



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. IMCIVREE - Audition – Réévaluation SMR et ASMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Je propose que nous passions directement à IMCIVREE, puisqu'ensuite il y a une audition.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous les faisons entrer.

(Laure Druetta, Nicolas Touchot, Yann Mazabraud et Karine Clément rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de RHYTHM PHARMACEUTICALS. Nous allons revoir le dossier IMCIVREE, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises de présentation puis nous aurons dix minutes de discussion. Malheureusement, je dois vous laisser donc je passe la main à Michel Clanet, qui va prendre la présidence.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Pierre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition de la part du laboratoire RHYTHM PHARMACEUTICALS concernant sa spécialité IMCIVREE, setmélanotide, indiquée dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associés à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Ce dossier avait été examiné le 14 décembre 2022 et adopté le 4 janvier 2023. Vous aviez octroyé à cette spécialité un SMR important dans l'attente de nouvelles données et une ASMR V motivée notamment par :

- les points relevés lors de l'évaluation par la commission dans l'avis du 13 octobre 2021, notamment les résultats variables selon le type de mutation, l'absence de données robustes d'efficacité et de qualité de vie compte tenu de la méthodologie non comparative des études cliniques ayant inclus de faibles effectifs de patients, le profil de tolérance atypique du setmélanotide nécessitant une surveillance accrue, et le recul limité sur la tolérance au long cours ;
- les données actualisées portant sur un nombre de patients plus élevé mais qui reste modeste, avec de 10 à 14 patients analysés dans l'étude RM-493-012 et de 11 à 15 patients dans l'étude RM-493-015 ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie, ce qui est regrettable pour cette maladie à fort impact sur la qualité de vie ;

- les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la tolérance du setmélanotide, avec notamment l'absence de données sur le maintien de l'efficacité concernant la perte de poids avec le setmélanotide à long terme.

Vous aviez estimé que ce médicament n'était pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique et vous aviez également souhaité être destinataires des résultats des études en cours sur ce médicament dans un délai maximal de 3 ans.

Je laisse désormais la parole au laboratoire pour sa présentation.

Nicolas Touchot.- Merci, Monsieur le Président et Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Le laboratoire RHYTHM est représenté aujourd'hui par Laure Druetta, Directrice générale adjointe France, Yann Mazabraud, Président de la région internationale, et moi-même, responsable des accès aux pays. Je vais d'abord rappeler brièvement le contexte de cette audition, puis le Professeur Karine Clément partagera son expertise et son expérience clinique avec IMCIVREE.

Comme l'a décrit le chef de projet, IMCIVREE a reçu une autorisation de mise sur le marché européenne en juillet 2021 dans l'indication déjà décrite, et le produit a été évalué deux fois par la commission de transparence. Un premier avis en octobre 2021 a conclu à un SMR important, mais conditionnel et donc à une ASMR V automatique par règle tacite.

Un deuxième avis, en janvier 2023, a confirmé le SMR important conditionnel, et donc à nouveau l'ASMR V automatique, malgré la soumission de données complémentaires d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie.

Je souhaite également clarifier deux points soulevés durant les réunions précédentes de la commission. Plusieurs autres études sont effectivement en cours, mais elles concernent soit d'autres indications soit d'autres présentations de la molécule. Nous n'attendons donc pas de données supplémentaires dans l'indication.

Le rapport sur l'AP2 mentionne des effets indésirables inattendus. « Inattendu » désigne une terminologie différente de celle utilisée dans le RCP, mais il s'agit en réalité des mêmes effets secondaires ou des symptômes de la maladie elle-même.

Je passe maintenant la parole au Professeur Clément.

Karine Clément.- Bonjour. Je suis Karine Clément, Professeur de nutrition à la Pitié-Salpêtrière. Je suis aussi membre du centre de référence maladies rares PRADORT et je dirige depuis vingt ans une équipe qui travaille sur la pathophysiologie de l'obésité. Je vais vous parler un peu du contexte et de mon expérience dans le domaine. Je travaille depuis 25 ans sur ces obésités rares.

