



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 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. GHRYVELIN - Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à GHRYVELIN. Nous faisons entrer l'experte.

(Hélène Lasolle rejoint la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- C'est fait. Pour ce dossier, il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Lasolle en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Hélène, et merci de nous avoir rejoints. Nous allons voir ensemble le dossier de GHRYVELIN ce matin qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te donnerons la parole et nous aurons l'expertise de Sylvie Chevet. Il n'y a pas de contribution d'association de patients.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité GHRYVELIN, à base d'acétate de macimoreline en sachet de granulés pour suspension buvable, dans l'indication du diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Ce libellé est superposable à celui de l'AMM obtenue par le laboratoire le 11 janvier 2019. Le laboratoire revendique un GMR modéré, une ASMR IV versus le traitement de référence qui est le traitement de tolérance à l'insuline et un ISP.

La macimoreline est un agoniste des récepteurs de la ghréline ayant une activité sécrétagogue de l'hormone de croissance. Je vais rapidement vous décrire la stratégie diagnostique et les alternatives disponibles. Celle-ci sera plus précisément abordée par le Docteur Lasolle.

Les GHST sont des tests utilisant des agents pharmacologiques qui vont stimuler la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance et le diagnostic de GHD est établi lorsque la valeur du pic du taux d'hormone de croissance induit par ces tests est inférieure à la valeur de seuil prédéfinie.

Il s'agit de tests dynamiques car le taux d'hormone de croissance est pulsatile et sa demi-vie est brève. Aussi, une mesure unique ne peut pas être interprétée. Comme vous pouvez le voir, ces différents tests présentent des limites car il existe une importante variabilité intra-individuelle et ils sont contre-indiqués par exemple pour l'ITT chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles épileptiques et chez les personnes âgées.

Ces tests nécessitent une surveillance médicale dans les 3 à 4 heures suivant leur réalisation afin de lire le résultat du test et ils nécessitent une surveillance rapprochée et des soins post-test afin de garantir le bon rétablissement du patient.

Aucun de ces médicaments utilisés en pratique courante ne dispose d'une AMM en tant que test diagnostique du déficit en hormone de croissance de l'adulte. Il n'existe pas de gold standard, mais le test à l'insuline est le test de référence. Il est à noter que le test permettant de réaliser le test de stimulation GHRH avec l'arginine, utilisé hors AMM, va être retiré du marché par le laboratoire, qui l'a annoncé récemment.

La demande d'inscription repose sur les résultats de deux études de phase 3 :

- une première étude qui était initialement comparative qui visait à définir le seuil de significativité de GHRYVELIN et à démontrer l'efficacité diagnostique et la tolérance de GHRYVELIN ;
- une seconde étude comparative, randomisée, en ouvert, visant à comparer les performances diagnostiques du test GHRYVELIN versus le test à l'ITT.

Dans cette étude, le critère de jugement principal était les taux de concordance observée positive et négative. Concernant les résultats, ils étaient non significatifs concernant l'un de ces co-critères de jugement principaux. L'étude était donc non significative.

Concernant le profil de tolérance du produit, les effets indésirables les plus rapportés dans le groupe ayant reçu GHRYVELIN étaient les dysgueusies, la fatigue et les maux de têtes et les nausées et le profil de sécurité était globalement meilleur que celui de l'ITT, qui était le traitement de comparaison.

Nous avons sollicité le Docteur Hélène Lasolle et Sylvie Chevet pour un avis méthodologique sur les études et les données présentées par le laboratoire. Différents points de discussion ont émergé de nos échanges. Je les laisserai les présenter. Je laisse la parole à Docteur Lasolle.

Hélène Lasolle.- Bonjour à tous. Je suis endocrinologue à Lyon. Cela a déjà été évoqué, je rappelle que le déficit en hormone de croissance de l'adulte est une pathologie rare associée à des anomalies souvent tumorales de la région hypothalamo-hypophysaire ou en post-traitement, de type chirurgie ou irradiation, et s'associe souvent à d'autres déficits antéhypophysaires. Le déficit en hormone de croissance est associé à différentes conséquences cliniques, notamment des modifications de la répartition corporelle, une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

Depuis les années 1990, nous disposons d'un traitement qui a montré des bénéfices en termes de répartition de la masse grasse et de la masse maigre, une amélioration de la qualité de vie chez une majorité des patients et une amélioration de certains marqueurs de risque cardiovasculaire.

