



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 2023

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 10 mg/ml, solution injectable (CT AP-231) PHARMA BLUE - Examen Pré-AMM - Première demande

M. Le Pr COCHAT, Président.- On repasse à IMCIVREE, qu'on avait décalé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On peut faire rentrer l'expert externe, Jean-Claude Carel.

(Jean-Claude Carel rejoint la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, désolé pour le retard. Nous allons écouter notre chef de projet qui va présenter cette demande d'accès précoce, pré-AMM pour IMCIVREE. Ensuite, on écouterait votre rapport avant de vous poser des questions et de délibérer. Merci beaucoup.

M. Le Pr CAREL.- Je vois qu'il y a pas mal de monde qui est connecté. Je ne vois pas tous les noms, mais j'en profite pour dire bonjour à Ariane et à Elisabeth pour ceux dont je vois le nom.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Carel en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous examinez une demande d'accès précoce pré-AMM pour IMCIVREE, 10 milligrammes par millimètre en solution injectable à base de setmelanotide. Le setmelanotide est un agoniste sélectif du récepteur MC4, qui régule la faim, la satiété et la dépense énergétique. Il s'administre par voie sous-cutanée, une fois par jour.

L'ANSM nous a rendu aujourd'hui un avis favorable sur le rapport bénéfices-risques, qui est présumé positif dans l'indication du traitement de l'obésité et le contrôle de la faim, qui résulte d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans. Il n'y a pas eu d'accès compassionnel préalable à cette demande d'accès précoce.

Je vous rappelle rapidement que vous avez déjà vu plusieurs fois IMCIVREE dans deux indications qui sont des obésités d'origine génétique, le syndrome de Bardet-Biedl d'une part chez les adultes et enfants d'au moins 6 ans, et également d'autres indications d'obésité d'origine génétique. Vous l'avez vu à la fois en accès précoce et en droit commun. Vous aviez autorisé les accès précoces et rendu des avis de droit commun qui donnent un SMR important et une ASMR IV dans ces indications.

Je laisserai Professeur Carel s'exprimer sur la maladie, mais il s'agit de maladies complexes et invalidantes, avec une prise en charge lourde. Actuellement, le besoin médical n'est pas couvert dans cette pathologie.

Dans le dossier, il y a une étude de phase II qui est dite de preuve de concept, qui était une étude non comparative, qui inclut 18 patients qui souffraient d'obésité hypothalamique lésionnelle, dont une majorité, 13 patients, étaient âgés de moins de 18 ans, entre 6 et 18 ans, et 14 patients avaient un antécédent de craniopharyngiome.

Le critère de jugement principal de l'étude, c'était la réduction de l'IMC d'au moins 5 % par rapport au début du traitement. Ce critère a été mesuré après 16 semaines de traitement. 89 % des patients ont répondu à ce critère de jugement principal. Il a été procédé à une comparaison versus un contrôle historique de 5 %, qui a montré une différence significative.

Parmi les critères de jugement secondaire qui étaient exploratoires, il y avait des mesures de l'IMC et du poids corporel. Il y avait des critères de qualité de vie, mais qui étaient exploratoires.

Concernant la tolérance, cette étude n'a pas montré de signaux particuliers par rapport au profil connu de la setmelanotide. Elle a montré notamment des troubles digestifs, une hyperpigmentation, ce qui est caractéristique de cette molécule. C'est un profil conforme à ce que l'on connaît.

C'est un schéma issu du rapport d'étude qui montre la répartition des 18 patients, avec un effet sur la variation de poids, une diminution de 5 % pour la majorité des patients et une proportion importante de patients qui montre une variation de 10 % du poids.

Un point important, c'est qu'une étude de phase III est en cours, une étude versus placebo sur un an, dont la fin prévue est en 2025. Dans le PUT-RD, il est prévu de recueillir des variables d'efficacité, évidemment sur le poids, le tour de taille, mais également une étude du score de la faim. Le PUT-RD prévoit des critères qualité de vie.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Jean-Claude Carel et également à Sylvie Chevret pour les aspects méthodologiques de l'étude. Il y a une contribution de l'association craniopharyngiome solidarité.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Éventuellement, on écoute la contribution de l'association en premier, comme on le fait maintenant. Je ne sais pas qui la présente.