De quoi parle-t-on ? On parle de situations cliniques qui sont des obésités gravissimes, à démarrage dans l'enfance, liées à un déficit génétique que vous avez rappelé, et ce sont des pathologies rares voire ultrarares. Finalement, cela n'a rien à voir avec les obésités communes.

Cela peut être illustré par le panel de gauche. Ce que vous voyez, c'est la prise de poids des deux premières patientes traitées par le setmélanotide. Vous voyez une évolution inexorable

du poids dès l'enfance, pour atteindre finalement des sommets, ici 150 à 160 kilogrammes à l'âge de 18 ans.

Nous sommes spécialisés dans la prise en charge multidisciplinaire de ces patients qui nécessitent, compte tenu de la gravité de la pathologie, une approche multiprofessionnelle extrêmement lourde. Pourquoi est-ce lourd ? C'est non seulement parce que le poids de ces enfants est préoccupant, mais aussi parce qu'il existe une hyperphagie alimentaire, des troubles du comportement alimentaire majeurs. Ce sont des gens qui ont une recherche active de nourriture en permanence, que l'on n'arrive pas à contrôler, même par l'approche clinique et malgré notre compétence dans le domaine des troubles du comportement alimentaire.

Ces enfants vont avoir très rapidement l'apparition de complications, d'apnée du sommeil. La patiente dont je vous parlerai après, à l'âge de 18 ans, avait une situation clinique extrêmement critique, avec perte de mobilité, handicap. Il y a donc un retentissement majeur sur la qualité de vie de ces patients et bien sûr également la qualité de vie de leur entourage. Il y a également des troubles hormonaux liés à la pathologie.

Face à cette question, bien sûr, l'enjeu, notamment chez les deux patients que je vous ai montrés, était de voir si un traitement innovant qui agit sur la pathophysiologie de la maladie pouvait être efficace. C'était le cas dans le premier essai de phase 2 non randomisé, en ouvert, où nous avons vu des effets spectaculaires que je vais vous montrer après.

Après, l'autre question était la suivante. Finalement, que fait-on comme dessin thérapeutique dans cette pathologie ultrarare ? À l'époque, compte tenu de la rareté de la pathologie, on ne pouvait pas imaginer faire une étude randomisée d'emblée, donc le dessin des essais était réalisé de façon assez pragmatique, et surtout réaliste. L'idée est que le patient pouvait être son propre contrôle, avec une période de 8 semaines en double aveugle dont 4 semaines d'interruption du traitement. Ensuite, bien sûr, il y a le suivi de plus long terme.

Le dessin de l'étude, vous le connaissez, vous l'avez évoqué. Il y a 14 patients déficients POMC, 15 patients déficients LEPR, une phase initiale de titration, 10 semaines de traitement en ouvert, puis, chez des patients qui avaient atteint le stade d'une perte de poids de 5 %, cette séquence en double aveugle, le patient étant son propre contrôle, puis la reprise du traitement en ouvert derrière.

Ce qu'il est important de garder en tête, et nous en avons discuté, c'est que finalement les patients qui n'avaient pas atteint ce critère de 5 % de perte de poids étaient considérés comme non répondeurs dans l'analyse FAS, alors que même nous, cliniciens, pouvions voir une amélioration du bénéfice clinique.

En fait, sur le bénéfice clinique que nous voyons chez ces patients, bien sûr il y a des enjeux sur le poids. En fait, c'était le critère principal, la réduction de 10 % du poids corporel à 1 an, chez des patients, je le rappelle, avec une obésité très réfractaire non accessible à la prise en charge classique. Vous voyez le résultat. Sur 14 patients déficients POMC, 86 % atteignent le critère primaire. Chez les patients LEPR, c'est 53 %.

Après, il y a un enjeu qui est très clinique et qui est que les enfants sont en phase de croissance, donc le poids n'est pas tellement un critère idéal. Il fallait donc utiliser un autre critère, qui est

le Z-score de l'IMC supérieur à 0,3 point, et vous voyez que 100 % des patients POMC avaient atteint ce critère, et 80 % des patients déficients LEPR.

