



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 septembre 2021

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

# **1. Examen Inscription CT : IMCIVREE 10 mg/ml (preD - (TT POMC)) (CT-19269)**

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On passe à IMCIVREE. On fait rentrer Madame Dubern.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.**- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant Madame Dubern, elle est auditionnée dans le cadre d'une dérogation permise par la Charte de l'expertise sanitaire, compte tenu de ses liens avec le laboratoire.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Bonjour, Madame Dubern. Merci de vous joindre à nous. Désolé pour ce petit retard. On va discuter du dossier IMCIVREE. C'est notre chef de projet qui va le présenter. Ensuite, on vous donnera la parole, puis au Professeur Chevret.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de IMCIVREE, setmelanotide, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine, y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 et un récepteur de la leptine chez les adultes et les enfants âgés de six ans et plus. Les patients doivent avoir été diagnostiqués par des tests génétiques confirmant un variant de perte de fonctions biallélique pour les gènes POMC, PCSK1 ou LEPR.

Le setmelanotide est un agoniste sélectif du récepteur aux mélanocortines de type 4. Il a obtenu l'AMM le 16 juillet 2021. C'est un médicament orphelin. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR importante chez les patients avec un déficit en pro-opiomélanocortine, y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 et une ASMR modérée chez les patients avec un déficit en récepteur de la leptine. Ils demandent également un ISP.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci. C'est à vous.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Le médicament, setmelanotide, comme l'a très bien dit Madame, est indiqué dans des formes extrêmement rares d'obésité d'origine génétique qui ont la particularité de débiter très tôt dans la vie avec des enfants qui développent une obésité dès les premières années de vie, surtout une hyperphagie extrêmement importante avec des enfants qui ont une obsession alimentaire très importante. La voie leptine mélanocortine joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. Il a bien été montré que lorsqu'il y a une interruption de cette voie leptine mélanocortine à cause d'une mutation, il y a ce tableau très précoce d'obésité avec une hyperphagie, vraiment une obésité qui se développe très tôt et qu'on a du mal à contrôler, même du point de vue comportemental.

Il n'y a pas d'autre option thérapeutique actuellement pour ces obésités. Vous avez dû entendre parler des analyses du GLP1, d'autres médicaments en cours de développement, mais ces analogues du GLP1, on n'a pas trop d'expérience dans ces formes rares d'obésité, mais surtout, elles ne sont pas moins indiquées dans des obésités plus communes, où le substratum physiopathologique n'est pas aussi bien connu que ceux par interruption de la voie leptine mélanocortines.

Surtout, ce traitement agit sur l'hyperphagie. C'est au-delà du poids. Les pertes de poids sont conséquentes, mais les patients restent quand même obèses. Même si beaucoup d'entre eux s'améliorent, il reste quand même en excès de poids. L'impact qui est noté porte surtout sur l'hyperphagie. C'est quelque chose de très original. Il n'y a pas d'autres médicaments qui ont cet impact. Quand on discute avec les patients, les familles et les parents d'enfants porteurs de telle mutation, c'est cette hyperphagie, cette obsession alimentaire qui est la plus difficile à contrôler. Ce sont des enfants qui ont faim en permanence. Le fait d'améliorer cette hyperphagie par le médicament, les études ont montré que c'était efficace quand même, cela a vraiment un effet bénéfique important.

Ça reste des maladies rares. Probablement que des développements seront possibles puisque d'autres variants génétiques plus fréquents peuvent être impliqués dans ces formes-là. D'autres essais ciblent d'autres obésités d'origine génétique avec une hyperphagie. Cela reste des maladies rares. Ces essais sur le syndrome de Bardet-Biedl sont assez intéressants.

Il y a des effets secondaires. Dans l'étude, 100 % des patients ont des effets secondaires, mais ils sont mineurs, notamment des douleurs abdominales et des céphalées, qui s'améliorent au cours du temps. Par contre, l'effet secondaire constant qui est dû à la molécule elle-même, c'est l'hyperpigmentation, par stimulation du récepteur de type 1 mélanocortine. Cette hyperpigmentation n'est pas dangereuse puisque les surveillances dermatologiques sont rassurantes – des patients ont été traités jusqu'à cinq ans, donc on a des datas à long terme –, mais elle peut être gênante esthétiquement chez certains adultes.

En tant que pédiatre qui s'occupe de ces formes génétiques d'obésité, sincèrement, c'est très intéressant comme molécule parce qu'on n'a pas beaucoup d'options pour ces enfants et ces jeunes adultes qui ont des obésités très sévères. Même la chirurgie bariatrique ne fonctionne pas bien dans ces formes-là, sur les quelques datas que nous avons. C'est vraiment une molécule très intéressante.

C'est la première fois que je fais cet exercice, donc je ne sais pas trop à ce que je dois faire. Est-ce qu'il y a des questions ?

