



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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 — Post-AMM — Renouvellement / IMCIVREE — Examen — Réévaluation suite à résultats d'étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à IMCIVREE.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité IMCIVREE, et dans le même temps la demande de renouvellement d'AP2. IMCIVREE, setmélanotide en solution injectable, est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associé à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine, incluant le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique du récepteur de la leptine, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Pour rappel, ce médicament a obtenu son AMM via une procédure centralisée le 16 juillet 2021. Vous l'aviez évalué pour la première fois le 13 octobre 2021. Ce médicament n'est pas inscrit sur les listes à ce jour et vous avez également octroyé un AP2 le 19 janvier 2022.

Pour le dossier de réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP. Concernant le renouvellement de l'AP2, il est fait dans les mêmes conditions que le premier octroi.

Je vous rappelle brièvement les conclusions de l'avis précédent de droit commun, en date du 13 octobre 2021. Vous aviez accordé un SMR important conditionné dans l'attente de nouvelles données, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Concernant la place dans la stratégie, malgré les données limitées issues de deux études non comparatives en ouvert et portant sur un très faible nombre de patients, vous aviez considéré qu'IMCIVREE était un traitement de première intention. Vous aviez également ajouté qu'il fallait faire une surveillance dermatologique liée à l'hyperpigmentation cutanée et à la survenue de naevus et également une surveillance des cas de dépression qui avaient été recensés dans les études.

Vous souhaitiez être destinataire des résultats des études en cours sur ce médicament et vous souhaitiez réévaluer IMCIVREE au regard des résultats de ces études et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximum de 1 an.

Je rappelle brièvement la stratégie thérapeutique. Depuis la dernière évaluation, il n'y a eu aucun médicament disponible à ce jour. Concernant les données présentées par le laboratoire, il s'agissait des études RM-483-012 et RM-493-015 et de l'étude de suivi à long terme de ces deux études précédentes, RM-493-022. Vous voyez dans la colonne de gauche le nombre de patients qui avaient été inclus lors de la primoévaluation le 13 octobre 2021. Pour l'étude RM-012 il y avait 10 patients. Pour l'étude 015, il y avait 11 patients. Lors de cette réévaluation, nous sommes passés à 15 patients dans chaque étude pour chaque indication. Concernant l'étude RM-022, on est passé de 7 patients à 22 inclus.

Les études RM-493-012 et 493-015 avaient la même méthodologie. C'était des études de phase 3 non comparatives en ouvert et multicentriques. Les données présentées aujourd'hui étaient exploratoires. En effet, en octobre 2021, vous aviez analysé les données des cohortes

pivot, qui étaient prises en compte dans l'analyse statistique, et les cohortes totales qui sont présentées aujourd'hui étaient uniquement exploratoires.

Le critère de jugement principal était le même. Il s'agissait de la réduction d'au moins 10 % du poids à 52 semaines. Pour l'étude RM-493-012, sur les 14 patients qui ont été analysés, on voit que 85,7 % des patients ont atteint le critère de jugement principal contre 80 % en 2021. Concernant l'étude 493-015, il y avait 53,3 % des patients qui avaient atteint le critère de jugement principal contre 45,5 % en 2021. Concernant l'étude 493-022, elle était déjà exploratoire en 2021 et elle l'est toujours, mais nous avons les données actualisées entre 24 et 36 mois.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude RM-493-023 dans l'indication du Bardet Bidel. Comme il ne s'agit pas de la même indication, nous avons pris en compte ces données uniquement pour la tolérance.

Vous voyez ici le profil de tolérance, car c'était ce qui vous avait le plus interpellés l'année dernière, avec notamment des idées suicidaires et des cas de dépression. Pour cette réévaluation, les données transmises sont celles que le laboratoire a fournies à l'EMA pour le dossier d'extension d'indication du Bardet Bidel. Vous pouvez voir que seule la moitié des patients avait une obésité d'origine génétique chez les 561 patients inclus pour cette analyse de la tolérance.

Je vous ai remis le tableau avec le programme d'étude pour ce médicament, qui est assez vaste, mais nous n'avons aucune notion du nombre de patients qui sera inclus pour chaque étude.

Nous avons également fait appel à Sylvie Chevret pour la méthodologie de ces études. Je ne sais pas si Sylvie veut dire quelques mots.

Sylvie Chevret, membre de la CT — Par rapport à la dernière fois, il n'y a rien de changé sur le plan de la méthode. C'est la même chose. Je ne sais pas si vous en avez parlé, mais la seule chose nouvelle, ce sont les nouvelles données de qualité de vie qui reposaient sur les études 012 et 015, les fameuses études non comparatives.

On nous a donné des données de scores, l'un qu'ils appellent de qualité de vie, mais en fait qui mesure la sévérité de la dépression, et l'autre qui est une mesure de la qualité de vie spécifique à l'obésité chez les adultes avec cinq domaines : la fonction physique, l'estime de soi, la vie sexuelle, la détresse publique et le travail. Ce qu'ils font de ces scores de qualité de vie, c'est juste de la description sur 7 adultes et 4 enfants, et ce sont des données individuelles hebdomadaires patient par patient avec une moyenne, présentées sur des échantillons de taille 7 et 4, ce qui en limite un peu l'intérêt.

Ils ont donné aussi un rapport de synthèse postaccès précoce du mois d'octobre en rapportant que 900 sujets avaient reçu le médicament et qu'aucun nouveau signal d'intolérance n'avait été rapporté.

Je ne sais pas si on l'avait dit, mais les effets sont moindres chez les déficits LEPR que POMC et cela reste vrai.

Ce qui m'a étonnée, c'est qu'il y a des essais cliniques qui sont dits terminés, mais dont ils ne parlent pas, et il y a quatre essais cliniques qui sont encore en cours, dont ils n'ont pas non plus rapporté les données. Il n'y a rien de fondamentalement différent par rapport à la dernière fois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais peut-être ajouter un petit mot sur le rapport de synthèse vu que vous aviez octroyé un AP2. C'était effectivement un rapport assez succinct. Il n'y avait aucune donnée d'efficacité ni de tolérance particulièrement collectée. Il y avait uniquement 10 patients qui avaient reçu ce traitement en France depuis janvier, 5 adultes et 5 enfants. Les données étaient manquantes pour 3 enfants sur 5.

La seule donnée un peu intéressante était le profil de tolérance, avec des effets indésirables considérés comme inattendus par le laboratoire, avec des troubles de l'alimentation, de l'anxiété, une peur de la maladie, une estime de soi diminuée, des lésions cutanées et des inflammations au site d'administration.

Pierre Cochat, Président.- J'avoue que j'ai tilté un peu sur ces effets inattendus. Je ne sais pas ce qu'en a pensé l'ANSM, si l'ANSM en a été informée. Je ne sais pas si quelqu'un de l'ANSM pourrait nous répondre.

Souad Faid, pour l'ANSM.- Je n'ai pas eu d'information de la part de mes collègues sur ce rapport-là. Je pourrai éventuellement demander, si vous le souhaitez, mais je n'ai pas eu d'information.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je serais intéressé, parce qu'ils sont signalés comme inattendus. Il y en a 6 sur 10 patients, ce qui fait quand même pas mal.

Souad Faid, pour l'ANSM.- Très bien. Je reviens vers vous avec de nouvelles données.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, merci.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai une question sur ces effets inattendus. Est-ce que l'imputabilité est faite ou est-ce que ce sont juste des observations sous traitement qui sont rapportées ?

Pierre Cochat, Président.- Dans le rapport que j'ai, ce n'est pas précisé. Avez-vous plus d'informations ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non. C'est vrai que le rapport de synthèse est extrêmement succinct. C'était écrit tel quel, « des effets indésirables inattendus », listés sans plus de précisions et sans analyse.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose que nous nous prononcions quand même sur le droit commun.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Est-ce qu'à l'arrêt du traitement il y a une reprise de poids ? Y a-t-il une étude là-dessus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les seules études que nous avons, qui étaient également exploratoires et que nous n'avons pas présentées, étaient sur l'impact du médicament sur la qualité de vie et il ne me semble pas qu'il y avait des données sur la reprise de poids.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne répond pas directement à la question de Dominique. Nous l'avons discuté, je ne sais plus si c'était en Bureau ou en CT. Nous en avons discuté et de mémoire il n'y avait pas de données, mais c'est une question extrêmement pertinente.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous avons quand même des pourcentages de sujets qui ont des réductions de poids de plus de 10 % au cours du temps et cela diminue, puisque cela passe de 90 % à 87 % à 3 ans, mais sur de tout petits chiffres.

Pierre Cochat, Président.- La question, c'est après l'arrêt du traitement. C'est tout à fait pertinent.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Est-ce qu'il faut le continuer ? C'est une injection par jour. Est-ce qu'on le continue comme cela ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce que nous avons dit la première fois, à savoir qu'en termes de traitement, c'est quand même lourd. Il y a d'ailleurs beaucoup de personnes qui arrêtent. En plus, on ne l'a pas rappelé, mais il y a des hyperpigmentations cutanées, des nausées, des érythèmes au point d'injection, des céphalées. Il y a des effets indésirables fréquents.

Francis Bonnet, membre de la CT.- 10 % à 52 semaines, cela paraît modeste, comme objectif.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce que nous avons dit la dernière fois, que c'était un effet faible.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce que l'experte avait mentionné. L'effet sur la perte de poids pouvait paraître faible, mais en fait il y avait aussi un effet sur la vie globale. Les patients pouvaient refaire du sport, penser à autre chose que la nourriture, donc l'intérêt de ce médicament était plutôt global et non pas seulement lié au faible pourcentage de perte de poids.

Pierre Cochat, Président.- Nous étions quand même d'accord pour dire que c'était une quantité d'effet qui était limitée, que les effets secondaires étaient bien présents, et que comme le dit Dominique, nous ne savons pas trop ce que cela donnera après l'arrêt, donc cela veut dire que pour l'instant on ne l'arrête pas. Cela pose quand même pas mal de questions. Du coup, je suis vraiment intéressé par l'avis actualisé de l'ANSM sur le rapport bénéfice/risque. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais ajouter deux choses. Dans un journal qui s'appelle Endocrine Society, dont je vais vous donner les références, viennent d'être publiées deux études dans les PCSK1 et LEPR, deux études pivotales single-arm de phase 3. Ils ne signalent pas d'inconvénient. C'est publié dans le ahead of print Journal of the Endocrine Society.

D'autre part, il y a une publication aussi dans le Lancet Diabetes & Endocrinology de décembre 2022, cette fois-ci dans le Bardet Bidel. Sur les 38 patients qui ont été inclus, il y avait 4 patients qui avaient des problèmes. Il y a quand même 23 skin hyperpigmentations sur 38, soit 61 %. Il y avait des érythèmes au niveau du site d'injection pour 48 %. Par contre, il y avait 2 patients qui avaient quatre effets indésirables, blindness, réaction anaphylactique et idées suicidaires. Dans les quatre cas, il n'avait pas été estimé qu'il y avait une relation avec ce traitement. Ce sont deux essais qui viennent d'être publiés, qu'il faut évidemment lire entre les lignes, mais qui apportent quelques éléments quand même parce que c'est publié.

Pierre Cochat, Président. - « Blindness », dans le Bardet Bidel, ce n'est pas très surprenant.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Tout à fait. C'est pour cela que ces quatre effets indésirables étaient considérés comme n'étant pas reliés avec le traitement, soit le service bien entendu, puisque c'est sur 38 patients, mais c'est publié, et dans un bon journal.

Pierre Cochat, Président. - Cela pose le problème de la tolérance, c'est clair.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Absolument. Je suis d'accord. L'idée, c'est que pour l'instant nous n'avons que des signaux d'alerte, mais qu'ils ne sont pas suffisamment convaincants pour dire « stop ».

Pierre Cochat, Président. - C'est vraiment une question de bénéfice/risque, puisque comme on dit en parallèle que le bénéfice n'est pas non plus quantitativement très important et qu'il n'est peut-être pas très durable, voilà.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - J'ai un dernier point, pour avoir lu pas mal de papiers sur l'obésité récemment. Le fait d'avoir perdu 10 % du poids du corps est en soi un véritable gain, en termes de qualité de vie.

Pierre Cochat, Président. - Nous sommes d'accord, surtout que c'est une moyenne, ce qui veut dire qu'il y en a plusieurs qui sont bien au-delà.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - En même temps, je vous rappelle que les estimations que nous avons sont sur des échantillons de 15 malades dans chaque étude. C'est non comparatif, en plus. Je ne me rends pas compte si chez ces grands obèses, certains maigrissent ou pas en faisant autre chose. Je ne sais pas, il y a d'autres choses que des médicaments pour perdre du poids.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Tu as raison, Sylvie, puisque dans la publication du Journal of Endocrine Society, il y a uniquement des courbes staturopondérales individuelles. En fait, on est dans une sommation d'individus, parce que c'est une maladie rare.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - On ne tient pas compte non plus du fait que l'effet ait l'air un peu plus important selon le déficit ? Sur les LEPR, ce n'est même pas un malade sur deux. C'est beaucoup moins net.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous l'avions déjà mentionné l'année dernière, mais plutôt dans la discussion, en disant qu'il semblait y avoir une différence d'effet en fonction des mutations génétiques.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, il y a au moins quatre ou cinq syndromes qui aboutissent à peu près au même tronc commun.

Pierre Cochat, Président.- Quelque part, c'est logique. En tout cas, je propose que nous ne modifiions pas l'avis précédent. Je vous propose de voter sur le maintien ou non de l'avis précédent. Nous pouvons voter en même temps le renouvellement de l'AP2. Je vous propose deux votes en un. Vous votez sur le maintien ou non du droit commun et le renouvellement ou pas de l'AP2.

Un chef de projet, pour la HAS.- Du coup, laissez-vous un SMR important dans l'attente de nouvelles données ? Voulez-vous mettre un délai fixe de réévaluation ?

Pierre Cochat, Président.- Peut-être, mais il ne faut pas être trop exigeant parce que c'est une pathologie rare, donc je pense que nous pouvons remettre un an. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez montré un tableau dans lequel il y a un nombre d'études important. Quels sont les délais ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous le remettre.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est 2023-2024.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà, en sachant qu'en 2023, c'est chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, donc peut-être que cela fera l'objet d'une extension d'indication et donc d'une demande à part plutôt que d'une réévaluation.

Pierre Cochat, Président.- Il y a celle qui se termine en décembre 2024. Dans ce cas, nous pourrions peut-être mettre 18 mois.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela fait début 2025.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela fait deux ans. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Cela fait deux ans, oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- De toute façon, nous serons obligés de renouveler l'AP2 puisque c'est tous les ans.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as raison.

Pierre Cochat, Président.- J'espère que nous aurons des données parce qu'encore une fois, nous avons très peu de données du PUT et comme c'est un AP2, il y aura trois fois rien dans le PUT donc nous n'en tirerons pas grand-chose. Il ne faut pas trop se retrancher sur le

renouvellement de l'AP2 pour les informations complémentaires. Deux ans, cela me paraît être vraiment un maximum, et sous réserve de ce que nous dira l'ANSM entre-temps.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce qu'une analyse intermédiaire est prévue sur l'essai randomisé ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons leur demander d'être destinataires de toute nouvelle donnée sur leurs études et nous verrons en Bureau si nous souhaitons réévaluer le dossier ou pas en fonction de la nature des données qui seront transmises.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Penses-tu qu'il serait réaliste de mettre 18 mois plutôt que 2 ans ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Moins de deux ans, cela me semble compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tout à fait. Deux ans, cela risque d'être juste.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut leur laisser le temps de collecter sur suffisamment de patients, parce que si c'est pour avoir encore un très faible effectif, cela ne nous aidera pas à trancher dans un sens ou dans l'autre.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons mettre 2025.

Pierre Cochat, Président.- Oui, 2025, d'accord. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je suis un tout petit peu gêné par l'ASMR V, dans la mesure où c'est quand même un médicament auquel on accorde un accès précoce, qui a un effet, certes modeste et peut-être pas très robustement démontré, mais dans une maladie rare. Je me demande contre quoi est cette ASMR V. Je serais plutôt tenté de donner une ASMR. Il ne me paraît pas logique de ne pas en donner.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a même pas d'étude contre placebo.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison, il n'y a rien.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est qu'en ouvert sur très peu de patients.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'est pas la première étude où il n'y a pas de comparaison. Nous allons encore en voir d'autres aujourd'hui. Je ne sais pas, surtout dans les maladies rares ou très rares, si cet élément doit être rédhibitoire pour une ASMR. Je n'en suis pas convaincu.

Pierre Cochat, Président.- Je trouve que nous n'avons pas d'élément pour en faire une ASMR IV. Que retiens-tu comme élément en faveur de l'ASMR IV ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a indubitablement un effet sur le poids qui est attesté.

Pierre Cochat, Président.- Ça, c'est le SMR.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Certes. Je pense qu'il y a d'autres traitements. On peut raisonnablement penser que l'ensemble de ces patients ont bénéficié de tous les traitements notamment à visée diététique et psychologique auparavant et que ce traitement arrive en deuxième ligne.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne le sait pas. C'est le problème. Je trouve que les études ont beau être faites sur des petits échantillons, dans une maladie rare, etc., le dossier est super mal fait, en plus. Ce sont des études en ouvert sur de petits échantillons dans une maladie rare, certes, mais nous avons quand même très peu de données sur la façon dont cela a été évalué, sur ce qu'ils ont eu en parallèle. Là encore, dans les déficits LEPR, le pourcentage de patients qui ont eu une diminution de 10 % du poids corporel, à la semaine 50 est de l'ordre de 50 % et pas de 80 %. Les effets à long terme sont donnés sur des échantillons qui diminuent de plus en plus.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ça, c'est un vrai problème, je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On finit avec 8 malades, sans savoir vraiment pourquoi. Était-ce des reculs théoriques ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je suis d'accord sur toutes les faiblesses méthodologiques. C'est aussi la logique qu'il y a à donner un accès précoce à un médicament dont on juge qu'il est finalement très mal évalué et qui ne fait rien.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais c'est pour cela qu'il passe. Dans d'autres situations, si ce n'était pas une maladie rare, à mon avis, il aurait un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec l'argument, j'entends tout à fait ce que tu dis, Hugues, mais nous l'avons fait plusieurs fois.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je sais, mais cela m'interroge.

Pierre Cochat, Président.- C'est la composante du pari de l'accès précoce pour lequel on donne une chance au médicament alors que quand nous analysons le droit commun, on se dit que les données dont on dispose sont assez peu convaincantes, mais on laisse la porte ouverte et c'est pour cela que nous voulons une réévaluation assez rapide. Comme le disait Michel, on va rouler sur l'accès précoce jusqu'à ce qu'on ait un droit commun réévalué.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non seulement on donne un accès précoce, mais on le renouvelle. Là aussi, la logique ne me paraît pas formidable.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais tu as vu nos commentaires sur la quantité d'effet, sur la tolérance. On marche un peu sur des œufs.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'insiste. Vis-à-vis de quoi est l'ASMR V ? Est-ce dans la stratégie ? Est-ce vis-à-vis de rien du tout ? C'est pareil que rien du tout ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est compliqué, quand même.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble que c'est aussi la règle. Quand le SMR est conditionnel, il faut mettre une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- C'est une règle tacite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas une règle écrite noir sur blanc, mais c'était le raisonnement que nous avons déjà eu l'année dernière. Comme le SMR était conditionnel, il était compliqué de valoriser une ASMR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas le comparer à rien, puisque ce n'est pas comparatif. Je ne vois pas ton problème. Il n'y a aucune donnée comparative.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans le papier auquel faisait référence Jean-Christophe à l'instant, ils notent « no weight loss » pour 8 patients sur 17. Franchement, ce n'est pas très convaincant.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour les LEPR, c'est 50% de réponse, pas plus. Là, en plus, on les a tous mélangés.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est la demande du laboratoire.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- En plus, ils disent « initial weight loss with regain » pour 5 patients.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, on pourrait segmenter, stratifier, mais on tombe sur des séries qui sont trop limitées et cela peut être discutable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela contribue aussi au manque d'enthousiasme global.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Penses-tu qu'il serait pertinent de stratifier dans notre réponse ? Nous pourrions. Je pense que rien ne s'oppose à cela, mais je trouve que nous avons vraiment trop peu de patients dans chaque strate.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela ne me dérange pas, mais globalement, je ne vois pas comment nous pourrions monter au-delà d'une ASMR V. C'est tout.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pour continuer sur ce que vous venez de dire, est-ce que la stratification ne pourrait pas dire que pour ceux qui sont déficitaires on met le SMR important et que pour les autres on met un SMR insuffisant ? Comme cela, on le limite aux patients qui en tireraient le plus de bénéfice potentiellement compte tenu de ce que dit Sylvie.

Ma deuxième question est pour le chef de projet. Qui peut prescrire le médicament ? C'est pour faire écho à ce dont nous allons parler cet après-midi avec le WEGOVY. Qui peut prescrire le médicament ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai la liste. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition, génétique médicale ou pédiatrie.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. Ma proposition serait de faire une stratification sur les patients qui sont déficitaires et de dire que c'est insuffisant pour le reste.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais comme nous venons de le dire, Albert, même si je n'y suis pas opposé, je trouve que nous avons vraiment trop peu de patients dans chaque strate pour justifier cette stratification.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Nous avons peut-être trop peu de données ou trop peu de patients mais beaucoup, beaucoup de questions, quand même.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr, mais il me semblait plus logique de garder les questions dans leur globalité, peut-être d'ailleurs en nuancant les différentes populations dans l'avis, je suis d'accord, mais dans l'évaluation que nous faisons, c'est discutable Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble que la question qui nous est posée aujourd'hui est de savoir si au vu de ce qui nous a été proposé comme nouvelles données, nous avons ou non à changer notre évaluation précédente. J'ai l'impression que nous sommes en train de refaire l'évaluation initiale, et il ne me semble pas que ce soit pertinent.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais comme il y a un peu plus de patients, la question d'une stratification peut se reposer, mais pas pour moi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le deuxième point est le problème de la tolérance, qui joue aussi dans le contexte de l'évaluation de l'ASMR. Les effets indésirables que je vois notés, même si ce sont des manifestations cutanées, une perte de l'estime de soi, etc., je ne sais pas si c'est très inattendu dans la mesure où on a dit que cela pouvait entraîner des manifestations dépressives. Je ne sais pas si c'est très pertinent non plus.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Dominique ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je voulais savoir si ces patients étaient éligibles à la chirurgie bariatrique. Est-ce qu'il y a une efficacité ? A-t-on fait une étude là-dessus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble que c'est contre-indiqué. Je vérifie.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas indiqué chez les enfants.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Bien sûr, pour les adultes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ce que nous avait dit l'expert que nous avons auditionné, c'est que le problème de ces enfants est plus un problème de faim que d'obésité. Ils ont faim tout le temps et ils mangent en continu. Dans mon souvenir, la chirurgie n'était pas préconisée parce qu'elle ne résolvait pas le problème qui est quasiment un trouble du comportement alimentaire avec une faim insatiable permanente.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce sont les critères secondaires, et là nous avons encore moins de données parce que chez les enfants de plus de 12 ans, il n'y a que 7 patients dans chaque groupe pour lesquels nous avons une évaluation de la variation du score de faim, qui varie de l'ordre de 27 % à 40 % selon l'étude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour résumer, nous restons sur notre faim.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour confirmer à Madame Tregoures, nous avons écrit dans le besoin médical de l'avis que la chirurgie bariatrique ne résout pas le problème de l'absence de signal de satiété chez les patients et que dans les recommandations de la HAS, la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents avec des troubles sévères et notamment des obésités syndromiques et monogéniques.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Je reviens sur ma proposition que nous votions les deux en même temps, c'est-à-dire le maintien ou non de l'évaluation en droit commun, donc un SMR important et une ASMR V, et le renouvellement ou non de l'AP2.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faudra aussi se prononcer sur l'ISP parce que le laboratoire revendique un ISP.

Pierre Cochat, Président.- L'avait-il revendiqué la première fois ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Si nous disons « maintien », c'est un maintien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà, c'est un maintien de tout, y compris l'ISP.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'était une absence d'ISP.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'était une absence d'ISP.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sophie, peux-tu me rappeler combien de fois ils peuvent renouveler l'AP2 ?

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de limite.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ils peuvent jouer la montre encore longtemps comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Absolument.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a un système de majoration qui s'applique au fil du temps, tous les 180 jours, mais il n'y a pas de limitation de renouvellement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je suis d'accord avec ce que disait Michel, nous n'avons quasiment rien de nouveau par rapport à la dernière fois.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons quelques patients en plus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, quelques patients en plus et quelques score en plus, mais sur 7 malades d'un côté, donc nous avons une quantité d'informations nouvelles qui est très modeste.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous vous êtes exprimés à l'unanimité pour le maintien et le renouvellement.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pierre, par rapport au PUT, vous renouvelez et vous avez exprimé un manque d'information. Dans le PUT initial, en post-AMM, vous n'aviez pas demandé beaucoup de données. Souhaitez-vous, lors de ce renouvellement, que nous renforçons la collecte sur certaines variables d'efficacité et de tolérance ?

Pierre Cochat, Président.- Sur l'efficacité, cela va être la variation du poids avec la mutation.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Il y a l'appétit et la satiété.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le score de faim.

Pierre Cochat, Président.- Oui, le score de faim et la tolérance avec plus de détails sur les effets inattendus. Peut-être qu'il faut les proposer.

Sophie Kelley, pour la HAS.- D'accord, nous ajouterons cela.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.