Tout cela aboutit à un bénéfice clinique significatif de 93 % chez les patients POMC et de 60 % des patients LEPR.

En tant que clinicienne, ce que je trouvais intéressant, mais que finalement nous avons déjà vu dans l'essai initial, la phase 2, c'est que quand on interrompt le traitement, il y a une reprise, quelques semaines de reprise du poids et c'est même assez étonnant, et surtout la réapparition des troubles du comportement alimentaire avec cette perte de contrôle de l'alimentation qui altère tant leur qualité de vie.

Je vous ai parlé des troubles du comportement alimentaire qui vont être mesurés dans l'étude par le score de faim, qui est une façon de mesurer les choses, avec une amélioration extrêmement impressionnante chez les patients déficients POMC et également dans l'étude LEPR. Juste pour l'anecdote, j'ai une de mes patientes qui m'a dit « avant j'avais dans la tête quelqu'un qui me disait qu'il fallait que je mange tout le temps, que je recherche la nourriture, et je n'ai plus cela avec le setmélanotide ». Il y a donc une amélioration de la faim, mais également du comportement alimentaire, qui va drastiquement changer la vie de ces malades et donc améliorer leur qualité de vie.

Bien sûr, quand vous améliorez le poids et les troubles du comportement alimentaire, vous améliorez les autres facteurs de risque cardiométaboliques, la taille, le taux de triglycérides, la pression artérielle, etc.

Aujourd'hui, nous avons un recul de 8 ans chez les deux premières patientes traitées. Sur le résultat de long terme, sur les panels de gauche vous voyez en rouge la réduction du poids. En fait, elles ont perdu quasiment la moitié de leur poids avec un recul de 8 ans et elles maintiennent cette amélioration du score de faim. La patiente que je suis depuis plus de 20 ans est une patiente qui était dans une situation dramatique à l'âge de 20 ans. Aujourd'hui elle est mariée, elle travaille, elle s'est complètement réinsérée socialement.

L'autre point, dans le suivi à long terme des essais, avec 24 patients, c'est que vous voyez que les critères de réduction du poids de plus de 10 % sont maintenus dans le temps, et pareil pour les enfants. Effectivement, nous voyons la réduction du nombre de patients dans le suivi, qui est liée au fait qu'il y a eu une inclusion chronologique de ces patients dans le temps. Nous voyons arriver les données. Le résultat est maintenu, en tout cas pour les premières patientes, et également sur le suivi à 3 ans chez ces patients-là.

Concernant les effets indésirables, nous l'avons vu initialement, il y avait l'hyperpigmentation. C'est maintenu également dans le temps. C'est le principal effet. Pour ce qui est des réactions au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux, finalement c'est plus à l'initiation du traitement et cela s'amende avec le temps. Dans le suivi des patients, il n'y a pas eu de nouvel effet indésirable grave ayant entraîné l'arrêt du traitement et vous voyez qu'il y a plus de 600 patients qui ont été exposés au setmélanotide aujourd'hui.

Je vous expliquais les enjeux de cette maladie extrêmement grave, de patients souffrant d'obésité vraiment préoccupante dès l'enfance, pour lesquels nous avons des prises en charge

ultraspécialisées dans les centres de maladies rares, donc une prise en charge très lourde, et pour lesquels jusqu'à maintenant nous n'avions vraiment pas d'option thérapeutique parce que nous voyions ces malades se détériorer au cours du temps.

Ce que nous avons vu également, c'est que certains ont été opérés de chirurgie bariatrique et cela amène à des situations gravissimes. La chirurgie n'est clairement pas indiquée chez ces patients du fait des troubles de comportement alimentaire qui ne vont pas être réglés chez ces malades. Aujourd'hui, nous avons finalement un traitement qui change le paradigme chez ces malades. On arrive à contrôler la sévérité de l'hyperphagie, les troubles du comportement alimentaire, à réduire la sévérité de l'obésité. Certains patients ne sont plus dans des cas d'obésité sévère. On arrive à réduire les risques de mortalité associés à ces obésités graves. Je ne peux que témoigner de l'amélioration de la qualité de vie des malades que je suis et des familles.

