



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 2022

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 - Examen — Pré-AMM — Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à IMCIVREE, avec une experte externe, Madame Dubern.

(Béatrice Dubern rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Madame Dubern. Merci de votre présence. Finalement, nous avons rattrapé du retard en faisant disparaître quelques dossiers. Nous allons demander au chef de projet de nous présenter le dossier.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Madame Béatrice Dubern a été sollicitée en qualité d'expert malgré des liens d'intérêt identifiés avec le laboratoire, conformément à l'exception prévue par la charte de l'expertise sanitaire et à titre exceptionnel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons aussi un rapporteur interne, qui est Sylvie Chevret, et une contribution d'association de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité IMCIVREE, de setmélanotide à 10 milligrammes par millilitre en solution injectable. IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Pour information, la demande d'AMM a été déposée le 13 octobre 2021 et il n'y a pas eu d'accès compassionnel préalable pour cette spécialité. Pour information également, la demande initiale du laboratoire incluait le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé d'Alström chez les enfants âgés de 6 ans et plus. Toutefois, le laboratoire a retiré sa demande d'accès précoce pré-AMM dans cette indication en date du 10 juin. Il a également retiré sa demande d'AMM dans cette indication car en effet, l'étude avait inclus très peu de patients atteints de cette pathologie. Il n'y avait que trois patients inclus et les résultats n'étaient pas très en faveur d'une efficacité dans cette indication, donc le laboratoire a préféré retirer cette deuxième indication.

Ce dossier a précédemment été évalué par la commission en droit commun dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée 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.

L'évaluation avait eu lieu le 13 octobre 2021 et vous aviez accordé un service médical rendu important dans l'attente de nouvelles données cliniques par le laboratoire dans un délai maximal d'un an, et une absence d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de l'obésité et le contrôle de la faim.

Vous aviez également octroyé, le 19 janvier 2022, un accès précoce post-AMM à cette spécialité dans cette indication-là.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication pré-citée le 16 juin 2022.

Concernant les données disponibles pour ce dossier, la demande d'accès précoce repose sur l'étude RM-493-023, une étude pivot de phase 3 randomisée avec une phase en double aveugle versus placebo de 14 semaines suivie de deux périodes d'administration du setmélanotide en ouvert, à savoir une période de 38 semaines suivie d'une période de 14 semaines.

Les patients de la cohorte pivot étaient âgés de 12 ans et plus. L'âge moyen des patients était de 21,6 ans. À l'inclusion, le poids moyen des patients était de 117,3 kilogrammes.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients de la cohorte pivot âgés de 12 ans et plus à l'inclusion ayant obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus après 52 semaines de traitement par setmélanotide. On voit que seuls 32,3 % des 31 patients inclus âgés de 12 ans et plus ont obtenu cette réduction du poids corporel de 10 %, en comparaison à un taux historique de 10 %.

Le laboratoire a également mené des analyses sur la période comparative comprenant les 14 premières semaines de l'étude, mais ces analyses étaient uniquement exploratoires et étaient non statistiquement significatives.

Je laisse la parole à Madame Dubern pour la présentation de son rapport. Nous avons également sollicité Madame Chevret pour des aspects méthodologiques sur ce dossier. Il y a une contribution d'association de patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Madame Dubern, vous avez la parole.

Béatrice Dubern.- Pour vous parler de la setmélanotide, je vais déjà commencer par parler de l'indication, qui est le syndrome de Bardet-Biedl. Il s'agit d'une maladie rare, génétique, qui est un peu plus fréquente que les variants balléliques POMC, PCSK1, récepteurs de la leptine, dans lesquels déjà setmélanotide a l'indication.

En tout cas, le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie connue, rare, qui donne une obésité avec d'autres atteintes dans cette pathologie, et notamment une atteinte ophtalmologique, avec une cécité à l'âge adulte, une atteinte rénale, avec un certain nombre de patients qui vont avoir une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte, une déficience intellectuelle et d'autres anomalies endocriniennes. Il y a aussi un risque de développement plus précoce de maladies métaboliques et de diabète de type 2 par rapport à d'autres obésités dans le syndrome de Bardet-Biedl.

En fait, c'est une maladie complexe qui associe plusieurs handicaps. L'obésité en fait partie, et ce sont des enfants, que je suis amenée à voir parfois pour ma part, qui ont une hyperphagie très importante et une obésité sévère qui, lorsqu'elle est difficile à contrôler, va entraîner un surhandicap dans cette maladie qui est déjà associée à un certain nombre de handicaps.