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Il y aura probablement des questions après. On va écouter Sylvie Chevret sur le plan méthodologique.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.** - D'ailleurs, je vais commencer par vous poser des questions. Le dossier repose sur trois études, deux études dites de phase III, mais je ne sais pas pourquoi ils les appellent de phase III parce que ce n'est pas randomisé et ce n'est pas comparatif. Elles sont en conduite en parallèle chez l'adulte et l'enfant avec des doses différentes. Et pourtant, les revendications du laboratoire sont différentes sur ces deux déficits. La première question, c'est : pour vous, est-ce que ce sont des déficits différents ? C'est quoi l'implication d'avoir un déficit du POMC ou du LEPR ?

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.** - L'implication, c'est que ça donne des tableaux cliniques assez similaires, qui sont des obésités précoces sévères avec des anomalies endocriniennes. Du point de vue du phénotype, c'est assez proche. Après, effectivement, en termes d'efficacité de la molécule, chez les patients qui ont un variant du récepteur de la leptine, l'effet est un peu moins fort que pour les patients qui ont un déficit en POMC. Sur le plan physiopathologique, ce n'est pas

très bien expliqué, si ce n'est que probablement le récepteur de la leptine est impliqué dans d'autres voies métaboliques. Cela peut possiblement expliquer ces résultats.

Il y a une chose aussi dans le dossier, c'est que des patients sont plus répondeurs que d'autres, peut-être du fait du type de variant génétique. C'est quelque chose qu'il faut avoir à l'esprit et qu'il va falloir investiguer. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question. En termes de clinique, l'impact est le même, mais en termes de réponse au traitement, on a l'impression que ça a l'air un peu plus efficace dans les déficits en POMC que les récepteurs de la leptine mais il y a quand même une amélioration de l'hyperphagie, c'est important.

Juste par rapport à la méthodologie, il n'y a pas d'effet randomisé, mais ce sont des maladies tellement rares que c'est difficile sur le plan méthodologique.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Justement, quand on attend un bénéfice énorme. Ma première question, c'était pourquoi ils ont conduit deux essais non comparatifs en parallèle, alors qu'ils auraient pu randomiser les 20 enfants, en 10 traités et 10 non traités.

La deuxième question, c'était par rapport à l'âge, puisque la réindication concerne les enfants de plus de six ans. Dans les études qu'ils nous présentent, il n'y a aucun enfant qui a moins de onze ans encore. Il doit y en avoir deux. Ma question, c'est : à votre avis, est-ce qu'on peut extrapoler ce que l'on observe chez des enfants de plus de onze ou douze ans à des enfants de six ans ?

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Des essais sont en cours chez des enfants entre six et douze ans. Les résultats n'ont pas encore été publiés. Comme je l'ai dit, je participe à ces essais-là. J'ai l'expérience d'enfants plus jeunes, de moins de douze ans et on peut extrapoler la même chose. Il n'y a pas de perte de poids. Par contre, il y a une stabilisation de la corpulence très nette. Les enfants continuent à grandir, mais comme ils ne prennent plus de poids et qu'il y a une amélioration de l'hyperphagie, on voit une amélioration de leur corpulence de la même façon. Il y a les mêmes effets secondaires, notamment sur l'hyperpigmentation et les douleurs abdominales. En termes de sécurité, c'est pareil. On peut extrapoler, vraiment. Il y a la même chose. Par contre, cette perte de poids décrite chez les deux premiers patients qui avaient des variants POMC chez l'adulte, chez l'enfant, je ne l'ai pas observé parce qu'il s'agit d'enfants très probablement dont la corpulence continue à évoluer.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Ce que je voulais dire aussi, c'est qu'ils ont fait une extension des deux premières études qui sont des essais non comparatifs. On voit que ce sont des phases II non comparatives. Ils ont étudié et suivi, sur un an, ce qui se passait après chez ces enfants qui continuaient à être traités, mais ils l'ont réservé uniquement aux répondeurs. Et les non répondeurs, en définitive, c'est moins de la moitié quand même. C'est dommage. Vu les effets indésirables, est-ce qu'on peut avoir des pistes sur la détection de qui profite de cette molécule ? Est-ce que ce n'est pas lié à l'âge ? Est-ce qu'il y a autre chose que l'origine du déficit qui pourrait expliquer la différence d'efficacité ?