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est moi qui vais la présenter. C'est la contribution de l'association craniopharyngiome solidarité qui est une association agréée au niveau national et qui recense un peu plus de 230 adhérents.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur les patients, ils indiquent que l'obsession incessante de la nourriture rythme la journée du patient et de la famille. Elle peut être cause d'une frustration, notamment chez l'enfant. Elle empêche le patient de se concentrer, il en résulte un isolement avec un repli sur soi, une mauvaise estime de soi allant jusqu'à la dépression, la déscolarisation et souvent la désocialisation.

Les patients en obésité morbide présentent une fatigabilité importante, et les activités quotidiennes sont de ce fait réduites, dues à de l'hyperphagie permanente, des compulsions alimentaires, d'autant qu'un essoufflement et des douleurs articulaires sont fréquents.

Pour les enfants scolarisés, il est souvent nécessaire d'adapter le temps de scolarisation en milieu ordinaire, ils sont souvent accompagnés d'auxiliaires de vie scolaire. Certains enfants se voient avec une mise à disposition d'un enseignement à distance. Pour les adultes, la vie professionnelle est impactée par une grande fatigabilité. Certains expriment des troubles visuels.

En ce qui concerne l'impact sur les proches aidants, ils indiquent que pour les enfants opérés d'un craniopharyngiome avec lésion hypothalamique, une surveillance permanente est nécessaire. Toute la famille est impactée, avec une nécessité pour l'un des deux parents de réduire, voire d'interrompre son activité professionnelle. À cela s'ajoutent souvent des frais de garde importants.

Concernant le médicament évalué, les principales améliorations attendues sont la perte de poids, l'amélioration de la satiété et les troubles du comportement alimentaire. Les principales craintes concernant le médicament évalué sont la perte éventuelle d'efficacité à long terme, la nécessité d'une injection quotidienne et les effets secondaires cutanés.

Concernant les informations recueillies par les patients eux-mêmes, ils aimeraient pouvoir bénéficier d'outils qui leur permettent de mesurer le poids, des échelles d'évaluation de l'hyperphagie et de la qualité de vie, ainsi que pouvoir bénéficier d'autosurveillance dermatologique et de combinaison de plusieurs modalités de recueil selon le profil et l'autonomie du patient.

Ils évoquent l'importance de traiter précocement le trouble du comportement alimentaire, ainsi qu'une absence d'alternative thérapeutique à ce jour et une inefficacité des règles hygiénodietétiques pour cette pathologie d'origine hypothalamique.

Voilà pour cette contribution.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci Fatiha. Monsieur Carel, on vous écoute pour votre rapport.

M. Le Pr CAREL.- Déjà sur la pathologie elle-même et sur la situation, c'est clairement l'une des situations les plus difficiles et les plus invalidantes que l'on connaisse dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique. Cela a été très bien dit par l'association, ce n'est pas tant une situation d'obésité que finalement un handicap absolument majeur du fait du trouble du comportement alimentaire qu'il ne faut pas imaginer comme psychogène. C'est un trouble du comportement alimentaire qui est organique, qui est lié à la destruction des voies de régulation hypothalamique de la satiété, plus l'impact sur la dépense énergétique. On est vraiment dans une situation qui est extrêmement pénalisante.

Sur la rareté, on est clairement dans une situation qui est rare. Le principal pourvoyeur, c'est le craniopharyngiome. En sachant que depuis une quinzaine d'années, les neurochirurgiens ont fait évoluer un peu leurs pratiques. On voit moins d'obésité hypothalamique post-craniopharyngiome qu'on en voyait il y a plus de 15 ans. Cela reste néanmoins un problème. Il y a d'autres pathologies plus rares, qu'elles soient tumorales, mais aussi parfois infectieuses, avec des méningoencéphalites, ou des situations qui sont vraiment rarissimes, mais qu'on voit sur N égal 1 à chaque fois, et qui peuvent donner ce type d'obésité.