L'intérêt de ce médicament serait d'arriver à contrôler au moins l'hyperphagie et la prise de poids et d'éviter les complications liées à l'obésité qui peuvent aussi avoir un impact sur le

rein, dans la mesure où en plus la pathologie elle-même a un impact sur le rein. Cela pourrait limiter la suratteinte rénale et améliorer sûrement la qualité de vie de ces patients.

C'est ce qui a été vu plus ou moins dans les essais, où il y a une amélioration de la qualité de vie des gens adultes ayant un syndrome de Bardet-Biedl qui, traités par setmélanotide, ont vraiment senti une amélioration grâce au contrôle de leur hyperphagie.

Qu'est-ce que je peux vous dire d'autre ? C'est vrai qu'il n'y a pas beaucoup d'études. Ce sont de petites études qui ont montré cela, mais cela reste une maladie rare. Après, sur le plan physiopathologique, setmélanotide semble être une molécule intéressante, puisque le mécanisme de l'hyperphagie et de l'obésité, dans le syndrome de Bardet-Biedl, est aussi une atteinte de la voie leptine/mélanocortines. En fait, les anomalies génétiques sont responsables d'un défaut d'adressage du récepteur de la leptine au niveau des neurones qui sont impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire, et finalement, ce sont des tableaux proches des variants bialléliques du récepteur de la leptine si on reste schématisé. C'est vrai que setmélanotide, en restituant le signal mélanocortine et le signal de satiété, a un vrai intérêt même au niveau physiopathologique dans cette indication du Bardet-Biedl.

Comme cela a été dit au début, je suis en lien avec le laboratoire. J'ai pu le voir, soit dans les essais, soit dans l'autorisation exceptionnelle d'avoir des enfants de moins de 6 ans traités par setmélanotide dans les autres indications, et c'est vrai qu'il y a quand même un effet net, soit de perte de poids quand les enfants sont très répondeurs, soit de stabilisation du poids, et surtout de contrôle de l'hyperphagie. Pour les familles, en tout cas, c'est quelque chose de non négligeable dans leur quotidien.

Je trouve que c'est quand même quelque chose d'intéressant. Possiblement, cela pourrait améliorer les autres troubles du comportement, même si ce sont des patients qui ne sont pas très agités. Je trouve que ce médicament a sûrement un intérêt dans cette indication pour contrôler l'hyperphagie et du coup éviter les complications métaboliques qui sont déjà plus fréquentes dans le syndrome de Bardet-Biedl, et en partie liées au poids.

Je ne sais pas si vous avez autre chose à me demander.

Michel Clanet, Vice-Président. - Nous allons écouter Sylvie Chevret et nous vous poserons des questions si nous en avons.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - C'est encore un schéma randomisé dont la randomisation ne sert pas vraiment à grand-chose, puisque l'essai a été structuré avec trois périodes.

Il y a une période randomisée avec stratification sur l'âge, notamment les moins ou plus de 12 ans, puisqu'après le laboratoire ne revendique qu'une indication chez les plus de 12 ans, et selon la forme de la maladie. C'était un essai en double aveugle sur une période de 14 semaines suivie de deux périodes en ouvert, l'une de 38 semaines dans laquelle tous les inclus recevaient le traitement avec une escalade de dose, et enfin une troisième période de suivi sur 14 semaines de la dose retenue chez tout le monde.

La justification de cette première période randomisée reposait sur une évaluation à court terme de l'effet du traitement sur la perte de poids et sur la réduction de l'hyperphagie

caractéristique de ces maladies, même s'il semble que la comparaison qui est présentée ne montre pas de différence par rapport au placebo.

En fait, la seule analyse qui est présentée globalement sur l'essai est une analyse regroupée de l'ensemble des malades à 52 semaines, indépendamment du bras alloué initialement par la randomisation. Cela revient à analyser une étude monobras non comparative. On retrouve le niveau de preuve d'un essai non comparatif de phase 2, avec une forte incertitude quand même et un niveau de preuve assez faible.

On vient de souligner que manifestement c'est une maladie qui est multifactorielle et qui pose beaucoup de problèmes, mais ce qui m'a étonnée, c'est que le critère n'est basé que sur la réduction du poids corporel de 10 %. Je n'ai pas vu vraiment de réflexion sur l'impact sur la morbidité de ces malades.

