



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. IMCIVREE - Audition – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à IMCIVREE, que je vais introduire mais je vous laisserai après parce que je dois rejoindre le Collège pour 14 heures 30, donc je partirai un peu avant. Nous allons les faire entrer. Je vais les accueillir et Michel prendra le relais.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Je les fais entrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Christine Poitou rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de RHYTHM PHARMACEUTICALS.

Christine Poitou.- Bonjour, je suis l'experte.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons un peu d'avance, peut-être que le laboratoire ne s'est pas encore connecté.

Pierre Cochat, Président.- Nous nous donnons un petit temps d'attente pour qu'ils nous rejoignent, alors.

(Laure Druetta rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de RHYTHM PHARMACEUTICALS.

Laure Druetta.- Bonjour à tous.

Pierre Cochat, Président.- Nous attendons encore une personne de chez vous. C'est cela ?

Laure Druetta.- Nous attendons encore deux personnes.

(Nicolas Touchot et Yann Mazabraud rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de RHYTHM PHARMACEUTICALS. Nous allons donc recevoir le produit IMCIVREE. Malheureusement, je vous présente mes excuses, mais je vais devoir vous quitter dans quelques minutes. C'est le Professeur Michel Clanet qui va prendre le relais. Le produit va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises de présentation, puis dix minutes précises de discussion avec le CT.

Le chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition du laboratoire RHYTHM PHARMACEUTICALS suite à la demande d'extension d'indication de la spécialité IMCIVREE, setmélanotide, en 10 milligrammes en solution injectable. Pour rappel, ce médicament est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl génétiquement confirmé, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Ce médicament a obtenu son AMM via une procédure centralisée le 22 septembre 2022 et a fait l'objet de l'octroi d'un accès précoce pré-AMM le 7 juillet 2022.

Suite au passage en commission le 15 février, vous aviez octroyé à ce médicament un SMR important, une absence d'ISP et une ASMR IV compte tenu :

- De l'efficacité suggérée de la setmélanotide sur la perte de poids reposant sur la comparaison d'un groupe traité par setmélanotide pendant 52 semaines par rapport à un contrôle historique. Après 52 semaines de traitement par setmélanotide, 32,3 % des 31 patients âgés de 12 ans et plus ont obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus en comparaison à un taux de 10 % d'une cohorte historique ;
- de l'amélioration suggérée de la satiété évaluée en tant que critère de jugement secondaire dans une étude non comparative ;
- de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids et de l'amélioration de la satiété dans cette maladie de morbidité importante ;
- du profil de tolérance de la setmélanotide caractérisé par des événements indésirables les plus fréquents du type troubles d'hyperpigmentation et réactions au site d'injection, les patients traités par IMCIVREE devant faire l'objet d'un suivi régulier ;
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare, grave et invalidante ;

mais malgré :

- l'absence de données cliniques suggérant une efficacité sur les atteintes d'organes de cette maladie multisystémique ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans cette maladie.

Suite au rappel des conclusions de la commission, je laisse la parole au laboratoire.

(Pierre Cochat quitte la séance. La présidence est assurée par Michel Clanet.)

Michel Clanet, Vice-Président. - Vous avez donc la parole pour un quart d'heure.

Nicolas Touchon. - Merci, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Le contexte de cette audition a déjà été rappelé. J'ajouterai simplement que nous sollicitons une ASMR III dans l'indication du syndrome de Bardet-Biedl. Le laboratoire RHYTHM PHARMACEUTICALS est représenté aujourd'hui par Laure Druetta, Directrice générale adjointe France, Yann Mazabraud, Président de la région internationale, et moi-même, responsable des accès aux pays. Je vais passer la parole au Professeur Christine Poitou, qui va partager son expertise et son expérience clinique avec IMCIVREE.

Christine Poitou. - Bonjour à tous. Je me présente, je suis PU-PH dans le centre spécialisé de l'obésité à la Pitié Salpêtrière et responsable du centre de référence maladies rares des obésités de cause rare avec troubles du comportement alimentaire (PRADOR). Je suis impliquée dans plusieurs PNDS, des essais thérapeutiques, et je suis également en lien avec des associations de patients dans ce domaine des obésités rares et en particulier le syndrome

de Bardet-Biedl. J'anime également des RCP nationales mensuelles pour discuter les dossiers sur le plan diagnostique et thérapeutique.

Pour commencer, je voudrais vous montrer comment le syndrome de Bardet-Biedl est une situation médicale complexe de multihandicap. Il associe des symptômes cliniques invalidants, que je ne détaillerai pas ici mais qui sont détaillés sur votre droite. Ce qui nous intéresse plus particulièrement aujourd'hui et ce qui constitue vraiment ma pratique clinique quotidienne, ce sont les symptômes en lien avec une altération de la voie de l'hypothalamus, la voie des mélanocortines, la voie MC4R.

Cela se traduit en pratique clinique par une hyperphagie sévère. Il faut bien comprendre que c'est un défaut primaire, biologique, d'altération des signaux pathologiques, avec une faim constante, une diminution de la satiété, et cela entraîne une augmentation des apports énergétiques qui sont complètement déconnectés des besoins des patients.

Cliniquement, cela veut dire que les gens ont faim tout le temps. Mes patients me disent qu'ils se lèvent la nuit pour manger. Le jeûne nocturne est impossible. Ils ne peuvent pas rester plus d'une ou deux heures sans manger. À ces signaux altérés hypothalamiques s'ajoute une impulsivité alimentaire, voire des troubles du comportement alimentaire qui s'aggravent au fil du temps, de type hyperphagie boulimique avec perte de contrôle. C'est vraiment souvent renforcé par des émotions altérées, émotions qui sont régulées, toujours, par l'hypothalamus puisqu'il régule lui-même le contrôle émotionnel.

Le fardeau de cette maladie avec toutes les atteintes, pour laquelle aucun traitement ne marche sur ces symptômes en particulier les troubles du comportement alimentaire, est majeur et a vraiment pour conséquence d'aggraver les troubles du comportement alimentaire, d'apporter des symptômes psychologiques, des troubles de l'estime de soi, de l'anxiété, qui aggravent un peu plus la situation du comportement alimentaire, avec donc un retentissement majeur sur la vie quotidienne dans tous les domaines : l'école, le travail pour les plus âgés et la vie sociale, et la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Quand on pose la question aux patients et à l'entourage, ce qui les gêne le plus, c'est vraiment l'hyperphagie, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité, qui sont souvent source de conflits intrafamiliaux et de stigmatisations, puisque cela arrive précocement dans la vie.

Ces troubles du comportement alimentaire sont associés au développement d'une obésité précoce, dès l'âge de 2 ans, qui s'aggrave vraiment au cours du temps. Chez les adultes, nous avons une prévalence de plus de 90 % d'obésité avec des obésités très sévères, souvent de grade III, avec un IMC supérieur à 40. Vous imaginez aisément les conséquences en termes de morbidités associées (insulinorésistance, diabète, apnée du sommeil, hypertension artérielle) qui aggravent le pronostic et le pronostic rénal, j'insiste beaucoup là-dessus. Évidemment, il y a une ciliopathie primaire, mais c'est aussi aggravé par l'obésité, avec un handicap multiple.

Pour nous, il est vraiment impératif de casser ce cercle vicieux. Il faut améliorer le fonctionnement de cette voie de régulation. C'est une pathologie d'organe, de l'hypothalamus, qu'il faut cibler par un traitement ciblé.

Nous passons au schéma de l'étude en phase 3. Il y a trois phases :

- une première phase randomisée contre placebo de 14 semaines qui permet de voir l'effet rapide et spécifique de la setmélanotide, et je précise que le mode de vie n'est pas changé pendant cette étude, ce qui permet vraiment de voir l'effet spécifique de la molécule ;
- une phase en ouvert avec pour tous les patients un traitement pendant 52 semaines au final ;
- une extension à plus long terme, jusqu'à 36 mois.

Nous allons voir des analyses post hoc ciblées sur le groupe BBS, donc avec la demande d'AMM, et des analyses séparées enfants-adultes également puisque chez l'enfant et les adolescents on utilise le Z-score d'IMC. Cela permet de mieux évaluer l'impact de la molécule par rapport à l'évolution naturelle du poids, qui est plutôt l'augmentation au cours de l'enfance et de l'adolescence.

Sur la diapositive suivante, je fais un petit point méthodologique. Pour l'étude statistique, les résultats ont été comparés au registre CRIBBS, dans lequel l'évolution naturelle de la maladie, donc du poids, a été étudiée. Ce registre montre que seulement 6,4 % des personnes BBS ont une perte de poids de plus de 10 % alors qu'elles sont suivies de façon optimisée dans des centres experts. L'hypothèse choisie a été de montrer une efficacité lorsque plus de 10 % des patients atteignent 10 % de perte de poids. Ces 10 % de perte de poids sont la limite supérieure de ce que recommandent les autorités comme l'EMA ou la FDA.

Voyons maintenant les résultats sur le groupe BBS, à droite de votre écran. Si on prend le critère principal dans l'ensemble de la cohorte, 35,7 % des patients atteignent une perte de poids supérieure à 10 %. Ensuite, si on sépare les groupes adultes et enfants, on voit que 1 adulte sur 2 atteint cet objectif et que la grande majorité des enfants atteignent aussi l'objectif en termes de critère de Z-score.

D'un point de vue clinique, obtenir une perte de poids de 10 % chez les adultes ou de plus de 0,2 de Z-score, voire 0,3 point comme nous le voyons là, améliore de façon importante voire parfois de façon majeure les comorbidités, en particulier le diabète, mais également la qualité de vie. Je le disais, c'est ce cercle vertueux que l'on instaure chez les patients.

Cette perte de poids est rapide, et ce dès les 14 premières semaines. On voit bien la différence chez les adultes et les enfants entre la molécule et le placebo. Chez les enfants, à droite de votre écran, notez que l'évolution naturelle sous placebo montre une prise de poids relativement importante, de presque 2 %, alors que c'est vraiment un suivi relativement court de 14 semaines, ce qui montre bien quand même la gravité, l'évolutivité du poids dans cette maladie grave.

Nous allons maintenant regarder les effets sur le score de faim. Sur le graphique de gauche, on voit que les effets sont rapides. Ils remontent dans la zone grisée quand la dose est diminuée avec la réescalade de dose, et on voit aussi que l'effet est durable sur le long terme.

Le score de faim diminue très fortement. C'est ce qu'on voit sur la droite. Cela se traduit vraiment au niveau clinique par une amélioration de la qualité de vie.

C'est vraiment ce qu'ils me disent en pratique clinique. Ce sont des patients qui me disent qu'ils peuvent maintenant jeûner la nuit, un jeûne nocturne physiologique qu'ils ne pouvaient pas respecter avant, et attendre un repas sans détresse psychologique, avec l'amélioration des conflits intrafamiliaux autour de la nourriture et un entourage qui n'est plus obligé d'être en vigilance constante par rapport à la nourriture, à l'encadrement alimentaire. Bref, ils me disent vraiment que tout s'apaise, et vous voyez aussi une amélioration sur les scores de qualité de vie en bas à droite.

Sur la diapositive suivante, ce sont les résultats sur le long terme. Ils sont prometteurs, même si c'est un petit nombre de sujets. Nous voyons ici les pertes de poids et les Z-scores chez les enfants, et le nombre de patients répondeurs à 24 et 36 mois. Pour moi, c'est aussi vraiment corroboré en pratique clinique puisque j'ai quelques patients qui sont traités depuis presque 3 ans et ils continuent à bénéficier de ce traitement avec un cercle vertueux qui s'installe, la reprise de confiance en soi, la possibilité de mieux bouger, l'amélioration de l'équilibre psychique, la confiance en l'avenir, etc.

Parallèlement à ces résultats cliniques que je considère vraiment très importants, nous avons un profil de tolérance qui est satisfaisant, une balance bénéfice/risque que je juge pour ma part très favorable. L'étude pivot montre que les événements indésirables interviennent au début mais sont légers et transitoires, les plus fréquents étant l'hyperpigmentation, les réactions au site d'injection et les troubles digestifs. Il y a eu un seul événement indésirable grave pour un patient qui était sous placebo.

Ensuite, ce profil de tolérance a été confirmé par l'étude d'extension et quand on regarde plus de 650 patients exposés au setmélanotide, on n'a pas d'effet indésirable grave. Ce sont les mêmes effets indésirables que ceux que je viens de citer, avec aussi des érections prolongées mais pour lesquelles je n'ai pas eu d'observation clinique.

En tout cas, ce sont des effets indésirables réversibles en cas d'arrêt qui s'amenuisent au cours du temps. C'est ce que j'ai aussi constaté notamment pour les symptômes digestifs et les réactions au point d'injection. C'est vrai que le sachant, on informe les patients, on fait de l'éducation thérapeutique par rapport à ce type de symptômes qui s'amenuisent au fil du temps, ce qui permet de passer ce cap un peu difficile des premières semaines.

Pour conclure avec l'expertise clinique que j'apporte je voudrais vraiment vous dire que cette maladie que je connais bien, qui est une maladie rare, est vraiment à différencier des formes communes d'obésité que je connais bien aussi, puisque je suis médecin dans le centre spécialisé de l'obésité. Là, il y a un handicap majeur qui est vraiment sous-tendu par une anomalie hypothalamique, une anomalie d'organe entraînant des troubles du comportement alimentaire aggravés par l'obésité.

Notre impératif est vraiment de trouver des moyens pour réduire ces troubles du comportement alimentaire, d'améliorer le poids, d'améliorer et de prévenir les comorbidités et la mortalité, et j'ai parlé de l'insuffisance rénale mais ce sont aussi tous les autres aspects notamment psychosociaux, la qualité de vie, y compris de l'entourage.

À ce jour, nous n'avons pas de traitement efficace. La chirurgie bariatrique, que je connais bien aussi pour en faire beaucoup depuis une vingtaine d'années chez les adultes en obésité commune, n'est pas efficace ou alors très transitoirement efficace. Elle ne cible pas la pathologie d'organe de l'hypothalamus, elle n'agit pas sur les troubles du comportement alimentaire. On a des reprises de poids et parfois elle peut aussi être délétère sur le plan des effets indésirables.

De mon point de vue, IMCIVREE a donc vraiment une place majeure dans le traitement de ces formes rares. Elle a transformé et j'espère transformera encore la vie des patients que je suis et que nous allons suivre à court terme, j'en suis persuadée, et je pense sincèrement vraiment à plus long terme. C'est donc une avancée majeure pour le soin dans cette pathologie rare.

Je vous remercie et je suis à votre disposition pour répondre à vos questions.

Nicolas Touchot.- Merci, Professeur Poitou, d'avoir partagé votre expérience clinique avec les membres de la commission. Le témoignage du professeur Poitou montre qu'IMCIVREE répond au besoin médical identifié et non couvert dans l'indication et confirme sans ambiguïté le bénéfice et la sécurité clinique du traitement. Nous sollicitons donc une ASMR III car IMCIVREE apporte une amélioration claire et importante de la prise en charge de cette condition grave, rare et invalidante et permet à certains patients de retrouver une vie proche de la normale comme l'a montré le Professeur Poitou.

Je remercie les membres de la commission de leur attention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. Effectivement, nous avons pris en considération, quand nous avons évalué IMCIVREE dans cette indication, le fait qu'il apportait des éléments. Après, nous nous sommes posé des questions sur l'intensité de l'effet et sur l'absence d'effet sur les autres symptômes de la maladie. Ce sera ma première question. Attendez-vous éventuellement que ce médicament puisse améliorer les autres manifestations, la dystrophie rétinienne, l'insuffisance rénale ou autres ?

Christine Poitou.- Pour l'insuffisance rénale, j'ai partiellement répondu. J'ai beaucoup insisté là-dessus, mais je reste persuadée que l'insuffisance rénale peut être vraiment aggravée par l'obésité. Évidemment, il y a une ciliopathie avec une tubulopathie qui ne va pas être améliorée par le traitement hypothalamique. En revanche, on peut vraiment favoriser la prévention de l'aggravation de l'insuffisance rénale en modifiant le risque d'obésité et d'obésité sévère. C'est une première chose importante.

Ensuite, sur la dystrophie rétinienne, non, évidemment nous n'aurons pas d'amélioration de la vision. Par contre, ce que je vois en pratique clinique, c'est que ce multihandicap, ce sont des atteintes synergiques sur le retentissement psychosocial et l'altération de la qualité de vie des patients. Si on améliore leur obésité et leurs troubles du comportement alimentaire, on va forcément améliorer aussi leur condition générale.

Surtout, pour moi, le syndrome de Bardet-Biedl est en quelque sorte une pathologie de l'organe hypothalamique. On le sait sur le comportement alimentaire, les études le montrent. On le sait sur le poids, les études le montrent. Nous n'avons pas encore d'étude sur la régulation émotionnelle et sur les risques plus psychiques, mais on sait que l'hypothalamus

est un régulateur de tous ces signaux de régulation et je suis persuadée que si on arrive à améliorer ce fonctionnement hypothalamique, ce fonctionnement central, on améliorera également les symptômes des troubles neurodéveloppementaux surtout si on les traite précocement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons une question de Jean-Claude Daubert.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'évaluation différenciée des deux indications AMM. Vous êtes venus en audition il y a quinze jours à peine pour la première indication, qui était les obésités liées à des mutations sur POMC et LEPR. Vous nous avez apporté des éléments complémentaires qui nous ont convaincus, puisque nous avons levé la conditionnalité et nous avons accordé dans cette indication une ASMR IV.

Aujourd'hui, dans le Bardet-Biedl, qui est un syndrome beaucoup plus complexe, et nous n'allons pas reprendre la discussion que nous venons d'avoir à l'instant, vous nous demandez une ASMR III. Il faudrait pour cela que le niveau de validation dans le Bardet-Biedl soit supérieur à celui que vous nous avez apporté dans les autres indications. Quels sont les éléments qui permettent de différencier, en termes de valeur de données, ces deux indications ?

Nicolas Touchot.- Je vais prendre la question. Je pense que l'une des incertitudes qui existaient dans l'indication précédente tenait au schéma de développement clinique, puisque nous avons des études simple bras avec un nombre de patients relativement faible, et nous avons effectivement ajouté, lors de la réévaluation, les cohortes additionnelles et des données à long terme.

Là, nous avons un développement clinique qui comprend une période randomisée contre placebo. Comme l'a indiqué le Professeur Poitou, cette période randomisée contre le placebo apporte des éléments importants sur l'efficacité du produit, aussi bien sur le score de faim que sur la perte de poids qui est déjà vue de manière très précoce dans l'étude. Il y a également un nombre de patients plus important dans l'étude et nous pensons que l'évidence clinique est plus forte de par l'indication, puisque nous avons plus de patients potentiels à inclure dans les études cliniques que dans l'indication précédente.

Le deuxième point est que sur cette indication, comme l'a expliqué le Professeur Poitou, nous avons une cohorte historique extrêmement bien définie qui a été analysée, chose qui n'était pas présente dans l'indication précédente. Nous avons pu, sur l'indication du syndrome de Bardet-Biedl, faire une comparaison qui donne des données statistiques, puisque nous avons une p-value par rapport à une hypothèse nulle définie sur cette cohorte historique, qui renforce la solidité des données qui ont été produites.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour. Dans l'étude d'enregistrement, nous avons un taux de réponse d'environ un tiers des patients sur des critères qui sont relativement exigeants, puisque c'est 10 % de perte de poids du corps ou les Z-scores. Je voulais connaître votre opinion sur la pratique clinique habituelle. Probablement que les critères de réponse utilisés en clinique sont moins exigeants. Je voulais savoir un peu quels étaient pour vous les

critères de non-efficacité pour lesquels vous arrêtez le traitement pour futilité, en pratique clinique.

Christine Poitou.- En pratique clinique, je me base sur deux choses. C'est certes le poids, mais surtout l'évolution de la courbe de poids et d'IMC. C'est vraiment une pathologie où l'obésité s'aggrave, donc si déjà on arrive à inverser la tendance et à au moins stabiliser le poids voire en perdre, pour nous, il y a déjà une efficacité. Là encore, je parle vraiment de formes rares, graves, invalidantes. Ce n'est pas le cas dans les obésités les plus connues.

Le deuxième critère pour nous est vraiment l'amélioration du comportement alimentaire. C'est un critère absolument majeur et c'est cela qui détermine la détérioration de la qualité de vie et les risques psychiques qui existent chez ces patients.

Ce sont ces deux critères. Quand on améliore le comportement alimentaire, il faut assez souvent quand même du temps pour que le poids s'améliore. Là, nous voulons que le poids s'améliore très tôt, donc nous sommes quand même dans une efficacité très importante.

J'espère avoir répondu à votre question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. S'il n'y a pas d'autre question, nous allons vous remercier de votre présentation. Nous allons de nouveau réfléchir et délibérer sur votre demande. Merci beaucoup et bon après-midi.

(Laure Druetta, Nicolas Touchot, Yann Mazabraud et Christine Poitou quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues, veux-tu commenter ? Tu n'as pas baissé la main.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai oublié de baisser la main, ceci dit je veux bien faire un commentaire. Personnellement, je suis assez sensible à l'aspect comportemental sur lequel ils avaient déjà insisté, au-delà du poids, qui apparemment améliore un handicap absolument majeur pour les personnes et pour l'entourage.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Chez les enfants, c'est quelque chose de terrible. J'en ai suivi plusieurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai un élément de réflexion. Je me dis que finalement, si dans une vision théorique on avait des molécules qui devaient être évaluées, à quelle molécule donnerait-on une ASMR III et à quelle molécule donnerait-on une ASMR II ? Et ce que finalement, une ASMR III ne correspondrait-elle pas à une quantité d'effet plus importante encore, et une ASMR II à une molécule qui serait parfaite et qui guérirait quasiment tout le monde de ses troubles ? C'est la raison pour laquelle j'avais attribué un niveau IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- En réfléchissant analogiquement, je me disais que nous avons donné ce matin une ASMR III à un autre produit dans lequel je ne sais pas si nous n'avons pas une intensité d'effet un peu équivalente, eu égard à la pathologie. Je ne sais pas. C'est une question que le Bureau a discutée hier. Le chef de projet voulait prendre la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons déjà fait un comparatif lorsque nous avons eu l'autre audition, et c'est vrai que la quantité d'effet est nettement plus faible dans l'indication du Bardet-Biedl, avec uniquement 32,3 % des patients qui atteignent le critère de jugement principal contre 85,7 % pour les patients avec une mutation POMC et 53,3 % chez les patients LEPR.

Malgré tout, il y a une différence de quantité d'effet assez importante donc je ne sais pas si nous pouvons vraiment revaloriser ce dossier et passer à une ASMR III alors qu'il y a une quantité d'effet assez limitée par rapport à l'autre dossier, que nous avons aligné puisque nous l'avons passé à une ASMR IV comme le Bardet-Biedl. Cela avait été une balance.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a une totale incertitude sur l'effet sur les autres symptômes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, Jean-Claude avait souligné cette question qui me paraissait effectivement très pertinente. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si je ne m'abuse, ils ont quand même apporté quelque chose que je n'avais pas en tête, c'est-à-dire une durée dans le temps. Apparemment, le traitement est efficace sur trois ans. Évidemment, nous n'avons pas plus de recul.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Attention, parce qu'il y a un biais d'attrition puisque tout le monde n'est pas suivi aussi longtemps. Les effets se réduisent au cours du temps, mon cher Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci, Sylvie, de me le faire remarquer.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est sur 30 % des patients.

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

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Chez les adultes, le pourcentage de perte de 10 % est ce qu'il est, mais il me semble avoir entendu le chiffre de 80 % ou 83 % chez les enfants.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'était pas sur le même critère. Elle l'a présenté sur la même donnée, mais c'était sur le Z-score. Ce n'était pas sur la perte de poids de plus de 10 %. Sur le critère de jugement principal, c'est différent.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sylvie, peux-tu nous dire si c'est moins bon ou mieux par rapport à une perte de poids de 10 % ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout la même chose, puisque le Z-score, c'est en référence aux mensurations d'un enfant normal de même âge. Ce n'est pas le même critère de jugement. Je pense qu'on ne peut pas dire si l'effet est plus grand ou plus petit chez les enfants parce que ce n'est pas la même échelle. Je ne peux pas le comparer de façon absolue. Je ne sais pas. Ce qu'on peut remarquer, c'est que les enfants sont peu nombreux

dans cette étude, il me semble. Je ne sais pas si le chef de projet veut nous rappeler les effectifs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble que pour les adultes il y avait 15 patients, et pour les enfants 14 patients inclus en tout.

Michel Clanet, Vice-Président.- Après, il y a effectivement le sujet de la réduction de ces anomalies du comportement alimentaire même si cela n'a pas un impact immédiat et obligatoire sur 10 % de réduction du poids. C'est effectivement un sujet, mais nous l'avions déjà identifié. D'ailleurs, l'experte qui était venue pour le Bardet-Biedl nous en avait parlé et nous l'avait dit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais l'impression que la problématique principale, comme cela a été dit il y a quelques instants, était l'absence de mesure d'effet sur un critère autre que la perte de poids et le contrôle de la faim, qui en plus était un critère secondaire sans contrôle du risque alpha, autant que je m'en souviene.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick, concernant le commentaire sur l'insuffisance rénale ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai que les obèses ont plus de comorbidités, mais ce n'est pas ce qui va changer le problème de l'insuffisance rénale à long terme de façon majeure. Peut-être que ceux qui doivent évoluer vers l'insuffisance rénale évolueront un peu plus rapidement, mais cela n'aura aucun effet sur la prévention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci à tous. Il y a aussi un sujet à revoir sur le libellé de la stratégie thérapeutique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, dans la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons mis la phrase suivante :

« Le traitement par IMCIVREE doit être instauré uniquement si les patients peuvent bénéficier en parallèle d'une prise en charge globale de leur pathologie, avec notamment une prise en charge diététique avec un régime adapté et la mise en place d'activité physique. Selon avis d'expert, il n'est pas forcément recommandé d'instaurer un traitement par IMCIVREE dès le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl. La première étape de la prise en charge comprend l'instauration d'un traitement adapté et la mise en place d'activité physique ».

Le laboratoire ne l'a pas mentionné pendant l'audition, mais il souhaitait ajouter « *néanmoins, en cas d'hyperphagie et/ou d'obésité du patient, il convient de mettre en place un traitement par IMCIVREE sans attendre l'absence ou l'insuffisante réponse aux mesures hygiénodiététiques* ».

Michel Clanet, Vice-Président.- Faut-il que nous votions là-dessus ? Personnellement, il ne me semble pas qu'il faille changer quoi que ce soit à ce que nous avons dit. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je suis bien d'accord, Michel. Je ne vois pas pourquoi on ne pourrait pas donner la chance à des prises en charge hygiénodiététiques avant d'instaurer un traitement qui n'est pas une urgence thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne, vous aviez peut-être discuté de cela.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. Nous avons été sensibles à l'effet du médicament sur la faim et aux avis d'experts qui disaient que les règles hygiénodététiques n'avaient pas d'effet sur la faim. Nous avons discuté de reprendre la formulation du laboratoire en mettant que néanmoins le traitement s'inscrivait dans une prise en charge plus globale, mais pas forcément en mettant obligatoirement un échec de prise en charge diététique avant le traitement. C'était une préconisation faible. Je parle sous le contrôle du chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela ne nécessitait pas forcément un changement dans le vote. C'était juste une formulation différente.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est du wording.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà, c'est du wording parce que nous avons quand même mis que c'était un traitement de première intention. C'était juste du wording. D'ailleurs, ils revenaient juste sur la notion d'ASMR.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a donc une petite modification éventuelle de wording que vous avez faite, nous ne votons donc pas là-dessus. Nous votons uniquement sur le maintien ou le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 15 voix pour le maintien de l'avis, 4 voix contre le maintien et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc le maintien de l'avis et le maintien de l'ASMR IV.

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