



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. GENOTONORM - Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription / GENOTONORM — Adoption — Fiche d'information thérapeutique
2. UMATROPE — Examen — Réévaluation SMR / UMATROPE — Adoption — Fiche d'information thérapeutique

Mme MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ces dossiers.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous voyons les deux en même temps, GENOTONORM et UMATROPE ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement. Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation des spécialités UMATROPE et GENOTONORM, à base de somatropine, à la demande de la commission, sur les listes ville et hospital, dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel (SGA).

Il est à noter que les spécialités de la gamme UMATROPE sont des médicaments biosimilaires des spécialités de la gamme GENOTONORM.

Je vais être très succincte, puisqu'il s'agit d'un dossier plutôt simplifié, et je vais surtout vous donner les éléments de contexte qui ont motivé cette réévaluation. Il faut noter qu'à la demande de la CT, des études post-inscription ont été réalisées pour l'ensemble des hormones de croissance 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.

Ainsi, dans les avis initiaux de la CT, la commission avait octroyé un SMR modéré provisoire qui est devenu faible lors des réévaluations ultérieures. En 2015, la CT avait maintenu cet SMR faible pour les deux spécialités évaluées aujourd'hui et pour trois autres spécialités à base de somatropine également, à savoir SAIZEN, NORDITROPINE et OMNITROPE, qui ont été réévaluées en 2022 et 2023. La commission a modifié ses conclusions en octroyant un SMR modéré.

De ce fait, parmi les cinq hormones de croissance à base de somatropine en injection hebdomadaire actuellement disponibles dans l'indication du traitement de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel, vous avez trois spécialités avec un SMR modéré et réévaluées en 2022 et 2023, et vous avez les deux spécialités que nous voyons aujourd'hui, GENOTONORM et UMATROPE, avec un SMR faible, qui ont été réévaluées pour la dernière fois en 2015. Il y avait un renouvellement d'inscription prévu en 2019, mais qui devait survenir juste après la mise en place du décret qui a mis fin aux réinscriptions quinquennales, et par conséquent elles n'ont pas été revues par la CT.

Or, depuis les dernières évaluations des spécialités UMATROPE et GENOTONORM, des données de tolérance ont été publiées, notamment l'étude SAGhE, qui est une étude épidémiologique sur la tolérance à long terme des traitements par hormone de croissance

chez l'enfant qui a débuté en 2007, initiée par le Professeur Carel initialement en France, et qui a ensuite été poursuivie au niveau européen dans huit pays, dont la France.

Cette étude a mis en évidence un surrisque de mortalité qui a été observé dans certaines sous-populations avec des causes sous-jacentes associées. Chez les patients de faible risque avec des maladies du sang et des organes hématopoïétiques, par exemple, et chez les patients à risque modéré et élevé de mortalité, le risque était augmenté pour plusieurs catégories de causes spécifiques, probablement en raison du diagnostic sous-jacent au sein de ces groupes à risque.

Lors d'une évaluation précédente, vous avez conclu que l'interprétation des résultats devait être faite avec précaution en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment l'absence d'un groupe témoin non traité, l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, l'hétérogénéité de prise en charge dans les différents pays qui participaient à l'étude. Ainsi, vous aviez conclu que les résultats et les limites méthodologiques de l'étude SAGhE européenne ne permettaient pas de mettre en évidence un lien de causalité entre le signal de surrisque de mortalité et le traitement par hormone de croissance recombinant.

Dans leur dossier de demande de renouvellement, les laboratoires ont soumis des données observationnelles afin d'argumenter la réévaluation du SMR. Pour le dossier UMATROPE, les données issues du registre international GeNeSIS, qui comportait une cohorte de 22 845 patients, ont été mises à disposition, ainsi qu'une revue de la littérature comprenant trois études observationnelles publiées et neuf articles publiés.

Dans le dossier GENOTONORM, cette fois, les résultats de la cohorte issue du KIGS, qui est le registre international porté par PFIZER, ont été mis à disposition, ainsi que les résultats définitifs de l'étude SAGhE européenne mentionnée juste avant et des études issues d'une revue de la littérature.

Dans le cadre de l'expertise de ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Marc Nicolino, qui n'est pas présent aujourd'hui, mais dont je vous partagerai les conclusions et les principaux points soulevés dans ses rapports pour les deux spécialités. Nous avons reçu deux contributions d'associations de patients qui vont vous être présentées.

M. le Dr THIERRY membre de la CT. - Je vais aller assez vite. Nous les avons vues en 2023 et en 2022. Elles ont fait à peu près les mêmes contributions, que ce soit SILVER RUSSELL PAG, qui n'est pas agréée, et Grandir, qui est agréée. Elles ont chacune environ 200 adhérents. Pour synthétiser, elles redoutent les errances diagnostiques au départ et attendent beaucoup du traitement par les hormones de croissance.

Sur ce médicament, ce qu'il faut comprendre et ce qu'elles rapportent, c'est qu'elles sont parfois amenées à utiliser ces deux médicaments, mais ce sont des médicaments qui demandent à être reconstitués et à être gardés au froid, donc ce n'est pas obligatoirement vu comme tout à fait satisfaisant, mais en même temps, on comprend qu'il peut y avoir des ruptures de stock, donc il est important que ces deux médicaments soient disponibles.

Par ailleurs, les deux associations demandent de façon pressante qu'une forme retard soit introduite comme dans d'autres indications.

Voilà ce que j'ai à dire là-dessus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous nous présentez l'expertise ? Merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Concernant les conclusions et les points soulevés par le Professeur Nicolino au sujet du dossier UMATROPE, il a souhaité mettre en évidence la disponibilité de résultats concernant l'évolution de marqueurs biologiques et de la composition corporelle sous l'effet du traitement. Il trouvait que c'était quelque chose d'important, notamment dans le cadre de l'arrivée a priori prochaine d'hormones de croissance à injection hebdomadaire, et donc à effet retard.

Il a soulevé l'absence de données spécifiques sur la qualité de vie, l'amélioration des indices de croissance dans le groupe des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec notamment un gain sur la taille adulte quand celle-ci était documentée. Il a soulevé le fait qu'il n'y avait pas de nouveau signal d'efficacité ou de sécurité dans la suite des précédents dossiers et évaluations réalisées par la commission. Pour lui, le bénéfice/risque d'UMATROPE reste donc favorable, et il regrette un temps de suivi dans les études relativement court, qui allait jusqu'à 5 ans en moyenne.

Concernant le dossier GENOTONORM cette fois, il a souhaité soulever le fait que des pénuries sur les hormones de croissance ont été observées au cours de ces derniers mois pour plusieurs spécialités et que ces pénuries n'ont pas concerné les spécialités GENOTONORM, ce qui a permis de conserver le traitement et une continuité de traitement pour les patients traités par l'hormone de croissance recombinante.

Il a soulevé le fait que la base de données internationale réalisée par PFIZER, la base KIGS, permettait l'accès à des résultats exhaustifs sans comparaison par rapport aux registres disponibles pour les autres spécialités à base de somatropine. Pour lui, les données corroborent les résultats des études antérieures documentés dans les précédents dossiers soumis à la commission. Pour lui, le rapport bénéfice/risque reste favorable pour ces spécialités.

Il a soulevé l'absence, cette fois-ci, de comparaison versus des patients non traités, qui serait intéressante pour mieux évaluer l'incidence du cancer ou de la récidive tumorale et sa relation causale avec le traitement. Enfin, il a regretté l'absence de données spécifiques sur la qualité de vie, sur les marqueurs métaboliques et la composition corporelle. Comme je vous le disais, c'est quelque chose d'important pour lui dans le cadre de l'arrivée d'hormones de croissance à injection hebdomadaire.

En somme :

- au regard des résultats issus des études observationnelles présentées par les laboratoires, des données de tolérance issues de l'étude observationnelle SAGhE européenne portant sur un effectif important de patients avec des limites méthodologiques ne permettant pas d'établir avec certitude un lien de causalité entre le traitement par somatropine et le signal de surrisque de mortalité observé dans certains sous-groupes, ce signal ayant été identifié par la commission dans des avis antérieurs ;

- au vu du recul important d'utilisation de la somatropine dans ses différentes indications dans un contexte de suivi renforcé de pharmacovigilance, notamment compte tenu des signaux de tolérance comme la surmortalité ou la survenue de tumeurs précédemment identifiées qui n'ont pas à ce jour été confirmées ;

nous vous proposons d'aligner les niveaux de SMR des différentes spécialités à base de somatropine pour conclure sur un SMR de niveau modéré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu voulais intervenir ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me souviens avoir expertisé l'étude SACHE. Je trouvais que la formulation de tout à l'heure prêtait à confusion, parce qu'on n'a pas écarté le fait qu'il puisse y avoir une association. Il persistait une incertitude. On ne pouvait ni le montrer ni l'éarter. Je me rappelle que quand même, c'était des données surtout françaises qui avaient montré cette association, alors que cela n'avait pas été retrouvé par des modélisations notamment par les Suédois, etc.

C'est vrai que le temps joue pour penser le contraire, mais dans le dossier, maintenant, je n'ai pas vu une vraie étude de pharmacoépidémiologie pour activer ces estimations d'effet. C'est ce qui m'a gênée. Je trouve qu'on reste un peu sur l'observationnel, mais pas la démonstration.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Sylvie, tu as raison, tu l'avais effectivement souligné, je m'en souviens très bien. Nous étions favorables à l'alignement pour les deux produits sur les autres produits. Nous proposons donc un SMR modéré pour les deux. Nous votons sur l'alignement pour les deux. D'accord ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Peut-être GENOTONORM en premier et UMATROPE en second.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Vous avez voté pour un SMR modéré à l'unanimité pour GENOTONORM et UMATROPE.

(La séance se poursuit.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Pouvons-nous adopter sur table les dossiers de GENOTONORM et UMATROPE ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.