À l'heure actuelle, on traite les patients adultes qui ont un déficit en hormone de croissance quand le diagnostic de déficit sévère a été établi sur la base de deux épreuves dynamiques, ou une épreuve dynamique peut être remplacée par l'association de trois déficits antéhypophysaires, et s'il y a une anomalie hypothalamo-hypophysaire démontrée, ce qui est défini par au moins un autre déficit antéhypophysaire.

Pour les diagnostics dans l'enfance, on autorise des traitements pour les déficits isolés, donc non associés à un autre déficit. Ce déficit doit être reconfirmé par deux épreuves dynamiques à l'âge adulte ou alors s'assurer à un taux faible d'IGF1.

Dans la démarche diagnostique actuelle, le taux basal d'IGF1 n'est pas suffisant pour poser le diagnostic de déficit en hormone de croissance et même si on a un taux normal, il peut exister un déficit. On a donc besoin d'épreuves dynamiques de stimulation de la GH pour montrer le déficit.

L'épreuve de référence, à l'heure actuelle, qui est définie plutôt historiquement, est l'hypoglycémie insulinique qui consiste à hospitaliser un patient, lui injecter par voie veineuse de l'insuline rapide pour obtenir une hypoglycémie à moins de 0,4 gramme par litre. C'est un test qui est relativement long, qui nécessite la mobilisation de personnel notamment paramédical pour surveiller le patient, qui n'est pas très bien toléré par le patient parce que de facto il va avoir des symptômes d'hypoglycémie.

On est parfois gêné par quelques contre-indications, notamment l'épilepsie, puisque cela peut entraîner une crise épileptique et les patients qui ont eu des traitements de la région hypothalamo-hypophysaire peuvent avoir des antécédents d'épilepsie. On peut parfois être gêné par des échecs du test, notamment dans les cas d'insulinorésistance chez des patients qui ont des modifications de la répartition de la masse maigre/masse grasse, ce qui concerne 20 % à 30 % des tests.

En alternative, nous avons le test au glucagon qui est un test long, qui a été plutôt démontré dans des études rétrospectives, qui est moins robuste que l'hypoglycémie insulinique et qui nécessite une adaptation des seuils.

Concernant le GHRH arginine, le laboratoire FERRING a annoncé un arrêt de la commercialisation au niveau international de la GHRH donc pour le moment, il n'y a pas d'annonce de recommercialisation du produit.

En France, on traite les déficits sévères en hormone de croissance qui sont définis par une GH qui ne monte pas au-dessus de 3 microgrammes par litre au test d'hypoglycémie insulinique et on utilise le même seuil de 3 microgrammes par litre au glucagon, seuil qui n'est pas utilisé dans tous les pays puisqu'aux États-Unis, pour des formes moins sévères, ils utilisent plutôt des seuils de 5 à 6 microgrammes par litre.

Le test qui est considéré de référence est donc l'hypoglycémie insulinique. C'est bien celui-là qui a été utilisé dans les études qui ont été présentées sauf qu'il y a un questionnement quant au seuil utilisé, puisque les performances de l'hypoglycémie insulinique et la classification des patients étaient utilisées avec le seuil de 5 microgrammes par litre. Pour la couverture du besoin médical, j'ai présenté les tests qui étaient disponibles à l'heure actuelle.

Concernant la population étudiée, la population contrôle était des patients qui n'avaient pas d'antécédents hypophysaires, qui n'étaient pas obèses, et la population avec déficit en hormone de croissance était une population définie à haut risque, donc avec une pathologie hypophysaire, une IGF1 abaissée ou 3 déficits associés, donc qui a priori avaient un déficit en hormone de croissance.