Sur un plan méthodologique, je voulais ajouter le fait qu'il y a une multiplicité d'analyses, que ce soit avec des cut-offs différents, des critères secondaires clés qui ont été modifiés par des amendements en cours des essais. D'ailleurs, seuls trois de ces critères secondaires clés sur les cinq sont hiérarchisés. Il y a 17 critères exploratoires, il y a des populations dites pivotales des 38 premiers patients, puis il y en a 14 supplémentaires qui sont tantôt analysés ensemble ou séparément, et je vous passe les sous-groupes d'analyse qui sont très nombreux eux aussi.

Enfin, la cerise sur le gâteau est qu'il y a quand même beaucoup de déviations protocolaires, même si manifestement elles peuvent s'expliquer en grande partie par le Covid, qui a dû quand même interrompre beaucoup le suivi de ces enfants. Justement, cela a dû occasionner aussi des données manquantes sur la variation de poids à 52 semaines, qui ont conduit à appliquer des méthodes d'imputation multiple qui supposent un mécanisme de données manquantes au hasard, ce qui est possiblement vraisemblable si c'est effectivement lié au Covid, mais il y a très peu de détails sur la quantité de données manquantes concernées.

Je crois que la coupe est un peu pleine, je ne vais pas en ajouter.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bon. Nous avons une association à écouter. C'est une contribution écrite de l'Association Bardet-Biedl Syndrome.

Jean-Pierre Thiercy, membre de la CT.- C'est cela. C'est une association qui réunit 150 adhérents. Je n'ai pas la précision, mais je pense qu'elle n'est pas agréée, même s'il est précisé qu'elle ne reçoit pas de contributions industrielles.

C'est une contribution accès précoce. Elle n'a pas de connaissance de PROM particulier, mais elle souhaite que le PUT-RD permette de mieux documenter cette maladie, et notamment sur la partie obésité et hyperphagie.

Pour l'accès précoce, elle rappelle que la prévalence est très faible mais reste mal connue, que la maladie est mal diagnostiquée. Elle cite la prévalence du syndrome d'Alström, qui est encore plus faible.

Nous avons vu les comorbidités grâce à Madame Dubern, je ne vais pas revenir là-dessus. Évidemment, l'impact pour la malade est important. L'impact sur la famille est considérable, et notamment à cause de l'hyperphagie, puisque les activités sont rythmées par des

compulsions alimentaires. L'obésité va réduire la mobilité et augmenter l'essoufflement et les douleurs articulaires. Il y a une grosse perte de mobilité.

Les patients travaillent peu, évidemment, et ils deviennent mal voyants comme nous l'avons vu. Il y a une répercussion familiale importante mais aussi sur le plan professionnel, organisationnel et du bien-être.

Ils soulignent que pour l'instant, aucun traitement médicamenteux n'est disponible et que les préconisations de mesures hygiénodététiques et d'activités sportives, en réalité, sont peu efficaces et difficilement applicables, notamment parce que les malades restent hyperphagiques avec une obésité massive. Il y a donc une entrave au démarrage d'activité physique, avec des résultats décourageants.

Sur l'expérience avec le médicament, ils rapportent un cas d'une perte de plus de 30 kilogrammes chez un adhérent de l'association qui a participé à la phase 2 qui a quitté son fauteuil roulant et repris plaisir à marcher. Notamment l'hyperphagie s'est arrêtée, ainsi que les nausées et les vomissements liés aux prises alimentaires, avec un impact psychologique important, un retour de l'estime de soi et une diminution des douleurs articulaires.

Il y a une note du Professeur Dollfus, qui est investigateur de la phase 3 et co-auteur des deux communications à paraître sur les effets à long terme du létémelanotide, chez les enfants et adultes avec BSS. Elle confirme l'efficacité après 24 mois d'exposition et la tendance à la perte de poids chez les enfants de 6 à 11 ans. Elle souligne l'importance d'une mise au traitement précoce.

Ils soulignent la pigmentation de la peau, mais qui pour eux n'est pas notée comme négative chez le témoignage du patient de l'association.