Encore une fois, nous avons enfin la possibilité d'avoir une option thérapeutique combinée avec notre approche spécialisée pour ces maladies exceptionnelles.

Nicolas Touchot.- Merci, Professeur Clément, d'avoir accepté de partager votre expérience clinique. Ce témoignage montre qu'IMCIVREE répond au besoin médical identifié et non couvert dans l'indication et confirme sans ambiguïté le bénéfice et la sécurité cliniques du traitement à court, à moyen et à long terme.

Nous sollicitons donc un SMR important avec la levée de la conditionnalité en raison du niveau de preuve apporté et compte tenu du fait qu'il n'est pas attendu de nouvelles données cliniques. La levée de cette conditionnalité permettant à la commission de se prononcer enfin sur le niveau d'ASMR, nous sollicitons une ASMR III, car IMCIVREE apporte une amélioration claire et importante de la prise en charge de cette maladie extrêmement rare, grave et invalidante, et permet, comme l'a expliqué le Professeur Clément, à certains patients de retrouver une vie proche de la normale.

Je vous remercie de votre attention. Nous sommes bien entendu ouverts à toutes les questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. J'ai une première question. Vous avez parlé brièvement au départ du développement et des études que vous êtes en train de mener par la suite. Pouvez-vous nous les rappeler exactement, s'il vous plaît ?

Nicolas Touchot.- D'une part, au niveau du développement, nous avons une indication dans le syndrome de Bardet Biedl. La commission de la transparence est au courant puisque cette indication a été évaluée. Nous avons une étude pédiatrique qui inclut aussi bien des patients POMC, PCSK1, LEPR que des patients Bardet Biedl avec un objectif d'extension de l'indication pour des patients de 2 ans et plus.

Nous avons des études sur de nouvelles indications, à savoir l'obésité hypothalamique acquise, qui n'est pas une indication génétique mais qui est une indication principalement due à des tumeurs non malignes du cerveau qui sont traitées par chirurgie ou radiation et qui entraînent une obésité. Nous avons également une phase 3 sur un certain nombre d'autres obésités génétiques.

Juste pour conclure, nous avons deux autres études qui évaluent le bénéfice d'une formulation hebdomadaire du produit pour remplacer l'administration actuelle, qui est une administration journalière.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Madame Clément concernant les traitements possibles dans ces formes d'obésité très particulières. Vous nous avez dit que la chirurgie bariatrique était un échec constant parce que finalement elle laisse persister l'hyperphagie et donc la cause primaire, mais qu'en est-il des nouveaux médicaments agonistes de GLP-1, le sémaglutide, le liraglutide ? Cela a-t-il été testé ?

Karine Clément.- J'ajoute juste une note sur la chirurgie bariatrique. Effectivement, nous l'avons publié, il y a eu même des situations gravissimes chez certains patients qui décédaient avec des ruptures de l'estomac, des choses vraiment graves, donc nous ne recommandons pas du tout. Nous avons dit que cela devait être vraiment regardé sérieusement dans les recommandations HAS et que cela ne devait pas être recommandé.

Pour les analogues du GLP-1, il n'y a pas eu d'essai bien conduit chez ces patients aujourd'hui. Il y a un essai qui a été publié dans Cell Metabolism il y a deux ans, je crois, chez les patients déficitaires en MC4R, mais qui ne concerne pas ces formes-là, donc à ma connaissance il n'y a pas eu d'essai spécifique conduit.

Ce que je peux juste dire, c'est que j'ai une patiente qui était sous analogue GLP-1 parce qu'elle est diabétique de type 2 et il y a eu une amélioration du diabète, mais pas du tout sur le poids. En fait, j'ai associé le setmélanotide et il y a eu une telle amélioration du comportement alimentaire de la patiente qu'elle ne veut pas arrêter. Elle a les deux traitements, le liraglutide pour son diabète et le setmélanotide pour l'hyperphagie.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Est-ce qu'il y a des raisons de penser que cela pourrait marcher chez ces patients ?

Karine Clément.- Il faut le montrer. Il y a aussi des raisons de penser que la combinaison des deux pourrait être d'intérêt dans le futur, mais il faut le montrer et à ma connaissance, cela n'a pas été fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet avait une question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Je voulais juste revenir sur les « non-données » attendues, car dans votre dossier vous mentionnez plusieurs études en cours ou avec des résultats attendus d'ici un an ou deux dans ces indications. Je parle notamment de l'étude RM-493-033, RM-493-034 et RM-493-035, qui sont indiquées dans votre dossier de soumission comme étant en cours et ciblant ces déficits génétiques spécifiques, POMC, PCSK1 ou LEPR.

Nicolas Touchot.- Oui, ce sont les études dont j'ai parlé. Il y a l'étude pédiatrique et il y a également les études sur la formulation hebdomadaire.

Laure Druetta.- Après, les études 034 et 035 concernent de nouvelles mutations qui n'ont pas encore été étudiées, puisque par exemple l'étude 034 est une étude de phase 2, et l'étude 035

est une étude de phase 3, mais qui concerne des mutations hétérozygotes de patients qui ont un déficit en POMC ou en récepteur à la leptine. Aujourd'hui, ce sont des patients qui ont des mutations bialléliques, donc qui ont deux mutations.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'étude 037 ne concernera pas du tout ces patients ?

Laure Druetta.- L'étude 037 porte plus sur de la formulation, comme le disait Nicolas, entre une sous-cutanée quotidienne et une sous-cutanée hebdomadaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a pas d'autre question ?

Karine Clément.- Puis-je juste faire un commentaire sur les analogues du GLP-1 ? En fait, chez ces patients, je pense que nous avons besoin de combinaisons de molécules. J'ai des données chez l'animal dont j'ai connaissance qui montrent des effets additifs. Encore une fois, ce sont des obésités extrêmement réfractaires. Il est possible que dans le futur, certains de ces patients aient des combinaisons de molécules. Maintenant, je ne peux pas prédire ce qu'il va se passer dans le futur.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Madame. Dans le dossier, l'étude principale se focalise déjà sur les répondeurs, avec une période d'interruption. Je voulais savoir quelle était la taille de l'effet thérapeutique global. C'est-à-dire que si on prend 100 % des patients à qui l'on prescrit, quel est le pourcentage de répondeurs ? Quel est, pour vous, le pourcentage de patients qui ont une amélioration pertinente ? Vous nous avez montré deux cas, mais il serait intéressant pour nous de remettre cela en perspective au niveau populationnel.

Karine Clément.- Je laisserai peut-être Monsieur Touchot répondre sur le design de l'essai. Je peux répondre sur l'expérience clinique. Pour moi, ce qui est en avant dans la prise en charge, c'est la réduction des troubles du comportement alimentaire. Des patients que j'ai suivis, y compris dans les essais, tous ont eu une réduction des troubles du comportement alimentaire.

Ce qui peut être surprenant, c'est que cela ne se traduit pas nécessairement par une réduction que l'on pourrait juger considérable sur le poids, bien qu'ils améliorent leur poids, parce qu'ils ont des histoires cliniques compliquées, parce qu'ils ont atteint des sommets, parce qu'ils sont résistants à l'amaigrissement. Pour moi, de l'expérience qui est en avant, c'est vraiment la réduction de ce comportement alimentaire qui est vue chez tous ceux que j'ai eu à traiter, et je n'avais jamais vu cela avant. Pourtant, même si c'est une maladie rare, j'ai vu pas mal de ces patients. Après, pour le design de l'essai, c'est mieux que les personnes de RHYTHM répondent.

Nicolas Touchot.- Sur le taux de répondeurs global, quand on prend une réponse cliniquement significative, c'est-à-dire une réduction de perte de poids corporel de plus de 10 % à 1 an chez l'adulte et une réduction d'IMC-Z de plus de 0,3 point chez les patients pédiatriques, puisque c'est le critère cliniquement significatif chez les patients pédiatriques, nous avons un taux de réponse de 92,8 % dans les patients POMC et de 60 % dans les patients LEPR.

Comme l'expliquait le Professeur Clément, ce taux de réponse globale inclut également les patients qui n'ont pas atteint la perte de poids de 5 kilogrammes ou 5 % à l'issue des 12 premières semaines et qui sont donc considérés comme étant moins répondeurs pour le calcul du critère d'évaluation.

Ensuite, pour apporter quelques indications supplémentaires pour votre question, chez les patients POMC, par exemple, nous avons 6 patients qui sont maintenant classifiés comme étant en surpoids ou avec un poids normal, qui sont donc sortis de l'obésité, certains de ces patients ayant été au moment de l'inclusion dans l'étude en obésité morbide.

De mémoire, je crois que dans l'étude nous avons 11 patients en obésité morbide à l'inclusion. Il y a 1 patient non répondeur, qui bien entendu est toujours en obésité morbide. Sinon, parmi les autres, il n'y en a qu'un autre qui malgré la réduction est toujours classifié comme étant en obésité morbide.

Chez les patients LEPR, comme nous l'avons déjà vu, les résultats sont moins spectaculaires mais le Professeur Clément a expliqué que LEPR était une présentation clinique plus complexe. Nous n'avons que 1 patient complètement sorti de l'obésité, mais nous voyons plusieurs patients qui étaient en obésité morbide à l'inclusion et qui, après 52 semaines, ne sont plus en obésité morbide.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous vous remercions de ces détails que vous nous avez apportés concernant le médicament. Nous allons vous demander de vous déconnecter et vous souhaiter une bonne fin d'après-midi. Nous allons réfléchir à nouveau sur notre évaluation.

(Laure Druetta, Nicolas Touchot, Yann Mazabraud et Karine Clément quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet a-t-il un commentaire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avais cette notion de « non-données » complémentaires attendues. C'est vrai que ce n'était pas très clair dans leur descriptif. Ce n'était pas aussi clair dans leur NIT, et là je trouve qu'ils ont un peu éclairé la situation. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais lu le dossier la dernière fois, ils le présentaient quand même comme des données à venir. Ils n'avaient pas dit que cela ne concernait pas du tout les mêmes maladies, même si effectivement il était écrit que c'était des déficits hétérozygotes et pas homozygotes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, ce n'était pas très clair dans leur dossier et j'ai trouvé que c'était plus clair que ce soit expliqué de vive voix. Je trouve que c'était une intervention intéressante, je ne sais pas ce que vous en pensez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert veut poser une question.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'était pour faire une remarque. Nous avons vu il y a quelques semaines l'autre indication qui est le Bardet Biedl, où l'obésité et l'hyperphagie

n'étaient qu'un élément d'un syndrome extrêmement complexe. Ici, ce sont des obésités pures, donc nous sommes dans une situation tout à fait différente.

Ils apportent des éléments qui ne sont pas bouleversants, mais des éléments qui sont quand même dans le sens d'une perte de poids et surtout d'un contrôle de l'hyperphagie, qui semblent au moins chez quelques patients persister dans l'avenir.

Compte tenu du type de molécule et du type de population, même si j'avais été à l'origine de la conditionnalité la toute première fois, personnellement, je crois que nous devons pour la lever aujourd'hui. Le niveau d'ASMR est une discussion que nous devons avoir entre nous.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne me rappelle pas pourquoi nous avons mis un conditionnel il y a quelques années. Peut-être était-ce parce que nous pensions qu'il y aurait des données dans le futur. Sinon, le dossier de cet après-midi fait un peu écho à un dossier de ce matin. D'ailleurs, nous avons un design expérimental un peu similaire avec une période d'arrêt sur des répondeurs. Sinon, cela rejoint la question suivante. Comment présenter des données qui sont pour certains cas spectaculaires et qui sont peut-être noyées dans ce design expérimental ou insuffisamment mises en exergue ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne comprends pas très bien ce que tu viens de dire. Cela veut dire que s'il y a un répondeur on sera content ? Je ne comprends pas votre positionnement par rapport aux résultats spectaculaires. Il faudrait l'éclaircir.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je comprends bien ta remarque.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Arrête-moi si je n'ai rien compris, mais nous sommes là pour savoir si les résultats que nous avons sont en faveur d'une prise en charge par la solidarité nationale. Ce n'est pas ce que nous faisons ? Ce médicament a eu l'AMM, donc c'est juste la prise en charge par la solidarité nationale du remboursement de ce médicament. C'est un peu ce que nous discutons ici. Non ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais dans ce cas de figure, nous avons une praticienne qui prend en charge des pathologies extrêmement peu fréquentes. Je suis tout à fait d'accord sur le fait que c'est à la frange de la rigueur scientifique, mais elle fait état d'expériences où au bout de 7 ou 8 ans il y a une perte de poids de 70 kilogrammes, ce qui n'est pas nul. On ne peut donc pas dire que la molécule soit dénuée d'effet probant. Après, quelle est la taille de l'effet ? C'est autre chose.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, nous avons des quantifications de la taille de l'effet. Nous avons les variations moyennes du score de la faim et du poids. Le seul problème, c'est qu'il y a des biais d'attrition puisqu'au départ on part avec des échantillons de 15 malades par type dans chaque étude. Sur le critère de jugement principal à 1 an on a à peu près tout le monde, mais par la suite, à 18 mois, on en perd 1. A 24 mois on en perd encore 2, et à 36 mois on n'en a plus que 8. C'est compliqué. Même sur le score IMC à 3 ans, il n'y a plus que 4 malades pour lesquels nous avons des données. Le conditionnement était peut-être lié aussi au fait d'avoir des données de bonne qualité à 3 ans sur tous les enfants. Je ne sais pas.

Par ailleurs, mais je vous l'ai dit depuis longtemps sur ces études non comparatives, et même quand les études sont comparatives — et ce matin c'était un peu particulier parce que ce n'était pas un vrai schéma comparatif sur l'ensemble de la population —, je trouve que nous devrions demander une analyse de la recherche de facteurs de réponse. Qui en bénéficie ? Cela nous éclairerait quant à savoir qui sont les répondeurs. Sinon, on va exposer une population entière à un médicament qui ne marche que sur un sous-groupe. Avons-nous des indications qui nous permettent de préciser ce sous-groupe de répondeurs ? Je pense que c'est vraiment quelque chose qui me semble être l'avenir. C'est ce que vous appelez la médecine de précision.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Je crois qu'il faut que nous nous arrêtons là car qu'il nous semblait hier, c'est que par rapport au Bardet Biedl, notre première évaluation était un peu excessive. Il nous paraissait important ou en tout cas utile de lever la confidentialité et il nous semblait que nous pouvions apporter un SMR important et une ASMR IV mais je pense que ceci n'est pas obligatoirement partagé. Il me semble que nous allons d'abord voter entre le maintien et le non-maintien. Si ce n'est pas un maintien, nous revoterons le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 16 voix contre le maintien de l'avis et 6 abstentions. Vous êtes donc contre le maintien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous revotons le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 9 voix pour un SMR important, 7 voix pour un SMR modéré et 5 abstentions. Il y a 14 voix pour une ASMR IV, 2 voix pour une ASMR V et 5 abstentions.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc SMR important et ASMR IV.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voulez-vous que nous laissions quand même la mention disant que la commission souhaite réévaluer le dossier ? Nous avons mis « dans un délai maximum de 3 ans ». Voulez-vous que nous l'enlevions ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous aurons certainement l'étude qui va permettre de voir les deux présentations de médicament. Je ne sais pas. De toute façon, si nous demandons une réévaluation, sur quoi allons-nous réévaluer ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils viendront peut-être d'eux-mêmes avec la nouvelle présentation. Nous aurons peut-être des modifications.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble.