le traitement des retards de croissance intra-utérin, la posologie est 1 000 fois plus élevée que quand il y a un déficit hormonal. Cet écart est-il réel ou pas ? Première question.

Deuxième question, à ce moment-là, ne peut-on pas isoler ce groupe d'enfants pour voir si la tolérance et les effets à long terme sont du même ordre de grandeur que ceux qui sont traités avec des posologies 1 000 fois moindres, dans lequel une fois ou deux fois plus par rapport à 1 000 fois ce n'est pas très différent.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Je ne sais pas ce que la cheffe de projet va répondre. Elle est en train de chercher. Je peux malgré tout te dire que c'est vrai que les posologies des déficits sont

toujours très inférieures aux posologies de toutes les autres indications qui correspondent quelque part à des situations de résistance, soit à l'IGF1, soit à la GH. On peut te donner l'exemple de l'insuffisance rénale où les posologies sont facilement 10 fois, voire jusqu'à 100 fois supérieures à ce que l'on donne dans les déficits où finalement, il n'en faut pas beaucoup pour compenser le déficit. Les situations de résistance sont beaucoup plus consommatrices d'hormones de croissance que les situations de déficit. Mais 1 000 fois, je ne sais pas, je ne peux pas répondre sur le 1 000 fois.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** C'est réel 1 000 fois ? Cela me paraît énorme.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Là, vous avez les doses recommandées chez la population pédiatrique. Dans le cadre d'un déficit en hormone de croissance chez l'enfant, les doses recommandées vont de 0,025 à 0,035 milligramme par kilogrammes de poids corporels par jour. Dans le cadre des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, la dose recommandée est à 0,035.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** C'est la même posologie ici.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Oui, mais quand on lit le rapport de l'expert, il isole un truc qui s'appelle SCIU, pour lequel j'ai lu plusieurs fois d'ailleurs, vous l'avez dit tout à l'heure, vous parliez de 35 milligrammes/kilo, alors que c'était 0,035 milligramme/kilo.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Dans ce cas, ce doit être une faute de frappe.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** C'est une faute de frappe, Serge.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** D'accord, c'est une faute de frappe.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Cela me paraît vraiment beaucoup plus.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Non, ce n'était pas imaginable.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Oui, je pense que c'est une faute de frappe, une mauvaise unité. On est bien dans l'ordre de 0,045 milligramme ou 45 microgrammes.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** OK. D'accord.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Je propose qu'on passe au vote et je vous propose qu'on aligne finalement sur toutes celles qui ont été réévaluées, parce que vous avez vu que celles qui sont restées chez l'enfant avec un SMR faible sont celles qui n'ont pas été réévaluées récemment. Mais toutes celles qui ont été réévaluées récemment ont un SMR modéré. Je propose pour l'enfant d'aligner sur les autres SMR modéré, et pour l'adulte, c'est pareil, d'aligner sur les autres aussi, c'est-à-dire SMR modéré.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Quels sont les arguments objectifs pour *upgrader* par rapport à ce qu'on vient d'entendre ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Là, ce n'est pas *upgradé*, c'est aligné. C'est parce que partant du principe que toutes les hormones de croissance sont les mêmes, les données issues de

l'une sont totalement transposables à l'autre. On n'a aucun argument pour penser... C'est dans tous les cas de la somatropine fabriquée par des laboratoires différents, mais c'est dans tous les cas la même hormone. Les utilisateurs que nous sommes l'utilisent totalement indifféremment l'une et l'autre. Ce qui peut changer, c'est la présentation, les stylos, les modalités de conservation, mais autrement, le produit lui-même est utilisé indifféremment par les prescripteurs.

**Une cheffe de projet pour la HAS.** - Si je peux me permettre, comme le disait Monsieur Gonnaud, les premières hormones de croissance ont été réévaluées en 2015. On était vraiment de façon précoce par rapport aux derniers résultats, par exemple de l'étude SAGhE européenne, qui ont été publiés en 2017. On avait encore beaucoup moins de recul à cette époque, ce qui a pu justifier le fait de maintenir ce SMR faible.

Mais là, globalement, d'après les conclusions que l'on peut voir des différentes études observationnelles ou les conclusions faites par l'EMA au niveau européen, les signaux bien qu'existants, les résultats sont plutôt rassurants concernant ces signaux. Comme je vous le disais, il n'y a pas eu de décès. Il y a eu sept cas de néoplasies, dont quatre malignes, chez l'adulte, mais ce qui peut s'apparenter à ce que l'on peut retrouver potentiellement dans la population générale.

Les signaux qui avaient motivé le changement et l'abaissement du SMR ne sont finalement pas confirmés par les études observationnelles, même s'il faut bien sûr regarder en tête toutes les limites que nous incombe le fait d'interpréter ces résultats du fait du schéma et du caractère observationnel et non comparatif de ces études.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.** - Excusez-moi d'insister, mais si l'on considère que toutes les somatotropines sont interchangeables, il faut les revoir toutes ensemble, et ne pas les revoir individuellement en affectant de les réévaluer individuellement sur la base de leurs EPI individuels. Dans ce cas, si on dit qu'on les aligne parce que c'est tout pareil, il faut les revoir ensemble et pas séparément.

**M. Le Pr COCHAT, Président.** - Oui, tu as raison, mais cela s'est produit dans le temps de manière un peu différente, puisqu'ils ont soumis leur dossier différemment. Mais on a déjà fait cela pour d'autres catégories de médicaments. Je suis d'accord avec toi, cela aurait été plus confortable de tout voir ensemble.

Là, je vous propose malgré tout de voter. On peut séparer enfants et adultes et pour l'enfant, cela correspond à une modification. Pour l'adulte, c'est sans modification. Pour l'enfant, cela voudrait dire que l'on passerait de faible V à modéré V pour aligner. Je vous demande de dire alignement ou pas. Pour l'adulte, c'est à la fois un alignement et un maintien. Je pense qu'il n'y aura pas trop de problèmes pour l'adulte puisqu'il était déjà modéré V, et que les autres sont aussi modéré V. Je propose qu'on vote en commençant par l'enfant, ensuite l'adulte, mais en même temps dans le même vote.

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

**Mme LUZIO, pour la HAS.** - Vous étiez 21 votants. Il y a 19 voix pour le premier alignement sur les pour enfants et 2 abstentions, ensuite 19 pour l'alignement et 2 abstentions.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. La cheffe de projet me demande si l'on peut adopter sur table aussi OMNITROPE. Oui, il n'y a pas de raison.

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