Leurs attentes sont vraiment le contrôle de l'hyperphagie et la réduction du poids. Il est noté quelque part d'ailleurs que l'hyperphagie et le poids sont presque vus, en tout cas à un certain stade, comme plus préoccupants que les troubles ophtalmologiques. Voilà à peu près l'essentiel de leur contribution. Dans les risques, ils rapportent que des parents de l'association ont peur de ne pas avoir accès au traitement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai un peu l'expérience de ces enfants. Ils sont vraiment très difficiles à gérer parce qu'outre cette hyperphagie, ils ont souvent un retard mental assez cognitif. Ils ne pensent qu'à une chose, c'est manger. Ils ont les troubles visuels avec la rétinopathie pigmentaire. Ce sont vraiment des enfants qui sont lourdement handicapés dans la vie. Une perte de poids de 10 %, je veux bien, mais je crois que cela ne règle pas vraiment le problème de fond.

Béatrice Dubern.- Puis-je faire un commentaire ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Béatrice Dubern.- Je suis d'accord avec vous. C'est vrai que cela ne va pas régler le problème du poids en perdant 10 %. Je suis entièrement d'accord avec vous. Après, l'impact de la rétinopathie est plutôt dans la deuxième partie de l'enfance et à l'adolescence, ou chez le jeune adulte. Le problème d'obésité est quand même présent très tôt dans la vie. Pour ces parents, arriver à se dire que l'on peut peut-être au moins contrôler l'hyperphagie et éviter l'évolution vers une obésité importante semble important, avec tout ce que vous avez dit par rapport au polyhandicap.

C'est vrai que quand on s'occupe de ces enfants du point de vue de la prise en charge globale et notamment du poids, le fait d'avoir quelque chose qui va aider un peu à contrôler au moins le poids peut aider les familles. C'est vrai que ce ne sont pas obligatoirement des pertes de poids très importantes, mais si l'enfant est moins préoccupé en permanence par l'alimentation, cela lui permet d'être ouvert à d'autres choses dans la limite d'une déficience. C'est aussi pour cela que les familles sont très attachées à ce traitement, je pense.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci beaucoup, Madame Dubern.

Béatrice Dubern.- Avec plaisir.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons vous demander de vous déconnecter.

Béatrice Dubern.- Si je peux juste faire un commentaire par rapport à la méthodologie, je suis entièrement d'accord avec Madame. Je trouve que du point de vue du laboratoire, les essais vont un peu dans tous les sens. Je suis d'accord. C'est un peu compliqué à gérer, mais je pense que pour les patients cela a un vrai intérêt. C'était le seul commentaire que je voulais faire. Je vous remercie, en tout cas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'en profite pour poser deux questions. Si j'ai bien compris, nous n'avons aucune data à long terme au-delà de 52 semaines. Finalement, le problème du traitement de l'obésité, c'est quand même le devenir à moyen et long terme, et pas seulement à court terme. Confirmez-vous qu'il n'y a pas de data disponible au-delà de 52 semaines ?

Béatrice Dubern.- Pour le Bardet-Biedl, non. Après, nous avons des data pour les autres indications sur les variants bialléliques. Ce n'est pas encore publié, mais c'est en cours et la perte de poids se poursuit après plusieurs années. Pour les premiers patients traités qui avaient des déficits POMC, si je ne m'abuse, nous sommes maintenant à 5 ans de traitement et les pertes de poids se poursuivent.

Hugues Blondon, membre de la CT.- D'accord. J'ai une deuxième question. D'après les commentaires que vous avez faits, j'ai eu l'impression que le contrôle de l'hyperphagie était quand même un objectif thérapeutique, même si ce n'était pas celui de l'étude. C'est quelque chose d'important pour les aidants ?

Béatrice Dubern.- Oui. C'est très important. Quand on fait le diagnostic d'un syndrome de Bardet-Biedl, souvent, dans les premiers mois de vie, par exemple quand il y a eu une suspicion en anténatal, puisque c'est maintenant un diagnostic qui peut se faire avant l'âge de 1 an, ou

en tout cas dans la petite enfance, on prévient tout de suite les familles sur le contrôle de l'hyperphagie et sur le contrôle du poids. C'est une préoccupation très importante d'emblée. Certaines familles n'arrivent pas du tout à contrôler cela parce que l'hyperphagie est très intense, donc en effet, c'est une vraie préoccupation avant même la déficience et avant même le problème ophtalmologique, qui apparaît plus tard.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avant que vous ne partiez, Madame Dubern, je crois qu'il y a encore un commentaire sur le PUT.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Bonjour. Excusez-moi, juste un instant, je profite du fait que vous soyez là pour évoquer la collecte des données du PUT. Je sais que l'on vous a interrogée là-dessus par mail. Dans un souci de collecte la plus facile possible et surtout la plus fructueuse possible, nous essayons de centrer les variables d'efficacité. Sur vos conseils, nous avons privilégié le questionnaire de la faim plutôt que le questionnaire de l'hyperphagie, tout en gardant le questionnaire de qualité de vie qui serait intéressant à avoir.