Sur les alternatives thérapeutiques, comme cela a été dit, il n'y a absolument aucun impact de la prise en charge psychocomportementale. Ce qui n'a pas été dit par l'association, c'est que les troubles du comportement peuvent même conduire à des délits. J'ai des patients qui se sont retrouvés au poste parce qu'ils volaient dans les supermarchés du fait de la frustration et parce qu'on essayait de les restreindre chez eux à la maison. Du coup, ils allaient voler dans

les supermarchés et se retrouvaient au poste. Vraiment ce sont des situations qui sont vraiment très graves.

La seule alternative crédible, c'est la chirurgie bariatrique qui n'est pas utilisée en pédiatrie, tant que la fin de la croissance n'est pas atteinte. Mais après la fin de la croissance, un certain nombre de ces patients peuvent être opérés avec un effet du *bypass*, qui améliore un peu la sensation de satiété. Au-delà de la perte de poids, il y a un petit effet du *bypass* avec des résultats qui ne sont pas nuls, mais qui sont globalement beaucoup moins bons que dans l'obésité standard. C'est une situation dans laquelle énormément de médicaments ont été essayés. Les gens ont essayé le diazoxide, GLP1Ras, les analogues somatostatine. C'est vraiment la situation dans laquelle on attend un truc qui marche depuis très longtemps et ce n'est pas faute d'avoir essayé toutes sortes de trucs. Moi aussi, j'ai prescrit des tas de trucs qui n'ont pas marché à des patients. Il y a un historique d'échecs dans cette situation.

Voilà ce que l'on peut dire sur le contexte.

Sur l'étude elle-même, ce qui vient d'être rappelé, ce qu'on peut dire, c'est que la caractérisation des patients et les données qui sont montrées sur la caractérisation des patients sont assez moyennes. J'ai fait demander le listing individuel qui n'était pas fourni, mais la cheffe de projet m'a gentiment envoyé en complément le listing individuel, et même dedans, les données précises, sur l'évolution du poids avant, et l'histoire de ces 18 patients n'est pas très précise. Néanmoins, ce qu'on peut dire tout de même, c'est qu'ils ont une obésité très sévère, puisqu'ils ont un IMC qui est aux alentours de 39. Ils ont quasiment tous un craniopharyngiome, à 3 ou 4 exceptions près.

Un critère d'inclusion vraiment important, c'est la notion d'être en obésité dynamique, c'est-à-dire avec un IMC qui est en train d'augmenter dans les six mois, ou dans l'année, qui précède le traitement. C'est un critère qui est évidemment très important puisque finalement, c'est la marque de fabrique de ces obésités hypothalamiques. C'est un critère que je n'ai pas formellement trouvé documenté dans le résultat d'essai clinique. J'ai bien vu que c'était un critère d'inclusion. Cela fait partie des critères d'inclusion qui étaient demandés, ils ne sont pas mis en défaut. Mais je n'ai pas vu, clairement, je ne sais pas si Sylvie, que je salue également, a vu la documentation précise sur ce critère d'inclusion. Je ne l'ai pas vu dans le rapport d'étude.

Sur l'étude, le deuxième bémol que je ferai, c'est que l'on n'a quasiment que des craniopharyngiomes. On n'a pas la diversité de situations qui peuvent couvrir ces obésités hypothalamiques lésionnelles. Néanmoins, on peut imaginer que dans leur essai de phase III, qui a prévu d'inclure 80 patients, si je ne dis pas de bêtises, il y aura un peu plus de diversité que là où ce sont tout de même les patients qui sont de loin les plus fréquents et les plus « évidents ».

Voilà sur les patients.

Sur le critère de jugement, il y a plein de façons de le regarder en delta poids, pourcents poids, delta BMI, delta Z-score de BMI. A un moment donné, ce sont des critères secondaires qui n'en sont pas parce que finalement, c'est plus des remanipulations mathématiques de la même chose. Néanmoins, ce qu'on peut dire, c'est que les résultats qui sont présentés

montrent un effet qui est vraiment robuste et solide, et qui n'est clairement pas le fruit du hasard. J'ai essayé de rapprocher les résultats qui sont observés à 16 semaines, avec les résultats à 16 semaines dans les deux autres indications que sont le Bardet-Biedl et le déficit en POMC. Evidemment, quand on regarde les papiers, ce n'est pas exactement la même façon d'exprimer la chose, donc on a un peu de mal à comparer.

Mon impression est que l'effet est un peu moins bon que dans le déficit en POMC, qui est évidemment la maladie prismatique qui correspond à l'indication, puisque là c'est une substitution en mélanocortine là où le déficit en POMC, c'est le déficit génétique en mélanocortine. Ça marche peut-être un peu moins bien que dans la maladie prismatique. Ça semble marcher plutôt un peu mieux que dans le Bardet-Biedl, qui est une obésité hypothalamique et qui pour le coup, n'est pas en situation d'obésité dynamique. Puisque dans le Bardet-Biedl, c'est une maladie génétique dans laquelle les gens sont progressivement obèses depuis la naissance, mais pas avec la même évolution explosive que l'on peut avoir là dans les obésités lésionnelles, hypothalamiques.

Je situerai, même si c'est assez difficile, l'efficacité à mi-chemin. Je ne sais pas Sylvie, si tu as essayé de comparer aux autres indications, mais je situerai à mi-chemin.

Même s'il y a deux ou trois bémols dans mon discours, je considère que sur le fond, ce n'était pas gagné, parce qu'on aurait pu imaginer que les cibles en termes de voies de réponse aux médicaments sont également détruites dans le cadre de ces obésités hypothalamiques. Là, c'est plutôt une bonne surprise parce que clairement, ça marche. Je considère que c'est en gros le médicament qu'on attend depuis 30 ans, depuis toujours, depuis que la neurochirurgie existe pour soigner ces patients. Cela me paraît très bien de pouvoir avoir cet accès précoce.

Dans les commentaires que je voulais faire en plus, tant que j'ai la parole, puisque j'ai regardé un peu protocole de groupe, que vous appelez le PUT. Un point me paraît important, c'est un monitoring précis des substitutions endocriniennes au cours de l'initiation et de la mise en place du traitement.

Parce qu'on sait par exemple qu'après chirurgie bariatrique, la perte de poids importante, cela peut déséquilibrer les autres substitutions endocriniennes. Ces patients sont quasiment tous avec un pont hypopituitarisme. Dans le cadre de cet accès précoce, cela me paraît indispensable de mettre un *warning*, après c'est le boulot des endocrinologues que de faire ça, mais d'accompagner la mise en place du traitement d'un renforcement du monitoring des autres substitutions endocriniennes me paraît important.

Le deuxième point que je voulais soulever, c'est le rôle des RCP. Parce que ces patients rentrent dans le cadre de plusieurs centres de référence. Je ne sais pas si dans le cadre du PUT, on a un droit, ou on peut être prescriptif sur le fait que ces patients devraient logiquement être discutés dans le cadre de l'une de ces RCP pour avoir un avis collégial avant d'utiliser ce traitement.

Ce sont deux points complémentaires qui nous paraissent intéressants à soulever. Je peux évidemment répondre à d'autres questions, avec plaisir.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On va écouter le rapport de Sylvie, après, il y aura peut-être quelques questions des membres de la commission.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Globalement, je suis d'accord avec Jean-Claude, c'est un essai monobras de phase II. Là, ils se sont intitulés preuve de concept, c'est le contraire d'habitude.

J'avais noté tout de même que la population était hétérogène et qu'effectivement, je m'interrogeais sur le fait que l'effet que l'on observait sur les tumeurs qui sont représentées dans l'essai peut être extrapolable aux autres pathologies hypothalamiques. On a eu un début de réponse.

La deuxième chose, c'est que le critère de jugement principal m'a posé problème, surtout sur une pathologie où on vient d'entendre tout de même que le plus gros problème me semble être le problème du comportement alimentaire. Mettre en critère de jugement principal un pourcentage de réponses, la réponse étant elle-même mesurée sur une variation d'IMC, et cette variation d'IMC, on se satisfait d'une variation de 5 %. Ma première question pour notre invité, c'est que pense-t-il d'une variation de 5 % de l'IMC ? Pourquoi l'IMC ? Pourquoi pas le poids ?