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Je pense que le contexte familial et la capacité à mettre en place des choses sur le plan diététique et activité physique sont importants, à mon avis.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Dans le dossier, il y a quand même beaucoup d'hyperphagies. Vous dites qu'ils ont toujours faim. Est-ce qu'ils ont faim ou est-ce que c'est simplement une envie de manger ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** C'est vraiment de l'hyperphagie. L'obésité est une maladie complexe, vous en avez bien conscience. Pour moi, spécialiste de l'obésité chez l'enfant, il y a des enfants qui ont une obésité commune, qui auront des difficultés à se mettre en restriction parce que c'est difficile de tolérer la restriction, mais ils peuvent le faire. Sur ces formes rares d'obésité c'est le signal de contrôle de la fin qui dysfonctionne. Ils n'ont absolument pas de sensation de satiété. Quand on interroge sur le comportement alimentaire, ce sont des enfants qui peuvent voler dans les frigidaires, dans les placards. Ils ont tout le temps faim. C'est vraiment un signal physiologique qui n'existe pas. C'est différent. Ce n'est pas de la volonté. Plus ils sont petits, plus c'est difficile à canaliser. Je pense qu'en grandissant, ils peuvent arriver à se restreindre, à se contrôler, mais cela reste difficile et quelque chose de très fragile.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Vu que c'est une étude non comparative, comme on n'a aucun détail de ce qui leur est proposé par ailleurs en termes de suivi, si cela peut aider, un suivi psychologique ou que sais-je.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Dans les études, ce sont des patients qui continuent à être suivis à l'hôpital, qui ont, dans l'étude d'extension, au moins une visite tous les trois mois pour l'évaluation et ils continuent leur suivi multidisciplinaire avec la diététicienne, la psychologue. Souvent, cela a été mis en place très tôt.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Vous dites qu'il n'y avait pas beaucoup d'événements indésirables. Il y a quand même quatre enfants qui ont développé des nævus.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Effectivement, ils ont des nouveaux nævus, c'est vrai, mais ils ont des examens dermatologiques systématiques. Il n'y a pas de signe d'inquiétude sur ces virus. Un papier est sorti, il n'est pas dans le dossier, sur les premiers patients qui ont été traités, qui sont adultes, sur l'évolution de la pigmentation au bout de plusieurs années de traitement. Il n'y a pas du tout d'événements de malignité qui se seraient développés. On donne des recommandations quand même, en été, la protection solaire, et de ne pas s'exposer au soleil. Il semblerait qu'il y ait des patients qui développent plus cette hyperpigmentation que d'autres du fait de leur phénotype de peau.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Pour situer ce que nous avons comme données, il faut que tout le monde ait entendu que chaque étude est réalisée sur dix enfants et le suivi est fait sur sept. Il y a une autre étude dont ils ne parlent pas du tout, l'étude 011 non randomisée et non contrôlée sur la variation de poids à trois mois, mais ils n'en parlent pas dans le dossier. Je me suis demandé pourquoi. Je n'ai pas grand-chose à dire. J'ai bien compris. Ça a l'air d'être une maladie horrible pour les parents, les enfants et les adultes. Ce qui m'a été donné, c'est qu'il n'y a pas de répercussion sur leur espérance de vie.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Peut-être du fait de l'obésité sévère, en tout cas des comorbidités liées à l'obésité, mais pas il n'y a pas de surrisque. Je dirais qu'il y a des comorbidités qui se développent un peu plus tôt que chez des enfants obèses classiques, mais c'est lié à l'obésité. Chez l'enfant, en tout cas. Chez les adultes, il y a probablement plus d'hypoventilation

alvéolaire de (*inaudible 01 :17 :25*), mais c'est très peu décrit parce qu'il y a quand même des sous-diagnostic majeurs. Il y a une sous-estimation et probablement des adultes obèses ne sont pas diagnostiqués. Il n'y a pas de data là-dessus, malgré la sévérité du tableau.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** En France, l'âge d'inclusion minimale était de neuf ans, contrairement aux États-Unis. Je me suis demandé pourquoi, en France, on n'avait pas souhaité inclure des enfants de moins de neuf ans.

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Initialement, c'était à partir de douze ans dans les essais et depuis janvier 2021, on pouvait inclure à partir de six ans.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** C'est peut-être l'amendement numéro treize qui est passé à neuf ans.

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Il y a eu un autre amendement après, je pense, où c'est passé à six ans.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Je vous remercie.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'ai deux questions. Chez les petits-enfants, ce n'est pas la question qui est posée aujourd'hui, mais vous ne pensez pas à une indication chez les moins six ans, compte tenu de la précocité de l'installation de cette obésité. *A priori*, est-ce qu'il y aurait des alertes de pharmacovigilance ou autres qui rendraient frileux ?

Ma deuxième question, est-ce que vous ne pensez pas, compte tenu du bon résultat et de l'action sur la société, qu'il pourrait y avoir une dérive d'utilisation de ces produits, dans d'autres problèmes d'obésité ?

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Je comprends. Par rapport à votre première question, je suis entièrement d'accord avec vous. À ce jour, il n'y a pas de données d'enfants de moins de six ans qui ont été traitées. En France, on a eu l'autorisation exceptionnelle, cet été, de pouvoir traiter quatre enfants qui ont entre quatre et cinq ans. Nous serons les premiers à traiter ces patients. Dans les patients qu'on va traiter, ce sont des enfants qui ont un trouble du comportement alimentaire majeur. Il y a une « vraie urgence ». Donc oui, je suis d'accord avec vous, il faut pouvoir l'étendre, mais il n'y avait pas de data jusqu'à présent, donc c'est difficile.

Votre autre question par rapport à la pharmacovigilance, il n'y a pas du tout d'impact sur le système cardiovasculaire puisque c'est toujours le risque. Les expériences d'autres médicaments contre l'obésité ont montré qu'il y avait parfois des effets cardiovasculaires. Je pense à la sibutramine où il y avait des augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Il n'y a pas du tout ce genre de signaux avec setmelanotide. Et nous sommes très vigilants sur la dépression, l'impact éventuellement, puisque c'est un médicament central. Au niveau de l'hypothalamus, il n'y a pas du tout de signaux là-dessus.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Il y a eu des idées suicidaires quand même.

**M<sup>me</sup> le Dr DUBERN.-** Il y avait un patient, effectivement.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.-** Il y en a trois.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Excusez-moi, j'en ai retenu surtout un où ils ont arrêté le traitement. Sincèrement, par rapport à d'autres médicaments, les effets sont moins importants. Ce ne sont pas des choses qui ont été mises en lien de façon forte avec setmelanotide. On le surveille de près.

L'autre partie de votre question, excusez-moi ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Le risque de dérive.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- On a quand même demandé que les indications soient validées dans le cadre de RCP national, dans le cadre du centre de référence maladies rares, Prader, qui sont le syndrome Prader-Willi et autres syndromes de trouble du comportement alimentaire. On demande une validation de l'indication dans le cadre de ces RCP. On a essayé justement d'éviter ce genre de dérives.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Bernard.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Merci pour votre présentation. Je suis dermatologue. Ça me pose quelques problèmes sur la présentation des nævus, etc. J'avais d'autres questions avant. Sur les deux types de déficits, cela marche aussi bien sur l'un que sur l'autre ou il y a un différentiel entre les déficits POMC et les déficits en récepteur de leptine.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Sur la perte de poids, c'est un peu moins efficace sur les déficits en récepteur de la leptine. Ça semble plus efficace sur les déficits en POMC sur la perte de poids. Sur l'hyperphagie, c'est un peu moins bien dans le récepteur de la leptine, effectivement, mais cela reste quand même conséquent.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.**- Dans les essais, le premier, 80 % de patients ont montré une réduction de moins 10 % de leur poids à un an, alors qu'il n'y en a que la moitié dans ceux qui ont un déficit LEPR.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- C'est ce qu'il me semblait. La deuxième chose, c'est l'histoire de l'hyperpigmentation et des nævus. C'est 100 % d'hyperpigmentation et 20 % de nævus. Ce sont de tout petits effets, donc cela ne fait pas beaucoup. Avant les nævus qui sont simulés par POMC, ce n'est pas totalement idéal à long terme. Apparemment, vous faites un suivi dans vos centres. Est-ce que ce n'est pas quelque chose à conseiller de manière un peu systématique, parce qu'on a toujours le problème de stimuler les mélanocytes à fabriquer de la mélanine ? C'est un problème.

L'hyperpigmentation, cela me fait évoquer un autre mésusage. Il n'y a pas très longtemps, on a vu un produit, l'afamélanotide, en implant pour combattre la dépigmentation. Est-ce qu'il ne peut pas y avoir un détournement esthétique du produit ? Est-ce que tout cela ne justifie pas que ce produit soit seulement réservé aux centres de référence des troubles du comportement alimentaire, pour éviter (*inaudible 01 :23 :45*) que ce soit, que ce soit l'obésité ou que ce soit les problèmes esthétiques ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Sur la dernière partie de votre question, je suis entièrement d'accord. Je pense qu'il faut que cela reste des maladies rares. Il faut que ce soit indiqué dans des centres de référence, d'où l'idée que l'on demande obligatoirement que l'indication soit validée par

une RCP, une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale pour justement éviter ce genre de dérive.

Concernant la surveillance dermatologique, oui, il faut recommander systématiquement un suivi en dermatologie. Il y a des contre-indications au traitement s'il y a des antécédents familiaux de mélanome, etc. C'est contre-indiqué. Il faut quand même s'assurer qu'il n'y ait pas de ce genre d'indication, bien sûr. Je suis entièrement d'accord avec vous.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Patrick Niaudet.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET, pour la HAS.-** Je vois dans le dossier que les patients présentant une incidence rénale légère, la dose doit être diminuée. Il y a une contre-indication pour une insuffisance rénale modérée ou sévère. Les chiffres de l'insuffisance légère ne sont pas très précis. Je voulais savoir s'il y avait la notion d'une toxicité rénale ou bien c'était un problème de métabolisme avec une élimination rénale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Je n'ai pas vraiment d'information là-dessus. Vous me posez une colle, je ne sais pas. Dans les effets graves, je n'ai pas de notion d'atteinte rénale. Après, je crois que ce sont plutôt les atteintes rénales dans le cadre de l'obésité sévère de l'adulte, puisqu'il y a des atteintes rénales. Je ne saurais pas vous en dire plus.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET, pour la HAS.-** Un autre point, est-ce que cela a été étudié chez les Prader-Willi ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Non, ça n'a pas été étudié chez les Prader-Willi parce que c'est une population particulière sur le plan comportemental. Le laboratoire, pour le moment, ne le souhaite pas, mais cela pourrait être une piste parce qu'il y a des déficits en PCSK1 qui ont été décrits dans les Prader-Willi, pourquoi pas.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Ils ont un essai randomisé dans le syndrome d'Alström. Est-ce que vous pouvez nous dire les différences ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome d'Alström, ce sont des ciliopathies. Ce sont des maladies des cils primaires. Ils ont un substratum assez commun. Ces cils primaires sont exprimés au niveau de l'hypothalamus. On pense qu'il y a du MC4R sur ces cils primaires. C'étaient des bons candidats.

**Une intervenante.-** C'est moins rare ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Un peu moins rare. C'est mieux connu. C'est mieux dépister parce qu'il y a une déficience intellectuelle, d'autres organes sont atteints, une polydactylie, une rétinite pigmentaire et des atteintes rénales aussi, ce qui fait que le diagnostic est fait, je pense, un peu plus facilement. En tout cas, on y pense un peu plus facilement, alors que devant une obésité précoce, ce sont les idées préconçues sur l'obésité. On ne pense pas que cela peut être génétique. En tout cas, dans le Bardet-Biedl, l'effet sur le poids n'est pas très fort de ce que j'ai pu voir. Par contre, il y a un vrai effet sur l'hyperphagie, mais peut-être qu'il faut adapter la dose. C'est assez intéressant quand même.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Michel Clanet.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** J'ai deux questions, l'une ponctuelle, et l'autre un peu moins. La première question, c'est : est-ce que dans ces anomalies génétiques, il y a des enfants qui ont d'autres manifestations neurologiques ? C'est ma première question. La deuxième question, c'est : j'imagine que ces enfants doivent voir des perturbations psychologiques assez particulières et qu'elles sont suivies. Ce que j'aimerais savoir, c'est : est-ce qu'en utilisant ce médicament, certes, on diminue leur hyperphagie, mais est-ce que justement, leur comportement psychologique change, et globalement, la prise en charge de ces enfants dans la famille, tout cela amène à des modifications qui devraient être mises en évidence dans ce type d'études ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.-** Par rapport aux atteintes neurologiques, dans les déficits POMC, récepteur de la leptine PCSK1, l'atteinte neurologique n'est pas classiquement décrite, notamment chez les adultes. Malgré tout, en pédiatrie, nous avons l'impression qu'il y a des petits troubles du neurodéveloppement chez ces patients, avec des troubles des apprentissages, dyslexie, dyspraxie, mais ce n'est pas très bien caractérisé. Il y a quelque chose à faire là-dessus pour mieux les caractériser.

J'ai un patient, par exemple, qui a un déficit POMC, qui a vraiment un trouble de neurodéveloppement majeur. Il a presque six ans, il ne parle pas. Il y a quand même des choses. Il faut creuser. C'est au niveau de l'hypothalamus. Possiblement, il y a des voies physiopathologiques communes, mais ce n'est pas classiquement décrit dans le phénotype, mais en clinique, on l'observe.

Par rapport à votre question sur les autres comportements, c'est une très bonne question. Il n'y a pas trop de data qui ont été publiés, mais on fait passer, dans les essais thérapeutiques, des questionnaires sur le comportement et la qualité de vie. On voit des améliorations sur le comportement de ces jeunes. Il y a un vrai bénéfice là-dessus. C'est au-delà de l'hyperphagie. Il y a un vrai bénéfice. Des familles disent que leurs enfants – les quelques enfants que j'ai dans l'étude – qu'ils arrêtent de penser à manger, donc ils font autre chose. Ils vont jouer. Ils sont mieux, ils sont heureux, ils vont jouer. Ils sont moins préoccupés par ça. Chez les enfants, on va demander, dans les RCP, qu'il y ait des questionnaires systématiquement remplis pour voir l'évolution de ce comportement chez les tout-petits et chez les plus grands. Je suis sûre qu'il y a un effet bénéfique là-dessus.

**M. le P<sup>r</sup> COGNAT, Président.-** Hugues Blondon.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, pour la HAS.-** Bonjour, vous avez partiellement répondu à la question qui était celle de Michel Canet, parce que je suis frappé d'une chose. C'est la difficulté d'évaluer sur les datas de l'étude, le bénéfice clinique. L'obésité altère grandement la qualité de vie, notamment la qualité de vie par le biais des problèmes d'interaction sociale, notamment chez les enfants, je suppose. Là, ces enfants vont certes maigrir, mais comme vous l'avez bien dit, rester obèses et, par ailleurs, vont acquérir des caractères distinctifs qui sont l'hyperpigmentation cutanée, qui peut être aussi une problématique d'interaction sociale avec leur entourage. Je me posais la question de l'évaluation du bénéfice.

Je voulais rebondir également sur le fait qu'il y avait deux dépressions sévères, une idée suicidaire sur dix patients, ce qui montre au moins que chez un sous-groupe de patients, il y a plutôt une aggravation sur le plan psychologique ou psychiatrique qu'une amélioration.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Sur le plan du comportement, c'est sûr que ce sont des enfants qui ont des obésités extrêmement sévères, qui sont stigmatisés et en souffrance. Il ne fait pas oublier que dans ces formes très précoces d'obésité, il y a pu avoir des signalements, par exemple à l'aide sociale à l'enfance en pensant que ces parents gavent leurs enfants. C'est vrai qu'il y a un contexte psychosocial extrêmement complexe. Malgré tout, l'expérience que j'ai pu avoir, on n'a pas vraiment d'options pour traiter ces patients. On connaît le substratum génétique, on sait que c'est lié, mais on ne leur propose que de se mettre en restriction et faire de l'activité physique. Or, c'est particulièrement difficile pour eux. Le fait d'avoir ce médicament même s'il y a cette hyperpigmentation, le fait déjà qu'ils expriment qu'ils aient moins faim, ils sont capables de le dire, sur le plan social, ils sont contents. Dans ce que j'ai pu voir, ça n'aggrave pas la stigmatisation. Au contraire, ça positive les choses parce qu'on propose quelque chose globalement efficace. La prise en charge classique de l'obésité, surtout chez l'enfant, on ne fait pas de chirurgie bariatrique, surtout dans les formes génétiques, ça ne marche pas. On est en échec. Là, on a quelque chose à proposer qui marche. Je ne pense pas qu'il y aura d'augmentation de cette souffrance, au contraire. C'est reconnu comme une maladie génétique. C'est quelque chose de très important parce que quand même, en 2021, l'obésité, beaucoup de gens pensent que ça n'est pas une maladie, que c'est un problème de comportement. Là, on reconnaît le fait que ce soit une maladie qui a besoin d'un traitement spécifique et qu'on les aide au maximum.

Par rapport aux dépressions, c'est plutôt chez l'adulte, à part le patient PCSK1. De ce que j'ai lu, c'est que c'est un patient très, très fragile à la base. Cela nécessite une surveillance, je suis d'accord. De toute façon, dans tous ces médicaments, il faut s'assurer, par une surveillance, le psychologue, le SIAAP, des questionnaires, que tout va bien. Il faut être vigilant, je suis d'accord. Du peu que j'ai pu voir, je n'ai pas l'impression. Les gens sont tellement contents qu'il se passe quelque chose. C'est plutôt positif. On n'a pas assez de données, je suis d'accord avec vous. Il faut être prudent.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.** Merci beaucoup. Il n'y a plus de questions. On va discuter entre nous. Merci de votre rapport et merci de vous déconnecter. Au revoir.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DUBERN.**- Merci. Au revoir, bonne fin de journée.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRE, pour la HAS.**- J'ai oublié de dire que toutes ces données sur les améliorations de score de faim portent sur des enfants de plus de 12 ans avec, de façon paradoxale, un pourcentage plus élevé sur la forme censée moins bien répondre à LEPR. Plus de 70 % des gens s'améliorent sur le score de la faim, contre simplement la moitié chez les déficients du PCSK1 qui ont perdu plus de poids. C'est un peu dissocié, les deux. Ce sont de tout petits chiffres. Cela montre aussi l'instabilité des résultats, leur imprécision et le fait que tout le monde n'en bénéficie pas.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- L'indication, on va peut-être faire deux votes en fonction des indications.

Jean-Claude.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT, pour la HAS.**- Juste pour dire que ce dossier est passionnant parce que si on réfléchit bien, c'est la première thérapie ciblée de l'obésité. Certes, c'est une forme très

rare d'obésité génétique, mais c'est quand même l'obésité. C'est un dossier auquel il faut que l'on prenne certainement une grande attention. Ceci dit, je partage ce qui a été dit, en particulier par Sylvie. Les données cliniques sont actuellement très pauvres. On a deux séries de patients, l'une de dix, l'autre de onze, avec des mutations génétiques différentes. Le critère primaire, qui reste la perte de poids et qui est le plus facilement mesurable, ce critère primaire a été validé par huit patients sur dix dans le premier groupe, mais seulement par cinq sur onze dans le deuxième groupe. Certes, on a un effet démontré sur une hyperphagie, mais ce qui est le plus solide, c'est quand même l'obésité et la perte de poids. Je trouve que ces données sont un petit peu limitées.

On nous a parlé d'études de phase III qui étaient en cours et qui allaient aboutir assez rapidement dans des syndromes un peu différents, mais quand même des syndromes voisins, qui se rapprochent de ceux dont on parle aujourd'hui. Est-ce que ce n'est pas un cadre de SMR conditionnel ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Ces essais randomisés, ils disent que la fin estimée de l'étude est au 30 avril 2021, donc elle est finie.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT, pour la HAS.-** Donc, c'est terminé, mais on n'a pas les données, malheureusement, qui ne sont pas connues. Elles ne sont pas communiquées dans le dossier. Est-ce que ce ne serait pas le cadre d'un SMR conditionnel où on a une forte présomption d'efficacité ? On n'a pas encore de données solides, mais l'espoir, avec un plan de développement, d'avoir ces données solides dans les mois à venir.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On ne l'a pas évoqué au niveau du bureau, ce n'est pas une mauvaise idée.

**M<sup>me</sup> DEGOS, vice-présidente.-** On reste dans le cadre d'une ASMR conditionnelle parce qu'il n'y a pas d'alternative.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Il n'y a pas d'alternative, donc c'est tout à fait possible. Comme tu dis, c'est le premier traitement de l'obésité ciblée. C'est important. En même temps, il ne faut pas se plaindre d'avoir trop peu de résultats parce que dans la mesure où c'est une maladie extrêmement rare, on n'en a pas plus.

**M<sup>me</sup> DEGOS, vice-présidente.-** Il y a des résultats censés confirmer qui vont arriver sans trop tarder.

**M. le P<sup>r</sup> THIERRY, pour la HAS.-** Je voulais juste poser une question. L'épidémie d'obésité aux États-Unis chez l'enfant n'est pas limitée au cas où l'on aurait une identification génotypique. Elle est très large. Ma première question : On est sûr de l'imputabilité sur les mutations génétiques de l'obésité chez l'enfant ? C'est une première question que je pose parce que je me souvenais, il y a eu énormément de travaux sur l'identification des gènes dans l'obésité, mais ils n'avaient jamais été concluants.

La deuxième, c'est l'ensemble du standard de soins, notamment des recommandations nutritionnelles, est-ce que cela a bien été pris en compte dans l'étude et vérifié ? Parce qu'on s'aperçoit de plus en plus que ce n'est pas tellement la quantité de nourriture qui déclenche

l'obésité, mais ce sont plutôt des difficultés métaboliques liées au stockage des graisses. D'ailleurs, les changements des recommandations nutritionnelles aux États-Unis, il y a de plus en plus de pression pour descendre la part de glucides qui reste à 35 % et qui a très certainement été largement, avec autre chose, à l'origine de l'épidémie d'obésité.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Dans le cadre de cette maladie, c'est vraiment une altération de la fonction d'une voie MC4r responsable de l'hyperphagie. Je n'ai pas l'impression que cela soignait autre chose.

**M. le D<sup>r</sup> THIERRY, pour la HAS.-** Le niveau d'épidémie d'obésité chez l'enfant aux États-Unis n'est pas expliqué que par l'hyperphagie et par les gènes. C'est absolument énorme. Il faudrait voir la proportion d'enfants qui ont des IMC du même titre que ceux qui ont ces déficits génétiques. C'est très important en population générale.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** La question est de savoir si on pouvait corrélérer le génotype et le phénotype. Je crois que si parce qu'ils ont quand même des phénotypes extrêmement particuliers et ils commencent extrêmement tôt à être plus obèses plutôt que les obèses de base.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Il y a les deux marqueurs avec la mélanocortine qui est au plancher. Je pense qu'il y a quand même une relation phénotype génotype avec des explications physiologiques intermédiaires, me semble-t-il.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Par contre, l'influence de la diététique associée, je ne peux pas répondre. Je ne sais pas, Sylvie, si tu peux répondre.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** C'est pour cela que j'avais posé la question à l'expert parce qu'il n'y a rien dans le dossier sur tous les autres traitements non médicamenteux. S'il n'y a pas de médicament, je me demandais s'il y avait justement des interventions non médicamenteuses.

**M. le D<sup>r</sup> THIERRY, pour la HAS.-** Si c'est lié à l'hyperphagie, donc à la balance calorique, normalement, on devait avoir éventuellement une baisse de l'IMC plus importante. Si ce sont d'autres métabolismes, est-ce que ce n'est pas simplement un coupe-faim dont le business model serait de l'étendre au maximum d'obèses infantiles aux États-Unis ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Aymeric.

**M. le D<sup>r</sup> BINARD, pour la HAS.-** J'étais un peu perplexe sur le poids, dans la baisse de la surcharge pondérale, du médicament. On pourrait imaginer que parce qu'ils sont inclus dans un protocole, qu'ils sont très encadrés et qu'ils vont voir des diététiciens, cela joue et qu'il y a une perte de poids de 25 ou 10 %. Comme c'est totalement ouvert, le critère score de faim est totalement subjectif. Vous me donnez un traitement innovant, j'ai moins faim. Quelle est l'efficacité réelle du médicament parce qu'ils vont être vus toutes les semaines ou tous les mois avec la diététique ?

**Un intervenant.-** La présence de l'obésité chez les adolescents aux États-Unis est actuellement de 13 %.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Dans cette maladie, ce qui est décrit dans le dossier, c'est vraiment une envie irrésistible de manger, au point d'ouvrir le frigo la nuit. J'ai eu l'impression que c'était vraiment quelque chose d'irrésistible, que cela ne pouvait pas se calmer simplement et s'expliquer par le fait qu'ils étaient inclus dans un protocole. Ce qui m'a frappé, en revanche, c'est que ce n'est pas magique et que cela ne marche pas chez tout le monde. C'est différent. Est-ce qu'est c'est lié à l'âge ? Est-ce que c'est lié à l'efficacité parallèle d'autres choses ? C'est le problème d'un essai en ouvert.

J'ai demandé à revenir au laboratoire, mais l'explication que m'a envoyée, Amélie, est consternante par le laboratoire. Ils ont dit qu'ils ont fait une période double aveugle contre placebo pour arrêter ou poursuivre. C'est écrit noir sur blanc que tout le monde a eu quatre semaines d'arrêt après quatre semaines de traitement et l'aveugle, on a l'impression que ce sont les patients qui ne le savaient pas. Quand on regarde la courbe d'évolution du poids, on n'a pas l'impression qu'il y ait eu une cassure nette liée à l'interruption du traitement. Dans les deux études, c'est discutable, surtout que le nombre d'enfants évalués à chaque visite n'est pas le même.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** C'est vrai que la robustesse est moyenne. L'idée de Jean-Claude est pas mal, je trouve.

Hugues.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, pour la HAS.-** Dans l'obésité, le poids, c'est quand même un *surrogate*. Sur très peu de patients, c'est compliqué, mais il faudrait un suivi pour démontrer une amélioration de la morbi-mortalité à moyen terme.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Dans cette tranche d'âge et dans cette période d'étude, on ne l'aura pas.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, pour la HAS.-** J'entends bien.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Idéalement, oui.

**Un intervenant.-** C'est facile à mesurer.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** Les patients inclus ont entre 12 et 37 ans.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Dieu merci, ce n'est pas encore l'âge de mortalité. Est-ce que c'est possible de proposer une ASMR conditionnelle ?

**M<sup>me</sup> FERARD, pour l'ANSM.-** Je voulais juste compléter. Dans le cadre de la SMR conditionnelle, on attend un programme d'études qui répondra aux incertitudes. Dans l'indication spécifiquement de déficit PSK1 et LEPR, ce sera une étude basket de phase II ouverte non randomisée dont la date estimée de fin est août 2021. Par contre, dans l'autre syndrome, le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome d'Alström, c'est bien l'étude de phase III. Si je comprends bien, ce n'est pas la même indication. L'étude que l'on attend, c'est une étude basket de phase II.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** En même temps, j'interrogeais Pierre qui avait l'air de dire que c'étaient des mécanismes proches quand même. Quand je lui ai posé la question avec cette idée derrière la tête, elle a répondu sur le fait que l'hyperphagie, dans ces syndromes, était proche de ce que l'on observait dans ses déficits.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Vice-présidente.-** Sylvie, tu veux dire que si la phase III est conclusive, tu accepterais les résultats d'une phase II non randomisée dans une population un peu similaire.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** C'est un argument à prendre en compte dans notre décision, je trouve, surtout que cela se termine en avril et l'autre en août. Je me dis que ça nous donne des données en plus. Comme le dossier est très pauvre, puisqu'on a dix enfants d'un côté, dix enfants de l'autre, puis ça devient huit ou sept, c'est une autre façon d'avoir d'autres données. Elles sont sous nos yeux quasiment puisque c'est fini en août et avril. On est en septembre, bientôt octobre. J'ai l'impression qu'on pourrait avoir des éléments supplémentaires pour étayer notre décision.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Dans ce cas-là, on pourrait mettre le conditionnel au même niveau pour les deux indications.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS, Vice-présidente.-** Le conditionnel, c'est forcément du V.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Il faut grader le SMR. Je pense que le SMR me semble important. Je mettrais important conditionnel V.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Est-ce que dans la recommandation, on recommande l'encadrement de la prescription dans les centres de compétences ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Oui.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Sans faire de syndicalisme abusif, est-ce qu'il y a un suivi dermatologique systématique ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Je pense que c'est important.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Le problème de ces produits, c'est qu'il ne se passe rien sur dix patients pendant cinq ans, mais plus on va les accumuler, plus le risque...

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** À ce moment-là, il faut rajouter le suivi psychiatrique parce qu'il y a quand même des idées suicidaires, des dépressions.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Je pense qu'il faut le mettre.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Le SMR conditionnel est conditionné à quelque chose, qu'il y ait une évaluation derrière sur laquelle nous avons un droit de regard pour demander les quelques éléments qui nous apporteraient des réponses.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** On pourrait leur demander les résultats de l'étude numéro 011, qui est manifestement dans la même pathologie, c'est encore une étude de phase II non contrôlée, mais pour laquelle je n'ai pas vu de résultats dans le dossier.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On peut voter comme ça, si vous êtes d'accord. On propose une ASMR importante conditionnelle à V.

**Une intervenante.-** Et l'ISP ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** À ce stade, on ne peut pas.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** En raison du nombre de présents et de leur statut, Messieurs Favory et Lega ne prennent pas part au vote. Nous allons commencer par l'ISP qui est demandé par le laboratoire.

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

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons donc 22 voix pour une absence d'ISP.

Concernant le SMR conditionnel, nous allons commencer par l'assemblée.

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

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons 22 voix pour un SMR important conditionnel.

Concernant l'ASMR, maintenant.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On est tenu aussi de commencer par la demande du laboratoire. Il faut d'abord voter le regroupement. On part au principe qu'on les regroupe suite à la discussion qu'on a eue et on le vote en partant du deux.

**Un intervenant.-** Quelle est la doctrine concernant l'ASMR conditionnelle ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Il est forcément V, mais on doit aussi partir de la demande du laboratoire. Je ne sais pas quel item l'emporte sur l'autre. Par précaution, on va partir de ce que demande le laboratoire et on va dégrader petit à petit.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** La doctrine ne précise pas spécialement que c'est une ASMR V, mais c'est une ASMR conditionnelle.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Il vaut mieux voter en dégradant petit à petit.

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

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons 22 voix pour ASMR de niveau V. C'est une absence d'ISP, un SMR conditionnel important et une ASMR V.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Je dois rejoindre le collège, donc je passe la main à Françoise pour le dernier produit.