Concernant le bilan biologique, étant donné qu'au niveau du résumé des caractéristiques du produit il n'y a pas de signal alertant de biologie à surveiller, à part la fonction rénale pour les adaptations posologiques, on a finalement enlevé tout le recueil qui était initialement demandé pour simplement notifier ce qui était anormal. Je voulais juste votre confirmation que cela convenait bien par rapport à votre pratique clinique et qu'il n'y avait pas d'examen particulier biologique à conserver ou à flagger dans le PUT, ou du moins qui mériterait d'être collecté. Ce sera fait en pratique, mais c'est pour la collecte de données.

Béatrice Dubern.- C'est vrai qu'il y a une amélioration de tous les marqueurs métaboliques avec le traitement et la perte de poids. Oui, il y a la fonction rénale du fait du Bardet-Biedl. Après, il y a quand même une chose, c'est l'hyperéosinophilie, qui est assez importante. Il y a eu quelques réactions allergiques quand même, pas dans cette étude, mais sur les autres patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela vaudrait peut-être le coup à l'initiation, ou en suivi, après l'exposition au traitement ?

Béatrice Dubern.- Plutôt en suivi, oui. J'ai une dernière question. Quand vous parlez des questionnaires de faim et d'hyperphagie, de quoi s'agit-il ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la faim, il y avait deux types de questionnaires selon l'âge du patient. Il y a l'échelle visuelle de la faim pour les enfants de moins de 11 ans et il y a un questionnaire à quatre questions pour les autres. Il y a le questionnaire d'hyperphagie qui était quand même assez long à compléter, et nous ne voyions pas vraiment la finalité de collecte de ce type de données et ce que l'on pouvait vraiment en ressortir. C'est pour cela que nous avons quand même gardé la qualité de vie, qui nous paraissait importante et qui prend en compte pas mal de domaines intéressants, et le questionnaire de la faim qui est assez facile à renseigner.

Nous savons très bien que la collecte n'est pas forcément évidente en pratique, donc nous préférons dans la mesure du possible nous focaliser sur des choses faciles à collecter pour que l'on puisse au moins en retirer quelque chose.

Béatrice Dubern.- Je comprends. En fait, sur l'hyperphagie nous n'avons pas de questionnaire. Le questionnaire d'hyperphagie a été développé dans le syndrome de Prader-Willi, si c'est le Dykens, et c'est vrai qu'il est un peu long. Il n'y a pas d'autre questionnaire vraiment ciblé sur l'hyperphagie. Le questionnaire de faim est bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il est plus court, mais est-ce qu'il vous paraît suffisant, toujours dans une finalité de collecte de données ? Les questionnaires d'hyperphagie peuvent être réalisés par les soignants, ce n'est pas un souci, mais c'est dans un souci de collecte.

Béatrice Dubern.- Celui-là est plus facile. En plus, il est moins difficile à comprendre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je note pour l'hyperéosinophilie sur les fiches de suivi. Merci beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Madame Dubern.

Béatrice Dubern.- Bonne fin de journée.

(Béatrice Dubern quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- De plus en plus, je ne sais plus où nous en sommes dans ce type de dossier, où nous avons un rapport bénéfice/risque qui nous est donné comme tout à fait favorable, où nous avons un dossier méthodologiquement largement insuffisant, où l'objectif est un objectif certes important, mais intermédiaire, et où il semble que les données que nous avons pour le soutenir sont extrêmement faibles.

J'aimerais bien avoir l'avis de Patrick Niaudet. Finalement, tu as vu ces quelques malades. J'ai compris que le fait de diminuer l'hyperphagie avait probablement un rôle important pour modifier un peu ce comportement et aider les aidants, c'est ce que disait Hugues tout à l'heure, mais en même temps ce sont des données que nous avons sur une durée très courte. C'est vraiment un dossier très limite et très difficile.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Quand l'experte dit que le fait de réduire le poids pourrait améliorer sur le plan des manifestations rénales, je crois que c'est purement hypothétique et je n'y crois pas beaucoup. Ils ont une atteinte rénale qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale. C'est très variable. Dans le syndrome de Bardet-Biedl, il y a une vingtaine de gènes différents qui ont été identifiés, donc il y a une variabilité phénotypique très importante dans ce syndrome.