Le critère de jugement principal était la concordance avec le test d'hypoglycémie insulinique, en sachant qu'il peut y avoir une discussion quant au seuil qui a été utilisé pour définir une réponse ou non à l'hypoglycémie insulinique, qui n'était pas le seuil que l'on utilise à l'heure actuelle en France. Quand les analyses ont été refaites en changeant le seuil d'hypoglycémie insulinique, à ce moment-là, le critère de jugement principal de concordance entre les deux tests était atteint.

En termes de tolérance, il y a un petit point d'attention sur des effets d'allongement du QT qui ont été observés. Les patients qui avaient un allongement initial du QT ou des traitements concomitants ont été exclus de la seconde étude parce que dans la première étude de 2013, il y avait eu un effet indésirable grave qui était un allongement asymptomatique, mais nécessitant une surveillance du QT corrigé. J'ai noté qu'il y avait une étude complémentaire qui avait été faite sur des volontaires sains à forte dose, une étude plus spécifique du QT qui montrait que dans les 24 heures, il y avait une augmentation moyenne qui était de 10 millisecondes, et dans les 24 heures on retrouvait des QT qui étaient comparables au QT antérieur.

L'apport thérapeutique du médicament, d'un point de vue pratique, est que clairement il y a un bénéfice avec un test par voie orale qui a une durée courte et qui est globalement bien toléré si on élimine les patients qui ont un allongement du QT initialement. C'est un test dont les performances sont évaluées dans une étude avec une méthodologie, en tout cas pour moi, et qui peut être considéré comme une alternative à l'hypoglycémie insulinique.

Dans la stratégie thérapeutique, on pourrait placer le test en complément de l'hypoglycémie insulinique quand on a besoin d'un deuxième test de confirmation ou en cas de contre-indication ou d'échec à l'hypoglycémie insulinique.

La population cible, ce sont les patients qui ont un déficit en hormone de croissance de l'adulte ou qui sont réévalués après un déficit de l'enfance. Pour les recommandations particulières, ce serait d'éliminer les patients qui ont un allongement du QT.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - C'est une étude particulière parce que c'est une étude diagnostique alors que nous sommes habitués aux études thérapeutiques. L'évaluation diagnostique a pour principe d'évaluer le test comparativement à sa capacité de bien classer des individus malades et des individus non malades.

Je voulais commencer par un commentaire et j'espère que l'experte pourra rebondir sur ce que je dis. La difficulté de cette évaluation réside quand même de ce qu'on est en train de mesurer, qui est le déficit de l'hormone de croissance chez l'adulte, et j'ai cru comprendre que c'était difficile à diagnostiquer, d'une part du fait de la sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance et de sa demi-vie brève, ce qui fait que tous les tests qui sont développés sont souvent des tests qui stimulent cette sécrétion, et en fait il n'y a pas de gold standard, donc le diagnostic est manifestement basé sur des probabilités, ce qui fait que dans ces études, les gens qui ont des déficits d'hormone de croissance sont inclus sur la base d'une probabilité.

On vous dit qu'il y avait une forte probabilité, une probabilité modérée voire une probabilité faible. La première chose que je voulais vous dire, c'est que pour moi c'était un dossier compliqué dans la mesure où il n'y a pas de gold standard manifeste et où le test de sécrétion d'insuline est utilisé comme un gold standard par les auteurs, ce qui sous-entend que ce test est parfait dans ce repérage des déficits de l'hormone de croissance de l'adulte. Il me semble qu'il y a quelques interrogations là-dessus.

Une fois qu'on met cela de côté, et même si je pense que si nous avions un gold standard nous aurions pu utiliser d'autres méthodes que ce qu'ils ont fait, qu'ont-ils fait ? Ils ont comparé les deux tests sur la base d'essais randomisés croisés avec un autre test au départ qui était le test à l'arginine qu'ils ont ensuite abandonné, ce qui fait que le schéma a été modifié. Il y a cinq amendements dans l'étude. Il y a une espèce de difficulté à comprendre le cheminement et ce que l'on observe à la fin.

Si je veux aller vite et résumer pour ne pas prendre trop de temps, tout ce qu'ils ont fait, c'est chercher à mesurer la pertinence diagnostique en mesurant l'aire sous la courbe ROC et en définissant un seuil de leur test qui optimise les bons classements à la fois chez les malades et chez les non malades.

Ce qui m'interroge aussi, c'est le coût des erreurs parce que j'ai cru comprendre que l'impact de ce déficit dépend beaucoup de l'IMC des sujets. De leur côté, j'ai cru comprendre que c'était plus ennuyeux chez les sportifs que chez quelqu'un qui n'est pas sportif et que donc le coût de l'erreur n'était pas forcément le même chez les malades et les non malades. Eux ont utilisé une méthode statistique qui donne le même coût aux erreurs de classement.

Ils ont apparié leurs cas probables à leurs témoins, sans qu'on sache très bien qui sont les témoins, sur l'âge, sur le sexe et pour une étude seulement sur l'IMC, alors que la première n'a pas du tout pris en compte l'IMC, alors que j'ai cru comprendre que l'IMC pouvait être considéré comme un facteur de confusion dans le diagnostic du déficit, puisque je crois que plus on a un IMC qui augmente, plus l'hormone de croissance diminue. C'est aussi une des limites de l'une des deux études, qui n'a pas du tout pris en compte le statut IMC des sujets.

Enfin, comme cela a été dit lors de la présentation, l'étude n'a pas atteint son objectif de démontrer que la borne inférieure était au moins de 85 %. En plus, j'ai remarqué que la concordance positive avec l'ITT était faible, puisqu'il y a 25 % des sujets qui ont un test d'intolérance positif qui ne sont pas détectés par GHRYVELIN, ce qui me semble élevé pour un test qui vise à le remplacer. J'ai essayé d'aller le plus vite, j'espère avoir été compréhensible.

Pierre Cochat, Président. Je crois que nous avons compris. Hélène, veux-tu rebondir là-dessus ? Ensuite, nous passerons la parole à la salle.

Hélène Lasolle. Oui. Pour ce qui est de définir le diagnostic ou non du déficit en hormone de croissance, ce n'est effectivement pas si facile. Je pense que c'est pour cela qu'ils ont pris une comparaison à un test de référence et pas simplement des calculs de sensibilité-spécificité vis-à-vis du statut malade ou non malade. Pour les calculs de sensibilité-spécificité, ils ont pris des patients qui ont, avec quasi-certitude, un diagnostic de déficit, c'est-à-dire les patients qui ont une IGF1 basse, même si on sait que ce n'est pas suffisant quand on commence à avoir une IGF1 basse, plus les autres déficits antéhypophysaires. La probabilité qu'un patient qui a un panhypopituitarisme avec une IGF1 basse ait un déficit en hormone de croissance est quasiment de 100 %.

En prenant les patients témoins comme non malades et donc en prenant les patients qui avaient une probabilité intermédiaire, on les élimine pour les calculs de sensibilité-spécificité.

Pour ce qui est des seuils associés à l'IMC, effectivement, notamment pour le test au glucagon et à GH arginine, on peut utiliser des seuils qui sont en fonction de l'IMC avec des seuils plus bas pour définir une réponse pour un IMC plus élevé. C'est vrai que comme en France on prend déjà des seuils assez bas pour l'hypoglycémie insulémique notamment, et comme on prend le seuil de 3 microgrammes, on ne fait pas de différentiel pour des questions de simplifications. Peut-être qu'on loupe quelques déficits partiels, mais comme on prend le parti plutôt de traiter des déficits sévères en hormone de croissance, on prend plutôt le seuil bas et on ne fait pas de différentiel en fonction de l'IMC même si après, quand on interprète les données à l'échelon du patient, on prend cela en compte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a une chose qui n'était pas claire pour moi et je voulais vous poser la question. Quelle est la conséquence d'un diagnostic erroné en déficit d'hormone de croissance ou le contraire ? Cela débouche-t-il sur un traitement ?

Hélène Lasolle.- Si on diagnostique le déficit en hormone de croissance, cela peut déboucher sur un traitement, si le patient est d'accord. Ce n'est pas un traitement qui est vital, c'est un choix qui est laissé au patient, mais qui peut améliorer sa qualité de vie. En pratique, on propose le traitement aux patients qui expriment une fatigue, une moindre résistance à l'effort et chez les patients qui ont un profil métabolique un peu défavorable, avec une tendance au surpoids, à des marqueurs de risque cardiovasculaire. Quand on diagnostique le déficit en hormone de croissance, on propose un traitement, effectivement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord. Comme c'était issu de pathologies très hétérogènes, c'est considéré comme une séquelle d'un traitement. Je n'ai pas compris le mélange des pathologies. Est-ce que cela a une implication sur la prise en charge de ce déficit si c'est lié à un cancer ou si c'est congénital et que cela existait déjà chez l'enfant ? C'est tout cela que j'ai trouvé dans l'hétérogénéité de la population parce que cela me semble être un mélange de choses très différentes et dans la prise en charge, l'intérêt du diagnostic et de sa prise en charge ne m'apparaissent pas clairement, pour tout le monde.

Hélène Lasolle.- Les causes sont multiples. Comme c'est une pathologie rare, il est difficile de faire des études en séparant les différentes causes. Pour les diagnostics apparus chez l'adulte, effectivement ce sont plutôt des séquelles de traitements de la région hypothalamo-hypophysaire. Cela peut être des tumeurs, de la radiothérapie, c'est très variable. Comme c'est une pathologie rare, il est difficile de faire des études en sous-population. Parallèlement, on a les déficits congénitaux qui concernent plutôt les déficits diagnostiqués dans l'enfance pour lesquels on réévalue et on poursuit le traitement à l'âge adulte.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci pour ces échanges. J'avais une question sur la population témoin. C'est une population qui est saine. En pratique clinique, habituellement, ce sont des patients qui sont symptomatiques, donc qui sont malades, qui ont des morbidités, des comorbidités.

Je connais bien cela dans les maladies auto-immunes. C'est-à-dire que les auto-anticorps marchent très bien quand on les compare quant à leurs performances par rapport à une

population saine, et quand on va vers des patients qui ont des maladies auto-immunes, en fait on voit qu'il y a (inaudible 2:49:36) très fort sur les différents seuils.

J'en arrive à ma question. Pensez-vous qu'avoir fait une étude avec des populations non malades ait pu suroptimiser les performances de cette nouvelle molécule ?

J'ai une deuxième question pour vous après.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela revient à dire qu'il a pu y avoir un effet spectre. C'est aussi pour cela que je parlais de l'hétérogénéité de la maladie. S'ils ont gardé essentiellement ceux qui avaient une probabilité forte, on peut espérer que les malades soient homogènes. Les témoins ne sont pas décrits, ils disent juste que ce sont des volontaires sains.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela, mais les tests diagnostiques sont beaucoup plus opérants quand on met des volontaires sains.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est juste pour la spécificité. Les témoins interviennent pour la spécificité. Pour la sensibilité, tu n'as besoin que des malades. Pour moi, le problème méthodologique était lié au fait que la population était hétérogène et qu'il pouvait y avoir un effet de spectre. C'est ce que j'essayais de traduire.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non, tu as été très claire dessus, et d'ailleurs j'aime beaucoup ton rapport, mais quand on crée des populations qui sont très extrêmes, c'est-à-dire que les volontaires sains sont « parfaits », et qu'on prend des populations malades, évidemment...

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est surtout lié aux malades, si tu veux. C'est lié au fait que les malades sont plus ou moins malades, et s'ils sont très malades, il est plus facile de discriminer les malades des sujets sains que s'ils sont un tout petit peu malades. C'est ce que j'appelle l'effet spectre.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela. Mon autre difficulté est qu'en tant que clinicien, je me dis qu'on va affirmer à tort que certains patients sont malades alors qu'ils ne le sont pas. C'est la spécificité que tu évoques, avec des conséquences sur le fait de les traiter au long terme par une molécule qui serait inefficace. Puisque la maladie n'est pas grave, est-ce qu'on ne pourrait pas diminuer le seuil et choisir un seuil où l'on maximise la spécificité avec un défaut de sensibilité éventuellement à réévaluer ? Ce sont 8 % de patients qui pourraient être traités à tort. Je crois, de tête, que c'est 92 % de spécificité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'en avais parlé avec un endocrinologue qui était assez circonspect sur les conséquences de la détection, des erreurs, et sur la nécessité de traiter. Il m'avait beaucoup alertée sur l'IMC. J'ai l'impression, Madame Lasolle, que cela vous pose moins de problèmes qu'à lui.

Hélène Lasolle.- Ce n'est pas que cela me pose moins de problèmes, c'est que je pense effectivement qu'il faut choisir un seuil plutôt bas pour optimiser la spécificité au prix d'une sensibilité moins bonne, parce qu'il vaut mieux éviter l'excès de traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qu'ont fait les auteurs, en l'occurrence, c'est qu'ils ont optimisé les deux. Ils n'ont pas privilégié l'une par rapport à l'autre. Ils ont utilisé l'indice de Youden, qui minimise les erreurs de classement dans les deux groupes. Cela ne privilégie ni la sensibilité ni la spécificité.

Hélène Lasolle.- Après, la problématique des seuils d'IMC, pour ces études où il n'y a pas non plus un très grand nombre de patients, c'est de définir un seuil et dire que c'est le patient qui a 24,9 d'IMC ou 29,9 d'IMC versus celui qui a 30,2. Cela pose aussi problème.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il s'agissait juste d'apparier les cas et les témoins. Ils ont fait dans une étude, mais pas dans l'autre. C'était juste pour s'assurer qu'ils mettaient un niveau d'IMC comparable. C'était plutôt cela, ma préoccupation.

Hélène Lasolle.- Justement, pour avoir de bonnes réponses dans la population témoin, de bonnes réponses en GH, ils ont pris une population qui n'était pas très obèse, plutôt une population qui avait des IMC physiologiques surpoids.

Pierre Cochat, Président.- J'avais une question de méthodologie non pas au sens de Sylvie Chevret, mais plutôt au sens pharmacologique et pharmacocinétique. Finalement, on compare un test où on injecte l'insuline par voie veineuse avec un Tmax et un Cmax bien précis, et une durée d'exploration qui est de 4 heures pendant laquelle on est censé pouvoir observer des pics anormaux d'IGF1 et de GH, versus un produit que l'on donne per os, donc avec beaucoup plus d'aléas en termes d'absorption et donc de Cmax et Tmax, et une période d'observation de ces mêmes pics de 90 minutes.

Quelque part, on ne joue pas du tout dans la même cour. J'aurai aimé votre avis critique là-dessus. Est-ce que c'est cela qui explique les 20 % de déficits qu'on ne diagnostique pas ? Est-ce recevable ?

En même temps, j'ai très bien compris, ma question est associée aux avantages de la méthode, parce que c'est aussi un test plus court et par voie orale, donc on va tout gagner de ce côté-là, je suis d'accord, mais finalement est-ce comparable ? Pour moi, ce n'est même pas comparable. Ce sont deux philosophies et deux précisions qui sont tellement différentes que ce sont vraiment deux tests totalement différents pour moi.

Hélène Lasolle.- C'est vrai que les stimuli ne sont pas du tout les mêmes et c'est vrai que nous avons déjà des tests par voie orale sur l'hormone de croissance puisqu'à l'inverse, pour freiner l'hormone de croissance dans l'acromégalie, on utilise l'hyperglycémie provoquée par voie orale, donc aussi par voie orale, avec l'hyperglycémie qui est le stimulus.

Il y a donc clairement des possibilités de stimuler et freiner l'hormone de croissance en passant par le tube digestif, alors que par voie veineuse cela passe par l'hypoglycémie, donc il faut aussi qu'il y ait le temps d'avoir l'hypoglycémie puis que l'hypoglycémie entraîne la réaction.

En pratique, dans l'hypoglycémie insulinique, on a aussi les pics dans les deux heures. Comme l'hypoglycémie est un test historique, il n'y a pas d'étude prospective très bien définie non plus. Je sais que dans le service nous avons revu un peu pour voir si nous pouvions diminuer

un peu la durée du test d'hypoglycémie insulinique et nous nous rendions compte que nous avions des pics de cortisol et d'hormone de croissance dans les deux heures qui suivaient le test environ. C'est vrai que les deux stimuli entraînent des réponses.

Dans les courbes qu'ils montrent, chez les sujets sains en tout cas, c'est vrai que le pic d'hormone de croissance est dans l'heure qui suit. Peut-on attendre, chez des patients déficitaires, un pic plus retardé ? Là, les gens qui étaient déficitaires avaient un profil qui avait l'air assez plat sur les courbes qu'ils montraient et on n'avait pas l'impression qu'il y avait des pics retardés, mais c'est vrai que sans avoir l'expérience pratique du test, il est difficile de répondre.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une question clinique. Vous avez écrit dans votre rapport que le test GHRYVELIN pourrait être particulièrement recommandé dans certaines catégories de patients dont les patients d'âge avancé. Je voulais vous demander ce que vous entendiez par « âge avancé » dans ce contexte pathologique particulier et, en corollaire, quel est l'intérêt clinique de dépister et de traiter un déficit en GH chez des patients d'âge avancé.

Hélène Lasolle.- Par « âge avancé », je pensais plutôt aux âges physiologiques. Effectivement, on ne va pas mettre en route de traitement sur les patients qui ont un âge avancé et qui ne tireraient pas de bénéfice d'un traitement par hormone de croissance, même si finalement, le maintien de la masse maigre et de la masse musculaire chez des populations dans lesquelles c'est important peut se poser quand même.

C'est vrai qu'à l'heure actuelle, en France, on ne traite pas les patients qui ont moins de 60-65 ans. C'est vrai que dans certains cas où l'on a un âge physiologique qui peut faire un peu plus et où on est réticent à faire une hypoglycémie insulinique, la question pourrait se poser.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a plus de questions ou commentaires, merci pour ton expertise et tes réponses à nos questions. Bonne journée, au revoir, Hélène.

(Hélène Lasolle quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous encore des commentaires ? Nous sommes un peu moins habitués et à l'aise sur un test diagnostique. Nous avons pas mal discuté de ce dossier en Bureau, on nous a paru compliqué aussi. Nous proposons un SMR modéré, nous proposons un SMR puisque nous pensons que cela entraine dans les critères de l'ISP, et une ASMR IV versus ITT, mais je pense qu'au vu de ce qu'a dit Sylvie, ce dernier point peut probablement ne pas être partagé par tout le monde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons dit une ASMR V par rapport à l'ITT.

Pierre Cochat, Président.- Il me semblait que c'était une ASMR V, mais il est écrit ASMR IV dans le compte rendu.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est le laboratoire qui demande une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est le laboratoire qui demande une ASMR IV, mais nous avons dit ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pardon, c'est bien ASMR V. Je vous propose de voter avec donc le vote de l'ISP aussi. Là, pour le coup, l'ISP paraît quand même justifié. On est réservé sur l'impact sur la morbidité et la mortalité, c'est sûr, mais on peut le pressentir un peu. En tout cas, sur la commodité et l'apport sur le parcours de soins, cela semble indiscutable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi mettez-vous « taux de prévalence », plutôt que « prévalence » seul ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est la dernière minute pour changer la doctrine.

Pierre Cochat, Président.- Je crois que Sophie va craquer, mais c'est vrai, tu as raison.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est une prévalence et pas un taux. En France, on utilise « taux » à tort et à travers.

Pierre Cochat, Président.- D'autant que dans la dernière colonne, on met « indépendamment de la prévalence ». Sylvie ?

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- J'ai juste une petite question pour avoir des repères, pour savoir comment faire, dans ce cas, pour les niveaux d'ASMR. Les critères restent un peu généraux, sur l'intérêt en populations, etc., mais comment choisi-t-on entre III, IV et V dans ce genre de situation, sur quels critères ?

Pierre Cochat, Président.- Il y a la comparaison, donc ici la comparaison est faite, mais le niveau de la qualité de la comparaison et les conclusions qu'on peut en tirer sont quand même assez limités, donc c'est aussi la qualité de la démonstration qui intervient dans l'évaluation du niveau.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons dit également que dans la stratégie, nous le positionnions après l'ITT.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Eux voulaient utiliser leur test à la place de l'ITT.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est comme cela qu'ils le présentent, mais pour nous c'était en deuxième intention après l'ITT.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous entendons bien que ce test devient positif quand on change le seuil, or elle nous a dit qu'en France il fallait rester sur un seuil bas, donc il n'est pas pertinent de manière très précise quand on reste à un seuil bas.

Pierre Cochat, Président.- Surtout, on laisse de côté 20 % des malades. Peut-être que nous pouvons reparler de l'ISP. Hugues, je te passe la parole.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est juste un commentaire. Si en pratique clinique on dispose de ce test par voie orale qui va être présenté comme commode d'usage, il est très

vraisemblable qu'il ne sera pas utilisé en deuxième intention en pratique réelle, mais qu'il supplantera le test ITT.

Pierre Cochat, Président.- C'est le risque. En même temps, je pense que les endocrinologues ne sont pas dupes. Ce sont les endocrinologues qui font ces tests et comme je le disais, je trouve qu'ils ne sont même pas comparables.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour un test diagnostique, l'impact supplémentaire sur la morbidité n'a pas de sens.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis un peu d'accord avec toi. Là, nous sommes dans une prévalence élevée avec un besoin partiellement couvert donc il faudrait qu'on ait un impact supplémentaire sur la morbidité et une absence de dégradation - ce qui n'est pas le cas - ou une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie, sans dégradation de la morbidité, et là nous n'avons pas l'information de toute façon.

Thierno Diatta, pour la HAS.- La prévalence est faible, Pierre. Nous sommes dans la colonne du milieu. La prévalence est faible, donc en principe il n'y a pas d'impact.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pardon, la prévalence est faible, mais cela dépend. Vous voyez, j'ai fait l'erreur. Je ne sais pas sur quoi il faut se baser parce que la prévalence du déficit en GH est faible, mais là on ne parle pas de la prévalence de la maladie qu'on veut diagnostiquer, on parle de la prévalence de l'examen qu'on fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est la maladie.

Pierre Cochat, Président.- Tu penses que c'est la maladie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est le test que nous jugeons, pas la maladie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Que veut dire la prévalence du test ? Cela ne veut rien dire.

Pierre Cochat, Président.- Pour moi, c'est la prévalence de l'utilisation du test. Ce n'est pas comme pour un traitement. Un traitement d'un déficit en GH, tu vas le mettre à un patient qui a un déficit en GH. Là, nous évaluons un test diagnostique dont la prévalence est une prévalence d'utilisation. Je ne sais pas si nous sommes toujours dans le cadre d'une prévalence faible ou pas. Est-ce que le nombre de cas où on va utiliser ce test est inférieur ou pas à 1 sur 2 000 ? Je ne sais pas, je n'ai pas l'information.

Un chef de projet, pour la HAS.- En considérant les données de la littérature, on considère qu'à peu près la moitié des tests réalisés pour diagnostiquer un déficit en hormone de croissance chez l'adulte se révèlent positifs, donc même en considérant l'utilisation du test, cela resterait une prévalence faible.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Sans polémique, êtes-vous d'accord avec mon raisonnement ? Ce n'est pas pareil pour un test diagnostique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, même si c'est difficile à évaluer.

Pierre Cochat, Président.- Oui, absolument, mais ce que vient de nous dire le chef de projet me paraît plausible. Nous restons donc sur un taux de prévalence faible. C'est donc non concernant « impact supplémentaire sur la morbidité et amélioration importante ». Je propose que nous passions au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour le vote, nous nous plaçons bien versus l'ITT, qui est le traitement de référence.

Pierre Cochat, Président.- Oui et en deuxième intention. Merci de voter sur l'ISP quand même.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour l'absence d'ISP. C'est un SMR faible à 20 voix, avec 1 voix pour un SMR modéré. C'est une ASMR de niveau V pour 21 voix.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. C'est donc un SMR faible et une ASMR V, sans ISP. L'adoptons-nous sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons l'adopter à la prochaine CT, si vous le voulez bien.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

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