La deuxième chose, c'est vrai que l'effet est majeur, mais avec ce critère qui ne me semble tout de même pas très généreux. Il a fallu très peu de sujets, puisqu'il voulait démontrer effectivement qu'on allait passer de 5 % de répondants à 40. Ils ont dû être surpris eux-mêmes puisqu'ils arrivent à plus de 80 % de réponses. On comprend pourquoi il n'a pas fallu beaucoup de sujets. Ils avaient tout de même choisi un risque alpha de 10 %. Là aussi, ce qui explique aussi que les intervalles de confiance pourraient être plus larges si on avait un risque alpha plus petit.

J'avais noté aussi qu'il y avait des traitements concomitants dont je voulais poser des questions, mais j'ai cru comprendre qu'aucun n'était efficace. Cela m'inquiète moins de voir qu'il pouvait y avoir des régimes alimentaires, des exercices physiques, des médicaments, qui ne sont pas décrits. Mais dans la mesure où cela ne sert à rien, cela me dérange moins.

J'avais noté tout de même qu'il y avait des événements indésirables, notamment digestifs, qui ne me semblaient pas négligeables en dehors de l'hyperpigmentation. Je ne sais pas si c'est très important pour ces malades.

Ce qui m'a gênée surtout, c'est la pertinence clinique d'une baisse de 5 % de l'IMC.

M. Le Pr CAREL.- Je suis d'accord, parce que j'avais fait le calcul que 5 % d'IMC pour des gens qui mesurent en moyenne 1,60 mètre et qui ont un IMC aux alentours de 40, j'ai compté, cela fait 2 kilos, 3 kilos. Quand je fais le calcul à l'envers de combien ça fait en kilos...

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Effectivement, la variation par rapport à tous leurs problèmes, était-ce pertinent cliniquement ?

M. Le Pr CAREL.- Je suis d'accord avec toi sur le fait qu'on serait tombé sur 50 % d'efficacité, ric-rac, sur ce critère à 5 %, on n'aurait peut-être pas été très enthousiastes. Là où l'essai est vraiment exploratoire, c'est qu'effectivement le 90 % d'efficacité est possiblement un peu

survenu, au sens où effectivement, c'est 90 % d'efficacité sur un critère qui est tout de même un peu mou du genou. Il n'est pas complètement cliniquement pertinent.

Maintenant, si on regarde objectivement la perte de poids ou d'IMC moyenne, elle est plutôt aux alentours d'une quinzaine ou d'une vingtaine de pourcents. Effectivement, cela va plus loin que ne le voulait l'étude.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce que dans les autres essais que tu as regardés, je ne me souviens plus dans les Bardet Biedl, ce qu'ils avaient pris comme critère de jugement principal, ils n'avaient pas pris cela ? Je n'ai pas souvenir qu'ils aient défini une réponse sur 5 % de variation de l'IMC.

M. Le Pr CAREL.- Je ne sais plus. J'ai regardé le papier du Lancet sur les Bardet Biedl, et le graphique, ce sont des pourcents d'IMC aussi. Par contre, je ne sais plus s'ils avaient un critère binaire du style succès/échec ou si c'était en comparaison deux groupes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ma question fondamentale c'est : pourquoi le laboratoire est si pressé ? Parce que c'est vraiment une étude, preuve de concept. Simplement, on a l'impression qu'il manque une étude en plus.

M. Le Pr CAREL.- L'étude en plus, c'est la phase III qui est en cours. Je ne sais plus où, j'ai trouvé les pays qui participent à la phase III. Il n'y a pas la France. J'ai vu l'Allemagne, la Grande-Bretagne, les US et je ne sais plus qui d'autre. Le laboratoire est pressé, mais les patients sont pressés aussi parce que franchement, pour le coup, parfois où c'est le laboratoire qui est pressé, et les patients...

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose que j'ai oublié de dire, c'est que sur le score de faim, ils ont donné des résultats, mais je ne les ai trouvés que stratifiés par rapport à avoir moins ou plus de 12 ans. C'est peut-être parce que le questionnaire est difficile, je me demandais ce que tu pensais des variations du score de faim qui ne sont pas si grandes, même si c'est un critère secondaire. Si je me souviens, c'est de l'ordre de moins de 2 points en moyenne.

M. Le Pr CAREL.- Pour être très honnête, c'est le problème de ces scores qui sont un peu *made up* pour caractériser les essais cliniques et qui sont des scores que, moi, en pratique courante, je ne l'ai jamais utilisé. C'est là où je considère que même si le handicap principal pour ces patients, c'est le TCA et la faim, le score de faim, et tous ces scores, c'est tout de même souvent assez difficile à manipuler, assez subjectif. Cela pose des problèmes. Souvent, la métrologie de ces scores est assez mal caractérisée. Souvent, ils sont caractérisés pour un usage unique et pas pour des usages répétés, donc tu ne sais pas très bien comment ça se comporte quand tu fais quatre fois de suite le même score à la même personne. C'est pour cela que même si effectivement l'IMC ou le poids en kilos, c'est un peu grossier, c'est tout de même aussi robuste. Le patient qui perd 10 kilos en l'espace de quatre mois, dans une situation où on sait que les gens ne perdent pas de poids, sauf si tu les enfermes. La seule façon de leur faire part du poids à ces patients, c'est de faire ce qu'on ne fait plus, et ce qu'on a fait sûrement à tort, c'était de les mettre dans des centres où on les empêchait de bouffer, et là, on les rendait juste complètement dingues. Là, effectivement, ils finissaient par perdre du poids. Mais en dehors de trucs quasi carcéraux, c'est impossible de leur faire perdre du

poids. Donc surtout quand ils perdent 10 kilos, tu sais que derrière, le comportement alimentaire forcément suit.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait gênée, c'est qu'ils ne nous donnent pas une évaluation sur les 18 patients ensemble, mais en plus en prenant 5 d'un côté, 5 de l'autre, sur l'âge d'un coup.

M. Le Pr CAREL.- Je suis d'accord.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK. Jean-Christophe. On essaie de faire des questions courtes, réponses courtes, parce qu'on a une heure quasiment de retard.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Jean-Claude, merci pour ton rapport. Je note qu'il y a essentiellement des craniopharyngiomes dont j'imagine qu'ils se sont développés au fur et à mesure du temps. Ils ne sont pas survenus à la naissance. Aurait-on le même effet d'IMCIVREE sur des déficits congénitaux de la voie leptine / mélanocortine ?

M. Le Pr CAREL.- Oui, il y a d'autres essais en cours.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a d'autres essais en cours. C'est un autre type de pathologie.

M. Le Pr CAREL.- Il y a des indications qui sont déjà obtenues, c'est le déficit en POMC. Il y a des trucs qui ne marchent pas sur les mutations MC4R. Ça ne marche pas bien, donc il n'y a pas de planification vraiment, mais les autres champs sont couverts. Mais là, on est vraiment dans l'obésité lésionnelle.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pour le pédiatre généraliste que je suis redevenu, la difficulté pour nous, c'est de savoir s'il faut les orienter vers des services de nutrition, ou au contraire d'endocrinologie ? Parce que la prise en charge de l'obésité, ce n'est pas simple en ce moment, au moins sur la région parisienne.

M. Le Pr CAREL.- Ce sont des patients qui sont rarissimes. Dans le service, on doit en avoir trois ou quatre qui sont en attente. Ce ne sont pas des patients que tu croises dans la rue, ou au cabinet.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je comprends, mais tu en rencontres de temps en temps dans une consultation.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Les craniopharyngiomes, ça va plutôt vers l'endocrinologie que la nutrition.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. Le Pr CAREL.- Ils ont un plan hypo, ils sont suivis en endocrinologie à cause du plan hypo.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, c'était juste pour faire remarquer que quand j'ai lu le document préparatoire, il y avait une proportion de 78 % des gens qui avaient une perte supérieure de 10 % de l'IMC aussi.

M. Le Pr CAREL.- Cela marche mieux que ce qui était « prévu ».

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Jean-Claude.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Avais-tu des données sur l'efficacité de ce médicament en fonction de l'ancienneté de la chirurgie ? Cela marche-t-il aussi bien sur des chirurgies très anciennes que sur des chirurgies récentes ?

M. Le Pr CAREL.- Cela rejoint ce que je disais d'entrée de jeu, c'est-à-dire que le rapport d'étude est tout de même extrêmement pauvre pour répondre à cette question. J'ai récupéré le listing individuel où tu arrives vaguement à voir un peu à quel âge ils ont le craniopharyngiome, à quel âge ils ont été inclus, un peu l'histoire naturelle de l'obésité chez ces patients et à quel moment intervient le traitement. Il n'y a qu'un petit schéma, mais sur 18 patients, qui montrent un peu les évolutions d'IMC au fil du temps, mais c'est quatre sur 18, cela veut dire que ce sont des données très fragmentaires. Avec ce qu'on a, on ne peut pas répondre à la question. Je suis d'accord avec la question, mais je ne peux pas y répondre.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Très rapidement, a-t-on une expérience des agonistes GLP1 chez ces patients ?

M. Le Pr CAREL.- Oui, et cela ne marche pas. Il y a eu des essais cliniques GLP1, et cela ne marche quasiment pas.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Dominique.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir, au niveau de la durée du traitement, pour l'instant, on n'a aucun recul. C'est un traitement à vie quasiment ?

M. Le Pr CAREL.- Clairement. Le premier papier setmelanotide POMC dans le *New England*, ça doit être daté de cinq ou six ans, je crois. Le recul max, ce sont les patients POMC, de Karine Clément et compagnie. Il y avait 2 ou 3 patients dans cette première étude. Mais oui, et je crois savoir que le labo est en train de préparer une forme hebdomadaire. Vous aurez un de ces jours des formes hebdomadaires.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ils continuent à perdre un peu de poids au cours du temps, ou ça s'arrête au bout d'un certain pourcentage de poids ?

M. Le Pr CAREL.- Sur les POMC, ça finit par se stabiliser, mais les POMC perdent les 40 à 50 kilos tout de même.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Enfin, ils partent de loin.

M. Le Pr CAREL.- Oui, ils partent de très loin. Pour les Bardet-Biedl, on n'a pas d'expérience dans le service de ce médicament. On a traité en accès précoce depuis très peu de temps un patient avec Bardet-Biedl, mais je n'ai pas d'expérience dans les autres indications, parce que

c'est vraiment très récent. Mais l'impression, c'est qu'au bout d'à peu près 18 mois, cela se stabilise et stagne à peu près. Mais à l'évidence, si on arrête le traitement, ça va repartir.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Très bien. J'avais peut-être juste une dernière question avant de vous libérer. La phase III qui est ouverte, les inclusions sont en cours en France ou non. Le fait que ce produit soit à disposition ne va pas grever les inclusions de phase III ?

M. Le Pr CAREL.- J'ai regardé ça parce que cela me paraissait important. Parce qu'effectivement, si la phase III se retrouvait en compétition avec un accès précoce.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En général, ça plombe l'étude.

M. Le Pr CAREL.- Sur un truc rarissime, cela aurait été problématique. Mais non, ce n'est pas le cas.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK. Merci beaucoup pour toutes vos réponses. On va délibérer, on va voter. Bonne fin d'après-midi.

(Jean-Claude Carel quitte la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je crois qu'on est bien éclairés sur les critères. Si vous êtes d'accord, je vous propose que l'on vote. Je parle sous contrôle du chef de projet, on vote tous les critères ensemble.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On fait oui, non, favorable ou défavorable à l'accès précoce, sachant qu'il n'y a pas énormément de sujets sur l'absence de traitement approprié ; le plan de développement a l'air d'être approprié ; la maladie est invalidante, certainement. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Excellent.