Il est vrai que la charge pour la famille est quand même très importante et c'est vrai que si on peut réduire un peu le fait que ces enfants ne pensent qu'à se précipiter sur la nourriture, cela peut améliorer la qualité de vie, mais sur le bénéfice réel à long terme, je suis un peu sceptique. Je ne crois pas que le service médical rendu, en l'état actuel du dossier, puisse être qualifié d'important.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un accès précoce, là.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il s'agit de savoir si c'est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. C'est surtout cela la question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres études derrière ? Y a-t-il un registre ? Que savez-vous de tout cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il me semble qu'il y a un registre de Strasbourg, la cohorte COBBALT.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un registre monocentrique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il me semble qu'il y a plein d'études en développement. Le plan de développement du laboratoire est assez détaillé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans d'autres indications.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- L'association cite une étude européenne RHYTHM, avec 29 patients. L'association a contribué avec l'inclusion de 9 patients français.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous en avons discuté hier en Bureau. Nous avons pensé qu'il serait pertinent de le prendre malgré la faiblesse du dossier en regard à la situation de ces patients et en sachant effectivement que cela n'allait résoudre qu'une très petite partie du problème soulevé dans l'accompagnement de ces patients vis-à-vis des aidants et de l'environnement, et peut-être un petit quelque chose pour eux sur le plan de la prise en charge de l'insuffisance rénale et des facteurs de risque. Nous avons donc dit « oui » aux quatre critères. Nous allons voter sur les quatre points.

François Lacoïn, membre de la CT.- J'ai juste une question. Si nous ne le prenons pas, peut-on avoir un accès compassionnel pour ce médicament ?

Michel Clanet, Vice-Président.- D'abord, je me demande si le Collège ne va pas le prendre derrière, puisque c'est un accès précoce. Deuxièmement, non. Puisqu'il y a une demande d'accès précoce, je ne suis pas sûr que ce soit possible.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Quand on refuse, cela stoppe les possibilités d'accès compassionnel.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela bloque l'accès compassionnel.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et s'il n'a pas l'AMM, que se passe-t-il ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sous le contrôle du ministère, s'il n'obtient pas l'AMM, c'est un motif pour suspendre l'accès précoce, il me semble. Je ne sais pas si vous confirmez côté ministère, mais je crois.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est difficile de répondre « oui » au troisième critère.

Michel Clanet, Vice-Président.- On nous a dit et nous avons compris que le troisième critère n'avait pas de valeur de façon isolée et qu'il était directement lié au quatrième.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est vrai que les exercices précédents ont montré que quand la CT bloquait uniquement sur ce troisième critère, c'est-à-dire la question de savoir si la mise en œuvre du traitement pouvait être différée, le Collège le considérait différemment. C'est-à-

dire que si le produit est susceptible d'être innovant et qu'il n'y a pas de traitement approprié, il considère que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- À ce moment-là, il faut supprimer ce critère.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il ne sert à rien.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est ce que je disais hier. Nous ne savons pas, il a été mis en place par décret.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est même la loi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Effectivement, il n'a aucun sens s'il n'a pas de valeur indépendante.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si le Collège s'assoit dessus, c'est gênant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, le Collège nous a fait savoir cela. S'il ne peut pas être considéré comme critère indépendant, il n'a pas de sens. Il est coté avec le quatrième. Nous votons.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons critère par critère. C'est cela ?

Michel Clanet, Vice-Président.- En général, depuis pas mal de temps, on présentait le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée » après le troisième.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Voulez-vous le voter à la toute fin ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Avant voter dans l'ordre indiqué ici.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons donc « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée » en troisième critère, et « la spécialité est susceptible d'être innovante » en quatrième critère.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 15 votants sur ce vote. Nous avons 15 voix pour le critère « la spécialité est destinée à traiter une maladie rare, grave ou invalidante ». Nous avons 15 voix pour l'absence de traitement approprié. Nous avons 10 voix pour « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », 4 voix contre et 1 abstention. Enfin, nous avons 12 voix pour le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », 2 voix contre et 1 abstention. C'est donc un avis favorable pour l'accès précoce pour ce produit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup.