

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

Avis économique WEGOVY (NOVO NORDISK) - ECO-EFFI 573 - Adoption

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer au dernier avis qui est celui de WEGOVY.

Un chef de projet du SEM.- Bonjour Nous allons vous présenter WEGOVY, le semaglutide indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte et le maintien du poids. Nos rapporteurs sont Jennifer Margier et Sébastien Lazzarotto, que nous remercions chaleureusement pour l'instruction de ce dossier. Merci également à Marc Bardou, qui s'est libéré pour nous faire un petit point sur tout ce qui est cancers notamment, et également un autre chef de projet pour sa relecture sur tout ce qui est conclusion. L'autre chef de projet va commencer par le contexte.

M^{me} PARIS.- Excuse-moi, juste une seconde. Je reprécise que Lionel Perrier s'est déporté sur ce dossier à son initiative, parce que je crois que les enregistrements sur chaque dossier sont morcelés. C'est fait.

Un chef de projet du SEM.- Merci pour la précision. Je laisse la parole pour la présentation de ce dossier.

Un chef de projet du SEM.- Dans un premier temps, nous allons rappeler le contexte de la demande. La spécialité WEGOVY a obtenu une AMM dans l'indication adulte, en complément des recommandations actuelles qui sont régime - exercices physiques pour la gestion du poids. Cela inclut une perte ou le maintien du poids. L'indication AMM concerne les patients avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², ce qui correspond à de l'obésité ou super égal à 27 kg/m², ce qui correspond à du surpoids, mais en présence d'une comorbidité liée au poids.

La demande de remboursement est plus restreinte et concerne les patients ayant un IMC initial supérieur ou égal à 30 kg/m², donc uniquement les patients obèses, avec une restriction sur l'âge, pour les patients avec un âge inférieur ou égal à 65 ans, non diabétique et en échec d'un traitement non médicamenteux seul, bien conduit pendant six à douze mois.

Il s'agit d'une primo-inscription. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique actuelle, un RDCR de 58 677 euros par QALY et 339 692 euros par année de vie gagnée versus régime - exercices, au prix de [REDACTED] euros TTC par boîte, boîte qui contient un stylo de quatre doses.

L'industriel revendique également un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans et une incidence sur les conditions de prise en charge des malades, car l'injection hebdomadaire est en sous-cutané et constitue donc une nouvelle modalité de prise en charge.

Les mécanismes d'action. Pour rappel, le semaglutide est un analogue du GLP-1 qui agit sur la régulation de l'appétit, la vidange de l'estomac [*coupure de connexion 1.55.40 - 1.55.56*].

La pathologie, c'est l'obésité qui est une maladie chronique, invalidante, évolutive et récidivante, qui touche 17 % de la population française. Elle est toujours associée à plusieurs complications : une augmentation du risque de développer un diabète de type II dans 25 % des cas, une hypertension artérielle dans 51 % des cas, une dyslipidémie dans 36 % des cas, une athérosclérose dans 44 % des cas, ou encore une apnée obstructive du sommeil dans plus de 40 % des cas.

Ces comorbidités, notamment cardiovasculaires, sont en grande partie responsables du taux important de mortalité précoce observé en France. Par exemple, en France, 180 000 personnes meurent chaque année à la suite des complications associées à l'obésité. La prise en charge actuelle, selon les recommandations de la HAS, consiste en trois niveaux : le premier niveau, c'est une prise en charge non médicamenteuse mise en place par [*coupure de connexion 1.56.55 - 1.57.11*]

... en charge. Les niveaux 2 et 3 qui concernent la prise en charge médicamenteuse. Par exemple l'analogue du GLP-1 qui est aujourd'hui, le liraglutide qui est disponible, mais qui n'est pas remboursé en France, et le semaglutide, WEGOVY, qui est disponible en ATU de cohorte. Mais il y a aussi la prise en charge chirurgicale qui est la chirurgie bariatrique.

Concernant les sources de données qui ont été mobilisées dans le cadre de cette analyse. Pour l'analyse d'efficience et d'impact budgétaire, deux essais cliniques sont utilisés, l'essai STEP-1 et l'essai STEP-5. Ce sont deux essais de phase III, multicentriques, randomisés en double aveugle et comparatifs versus placebo. STEP-1 est un essai qui permet de renseigner les caractéristiques *baseline* des patients et l'efficacité des traitements, tandis que STEP-5 est un essai qui permet de modéliser l'effet de traitement à partir de l'année 2. On va le voir tout à l'heure.

STEP-1 est un essai réalisé sur 1 961 patients, dont 1 306 traités par WEGOVY sur une durée de 68 semaines, suivi d'une phase d'extension de 52 semaines avec arrêt de traitement. STEP-5 est un essai réalisé sur 304 patients, dont 152 traités par WEGOVY sur une durée de 104 semaines, suivis de 7 semaines d'arrêt de traitement.

Les critères principaux sont similaires entre les deux essais. C'est la durée de leur mesure qui varie. Les critères principaux sont le pourcentage de variation du poids corporel entre la semaine 0 et la semaine 68 pour STEP-1, et entre la semaine 0 et 104 pour STEP-5. La proportion de patients avec une réduction du poids corporel supérieure ou égal à 5 %, toujours entre la semaine 0 et 68 pour STEP-1 et 0 et 104 pour STEP-5.

Parmi les critères supplémentaires hiérarchisés, vous pouvez voir ceux qui ont été mobilisés dans l'analyse, il y a l'efficacité de semaglutide à dose d'entretien de 2,4 milligrammes sur le risque cardiovasculaire en mesurant la pression artérielle systolique dans les essais STEP-1 et STEP-5, et la qualité de vie, l'échelle SF-36 et IWQOL mesuré uniquement dans l'essai STEP-1.

Ici, nous avons les courbes d'efficacité de l'essai STEP-1 à gauche et STEP-5 à droite. Le temps est exprimé en abscisse, et la perte de poids est exprimée en pourcentage en ordonnée. Il ne s'agit pas de la même échelle de temps. STEP-1 va jusqu'à la semaine 68 et STEP-5 va jusqu'à la semaine 104. La perte de poids est d'environ 15 % sur les deux graphiques.

Dans l'essai STEP-1, à la semaine 68, le groupe de patients traités par WEGOVY présente une perte de poids en moyenne de -14,85 %. Dans le groupe régime - exercices, on observe une perte de -2,4 %. Cela fait une différence de 12,44 % entre les deux groupes.

Dans le graphique de droite, pour STEP-5, vous avez -15,2 % de perte de poids pour les patients traités par WEGOVY et -2,6 % pour les patients régime - exercices, ce qui fait une différence de 12,55 %. Comme vous pouvez l'observer, il y a un plateau à partir de la semaine 68.

Notons également qu'à la fin de la phase d'extension de STEP-1, qui n'est pas présentée sur le graphique, on passe d'une perte de -14,85 % à la semaine 68 à une perte de -5,6 % à la semaine 120. Il y a donc un effet rebond où le patient récupère 9 % de son poids.

Nous allons voir comment ces données sont intégrées dans le modèle. L'essai STEP-1 permet de modéliser l'efficacité de semaglutide sur le poids, la tension artérielle systolique, le cholestérol total et autres densités, ainsi que sur l'HbA1c, entre les cycles 1 à 4. Le cycle 1 à 4 correspond à l'année 1, parce que ce sont des cycles de quatre mois. Au cours de la première année, les cycles ont une durée de quatre mois.

À partir de l'année 2, les cycles ont une durée d'un an. La variation d'efficacité observée dans l'essai STEP-5 entre la semaine 68 et 104 est multipliée par la perte d'efficacité du cycle précédent. Ceci est fait pour le poids et la tension artérielle systolique. Pour le cholestérol et l'HbA1c il est fait l'hypothèse que l'effet de traitement va être constant au cours du temps, à partir du cycle 5. Ensuite, à partir de l'année 4, le cycle 7, il est appliqué un décrétement d'efficacité à chaque cycle, qui est défini comme étant la perte d'efficacité entre les cycles 5 et 6. Ce ratio va être appliqué uniquement sur le poids à partir du cycle 7. Pour la tension artérielle, il est fait l'hypothèse d'un effet de traitement constant au cours du temps.

Nous pouvons noter que l'effet rebond mentionné dans la diapositive précédente n'est pas capturé dans le modèle.

Un chef de projet du SEM.- Puisque l'industriel simule un traitement sur toute la durée de l'horizon temporel, alors que dans l'essai, le patient va arrêter son traitement, et quelques semaines après, on voit un effet rebond. C'est pour ces raisons que cela n'a pas été considéré.

Un chef de projet du SEM.- Concernant les choix *[coupure de connexion 2.02.43 - 2.02.55]*

Une intervenante.- Nous n'avons plus de son.

Une intervenante.- J'ai l'impression que c'est à la HAS, puisque Valérie est figée aussi.

Coupure connexion HAS

Un chef de projet du SEM.- L'objectif est d'évaluer l'efficacité de WEGOVY en complément de régime *[coupure de connexion 2.06.01 - 2.06.30]* six et les comparateurs non retenus sont la chirurgie bariatrique en raison d'une faible utilisation, mais la chirurgie bariatrique a tout de même été intégrée comme évènement intercurrent, ainsi que SAXENDA, liraglutide, qui n'est pas remboursé, et XENICAL, orlistat n'est pas remboursé non plus. D'après le GERS, leur utilisation est très faible.

La population simulée, c'est la population ITT de l'essai STEP-1. La population ITT diffère de la population d'analyse qui est revendiquée en remboursement, puisqu'il n'y a pas de restriction sur l'IMC supérieure ou égale à 30 kg/m², ni sur l'âge inférieur ou égal à 65 ans.

Cependant, la population revendiquée représente 88 % de la population ITT et les caractéristiques sont similaires. L'analyse de transposabilité à la population française n'a pas pu être conduite avec les données d'ATU, qui concernent environ 500 patients parce que *[coupure de connexion 2.07.47 - 2.08.03]* significativement plus importantes, ont un IMC plus faible et ont une plus grande proportion de fumeurs, et présentent aussi moins de comorbidités que la population ITT.

Or ces caractéristiques ont un impact important sur les résultats. Cela conduit à une augmentation du RDCR de 38 %. C'est pourquoi nous proposons une réserve importante. Il aurait été cependant appréciable d'avoir une analyse d'impact du poids, de l'IMC, des comorbidités et de l'âge sur l'efficacité de traitement, notamment via une analyse en sous-groupe.

On passe à la structure du modèle. Il s'agit d'un modèle de Markov à 17 états de santé, associé à des évènements intercurrents. Dans la première partie du modèle, vous pouvez voir que l'entrée dans le modèle se fait selon le statut de glycémique du patient. Vous avez soit les patients normaux glycémiques, soit les patients prédiabétiques, soit les patients qui ont déjà un diabète de type II. Les patients prédiabétiques correspondent aux patients qui vont développer un diabète dans la suite de l'étude. Les patients qui ont déjà un diabète de type II,

cela concerne une très faible proportion de patients qui ont développé un diabète entre le recrutement et le début de l'étude.

Dans la deuxième partie du modèle, le patient peut évoluer vers une complication. Il sera alors dans l'état post-SCA, post-syndrome coronarien aigu, s'il a eu un infarctus du myocarde, post-AVC, s'il a eu un AVC ou un accident ischémique, ou alors un cancer, et cela inclut le cancer colorectal, le cancer du sein, ou le cancer de l'endomètre. Sachant que chacune de ces trois complications peut être combinée à un diabète, on obtient six états possibles.

Enfin, dans la troisième partie du modèle, le patient peut évoluer vers une deuxième *[coupure de connexion 2.09.50 - 2.10.06]*, il ne sera plus considéré comme un état de santé, mais comme un évènement intercurrent et la chirurgie bariatrique, toujours comme évènement intercurrent.

Les transitions vers les différents états reposent sur des équations de risques qui prennent en compte les caractéristiques des patients. Le traitement va quant à lui influencer ces caractéristiques sur lesquelles on *[coupure de connexion 2.10.26 - 2.10.43]*.

Un chef de projet du SEM.- Sur la durée de traitement. L'industriel dans ce...

Coupure connexion HAS

Un chef de projet du SEM.- Je vais poursuivre. Merci pour la présentation de cette première partie. Rentrons maintenant un peu plus dans le vif du sujet et parlons de la modélisation. Pour la durée de traitement qui est modélisée dans ce dossier, on a une durée de traitement vie entière. C'est justifié par l'industriel, par le fait qu'on a une pathologie chronique qui peut récidiver dans le temps et, à l'instar de toutes les maladies chroniques, le traitement doit être poursuivi à vie. De plus, comme l'a mentionné le chef de projet, à l'arrêt du traitement, les patients reprennent du poids. Ils justifient donc un horizon temporel vie entière.

L'industriel justifie également cette hypothèse par le fait qu'à ce jour, on a des connaissances sur le traitement OZEMPIC, le semaglutide, c'est la même molécule que WEGOVY qui est actuellement disponible dans le diabète. On observe que ces patients prennent leur traitement à vie.

Cependant, à ce jour, aucune donnée ne démontre que la spécialité WEGOVY peut être administrée tout au long de la vie du patient, notamment au regard de la tolérance à long terme. C'est vrai qu'on nous parle de OZEMPIC, mais finalement, le dosage entre OZEMPIC et WEGOVY est différent. On a pu constater qu'on avait plus d'évènements indésirables pour WEGOVY par rapport à OZEMPIC. C'est donc assez difficile de mettre cet argument au regard de cette différence au niveau de la posologie entre les traitements.

Cette hypothèse va avoir un impact important sur l'effet de traitement, puisque l'industriel va simuler un effet constant au cours du temps sur les différents paramètres biologiques que le chef de projet vous a montrés tout à l'heure. Le fait de simuler vie entière, cela va avoir un impact sur tout ce qui va se passer au niveau des complications.

Par ailleurs, l'hypothèse d'une absence d'arrêt de traitement va soulever une incertitude qui va être non quantifiable. L'industriel nous a fourni des analyses de sensibilité qui vont simuler des arrêts de traitement à un an et deux ans. On constate que les RDCR varient de très peu, mais on ne sait pas comment vont varier les complications, les paramètres biologiques à l'arrêt du traitement ? Vont-ils vraiment simuler cet effet rebond ou pas ? On n'a aucune incertitude sur ces analyses de sensibilité.

Pour toutes ces raisons, on vous propose une réserve importante sur l'absence de données au-delà de deux ans, qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité, à savoir l'évolution de l'IMC et les paramètres biologiques, et la tolérance d'une durée de traitement à vie. Par ailleurs, les analyses de sensibilité ne permettent pas d'explorer convenablement l'impact d'une hypothèse d'une durée de traitement vie entière sur les résultats.

Concernant l'estimation des événements intercurrents, nous avons quatre événements intercurrents qui sont intégrés dans le modèle : l'apnée du sommeil, la prothèse totale du genou, le deuxième événement cardiovasculaire, puisque le premier événement cardiovasculaire n'est pas considéré comme un événement récurrent puisqu'il va influencer sur la transition d'un état à un autre. On a également la chirurgie bariatrique.

On constate plusieurs manquements dans ces estimations des événements intercurrents, que ce soit au niveau des sources. A titre d'exemple, l'intégration de la prothèse totale du genou, l'équation de risques à partir d'une étude qui va montrer une corrélation entre l'IMC, l'âge et le sexe, et finalement, l'industriel va retenir des équations de risques. Vous avez là ici à droite, *[coupure de connexion 2.15.42- 2.15.58]* nous disent qu'ils l'ont intégré dans le modèle.

On le constate également dans le modèle Excel, que cette chirurgie bariatrique doit être appliquée aux patients qui ont un IMC supérieur à 35. Cependant, aucune information n'a été donnée, mis à part que l'on a également une incidence de 5 % et quelques par an de patients qui vont avoir ces chirurgies bariatriques. Mais on ne sait pas d'où ils chiffrent ces 5 %.

Là, je vous ai donné deux exemples pour vous montrer que finalement, cette estimation et cette intégration des événements intercurrents dans le modèle ne sont pas assez décrites et vont aboutir à une réserve importante, dans laquelle on écrit : « les hypothèses émises et les sources de données mobilisées pour modéliser l'incidence des événements intercurrents ne sont pas suffisamment décrites, et quelquefois absentes, comme l'intégration de la chirurgie bariatrique,

ce qui ne permet pas de vérifier la plausibilité des simulations par rapport aux incidences attendues dans cette population. »

Parce qu'il est vrai qu'on nous cite certaines études comme l'apnée du sommeil, avec la source *Sleep Heart Study* qui a été utilisée, mais nous aurions voulu, et on leur a tout de même demandé, en échange technique, de nous discuter de ces patients, de voir un peu si les caractéristiques étaient transposables à nos patients. Cela n'a pas été discuté. L'industriel s'est cantonné à nous dire qu'il y avait une corrélation entre l'IMC et la survenue de ces complications, mais sans plus de détails.

Un petit focus également sur les évènements cardiovasculaires, puisqu'une réserve importante va être émise sur ce point. Ici, c'est un autre exemple que l'on vous donne qui est assez important, c'est l'algorithme UKPDS-82 qui va être utilisé pour estimer la survenue des évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Dans le tableau est présent les différentes variables qui ont été prises en compte pour estimer cette survenue. On peut constater que certaines variables d'intérêt ne sont pas intégrées en tant que variables explicatives, par exemple les antécédents d'évènements cardiovasculaires. On pourrait penser que la survenue d'un second, d'un troisième ou d'un quatrième évènement cardiovasculaire va être impactée par la survenue d'évènements cardiovasculaires antécédents. Ce n'est pas intégré dans cette estimation.

Il en est de même, par exemple, pour l'IMC. Tout le long du rapport, ils nous disent qu'il y a une corrélation entre la survenue d'évènements cardiovasculaires et l'IMC. Dans l'estimation de ce deuxième évènement cardiovasculaire, l'IMC ne semble plus influencer. L'IMC influe sur la survenue du premier évènement cardiovasculaire, mais pour le deuxième, troisième et quatrième évènements cardiovasculaires, l'industriel nous dit que l'IMC n'a plus d'influence. Il nous cite une étude d'ailleurs, qui ne montre pas cette observation, mais c'est ce que nous dit l'industriel.

On a également une répartition des évènements cardiovasculaires en fonction de la nature. On a un tableau où l'on va avoir les quatre types d'évènements cardiovasculaires : crises d'Angor, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire et AVC. Cette répartition est issue encore d'une autre étude. Cela démultiplie les sources.

Sachant que tous ces éléments n'ont pas été discutés par l'industriel, on vous propose une réserve importante sur ce point, « sur l'estimation de l'incidence des évènements cardiovasculaires, qui est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêts, telles que l'IMC et les antécédents d'évènements cardiovasculaires. » On peut peut-être aussi ajouter le fait qu'on a plusieurs sources qui sont actualisées.

On vous a parlé rapidement des évènements intercurrents. Désormais, on va vous parler des états de santé du modèle, des complications intégrées dans la modélisation. On a les plusieurs complications : le diabète de type II, le premier évènement cardiovasculaire qui est considéré comme un état de santé, et tout ce qui est cancer, le cancer colorectal, le cancer du sein postménopause et endomètre postménopause qui ont été considérés. On reviendra sur cet élément juste après.

A titre d'exemple, pour estimer la survenue du diabète de type II, l'industriel va utiliser un algorithme, l'algorithme QDiabetes-2018 fait sur une population anglaise. Il va intégrer plusieurs facteurs de risque tels que les antécédents familiaux de diabète, l'IMC et plusieurs autres variables. Cependant, la variable d'IMC supérieur à 40 n'a pas été intégrée dans cette équation de risque. L'industriel, pour intégrer ces patients, va faire une hypothèse sur le fait que *[coupure de connexion 2.20.37 - 2.20.53]* table. Par exemple, on aurait voulu une discussion un peu plus détaillée sur cette hypothèse qui semble tout de même un peu importante dans ce dossier, mais on n'a pas eu d'explication. Cette hypothèse nous semble recevable, mais on aurait voulu qu'ils discutent d'un peu plus pour croire en sa plausibilité.

Il en est de même pour l'évènement cardiovasculaire. L'IMC supérieur à 40 n'a pas été intégré et aucune hypothèse n'a été émise.

Peut-être petit focus sur l'intégration de tout ce qui est cancer. Le risque de développer chacun de ces trois cancers va être défini en fonction de l'IMC, de l'âge et du sexe. Il faut savoir que l'industriel a sélectionné ces trois types de cancer sans discussion. En discutant un peu avec Marc Bardou, il est vrai que peut-être d'autres cancers auraient pu être intégrés d'intérêt dans cette pathologie. *[coupure de connexion 2.21.46 - 2.21.52]* manquement méthodologie dans le cadre de cette intégration, c'est que l'industriel va effectivement nous montrer qu'il y a une corrélation entre la survenue de ces trois types de cancer et l'IMC, mais d'autres variables méritaient aussi d'être prises en compte, par exemple l'âge.

Cela va entraîner un problème d'endogénéité puisque finalement, la survenue de ce type de cancer, va seulement être captée par l'IMC alors que d'autres variables auraient pu être, auraient pu être intégrées. Cela n'a pas été discuté par l'industriel. Sachant que par exemple, le cancer de l'endomètre postménopause ou le cancer du sein postménopause, en l'état, on a l'impression que c'est appliqué à l'ensemble des patients. On aurait voulu avoir une discussion sur ces éléments, en nous disant c'est appliqué aux patientes qui ont plus de 50 ans ou 60 ans, je ne sais pas, mais, on a vraiment l'impression que ces cancers sont appliqués à l'ensemble des patients.

On fait ce constat parce qu'on n'a pas retrouvé dans le modèle de limite d'âge. On a vraiment l'impression que c'est intégré à l'ensemble des patients, et qu'il n'y a que l'IMC [*coupure de connexion 2.22.52 - 2.23.08*] ...tociarcinome ou l'adénocarcinome.

Concernant la qualité de vie, très rapidement, on a l'algorithme qui a permis d'estimer les scores de qualité de vie. Le niveau d'utilité va être estimé à partir de l'IMC des patients dans un premier temps, et ajusté en fonction de l'âge et du sexe. Ensuite, on va prendre en compte les désutilités spécifiques aux événements indésirables liés au semaglutide. Enfin, dernière étape, on va appliquer des désutilités qui vont être liées aux états de santé et aux événements intercurrents, tels que la prothèse du genou.

C'est vraiment au niveau de l'algorithme de calcul du niveau de qualité de vie. J'aurais dû commencer par autre chose qui est que c'est du SF-36 qui a été récolté dans l'essai. Un mapping a été utilisé afin de convertir ces scores en EQ-5D-3L. On sait qu'à ce jour, le mapping surestime les scores des patients qui vont présenter un niveau de sévérité élevé, et également une incertitude sur la transposabilité des pondérations anglaises ou françaises. Parce que ce mapping existe uniquement chez la population pondération anglaise et non française.

Ensuite, le deuxième point, c'est que l'industriel va différencier le sexe, et que dans l'algorithme de calcul, n'apparaît pas une différenciation entre les hommes et les femmes. C'est ce qui est fait dans le modèle, et c'est [*coupure de connexion 2.24.40 - 2.25.16*].

Un chef de projet du SEM.- courbe n'a été réalisé ou a minima discuté pour apprécier l'impact de cette hétérogénéité. Enfin, compte tenu des limites méthodologiques, une surestimation des scores d'utilité ne peut être exclue.

Un chef de projet du SEM.- Merci. Je vais essayer d'aller très vite, parce qu'il reste peu de temps et certains partent. Pour les analyses de sensibilité, on vous propose deux réserves importantes sur le fait que dans la liste probabiliste, ils n'ont pas intégré les probabilités de transition dans cette analyse, ce qui rend finalement inexploitable son résultat. Puisque ce qui va driver tout le modèle ce sont les probabilités de transition, et cela n'a pas intégré. L'industriel nous dit qu'il ne dispose pas des compositions ou de la matrice de Cholesky qui le permettent. Parce que finalement, toutes ces équations de risques vont provenir de la littérature. On comprend cet argument, mais toutefois, cela entache la robustesse des résultats de cette analyse [*coupure de connexion 2.26.09 - 2.26.16*] d'extrapolation de l'efficacité au-delà de deux ans sur les résultats.

Je ne vais pas vous interpréter le Tornado.

Je passe désormais à l'analyse d'impact budgétaire. L'évaluation de l'impact budgétaire, l'objectif, vous le connaissez. L'horizon temporel est de trois ans. Ici, dans ce tableau, vous sont présentées

les parts de marché. A l'année 1 jusqu'à l'année 3, on va cibler des parts de marché du WEGOVY de [REDACTED] %.

On vous propose une réserve majeure sur ce point, sur l'intégration de la gonarthrose dans le modèle d'impact budgétaire. Ici on vous a repris le tableau qui montre la fréquence d'avoir une gonarthrose en fonction du temps et par bras de traitement. Vous pouvez constater par vous-même que ces proportions sont tout de même assez importantes. Pour tout vous dire, on ne sait pas d'où viennent ces pourcentages, et pourtant, on leur a clairement demandé en échange technique, la provenance et le calcul de ces pourcentages. Ils nous ont renvoyés dans le modèle d'efficience, dans le Excel. Ce que nous avons cherché.

On a retrouvé dans le modèle effectivement des chiffres, mais qui ne semblent pas du tout correspondre à ceux-là. On a retrouvé que 0,47 % des patients et 0,52 % des patients traités par WEGOVY, et régime - exercices respectivement ont une gonarthrose par an sur dix ans. On ne comprend vraiment pas ces chiffres qui nous semblent tout de même assez élevés, et qui vont [coupure de connexion 2.27.51 - 2.28.07] ...en intégrant, la gonarthrose s'établit à [REDACTED] et en retirant ce poste des coûts, on a un impact budgétaire à [REDACTED] d'euros, et donc une augmentation de 274 % de l'impact budgétaire.

On vous propose une réserve majeure sur l'estimation de l'incidence de la gonarthrose, dont les valeurs sont très élevées et non justifiées, et dont l'impact sur les résultats est majeur. On va peut-être reformuler cette réserve. Il y a deux « donc ». On va essayer de revoir pour rendre cela plus harmonieux.

Sur les résultats de l'impact budgétaire, on vous propose d'invalider, mais toutefois, il serait peut-être intéressant de donner l'information à l'industriel, que l'impact budgétaire lié aux coûts d'acquisition s'établit à [REDACTED] d'euros, sans toutefois parler de l'impact budgétaire.

Concernant un récapitulatif des réserves, au total, nous avons huit réserves importantes et deux réserves mineures dans l'analyse de l'efficience, et pour l'impact budgétaire, une réserve majeure et une réserve importante.

Souhaitez-vous que l'on vous présente la conclusion ? Elle est assez courte. Ou laissons-nous la parole aux rapporteurs.

M^{me} PARIS.- Peut-être affiche-là, si tu peux. Pendant ce temps, peut-être, on peut écouter les rapporteurs qui sont Sébastien Lazzarotto et Jennifer Margier.

M. LAZZAROTTO.- Jennifer, tu veux commencer ?

M^{me} MARGIER.- Comme tu veux.

M. LAZZAROTTO.- Je commence parce que cela va être assez rapide. Je voudrais remercier vraiment nos chefs de projet. Merci à Marc Bardou aussi d'avoir participé. *[coupure de connexion 2.29.59 - 2.30.15]* Il est à noter tout de même, et c'est assez rare, mais nous avons des contributions patients qui sont très intéressantes. *[coupure de connexion 2.30.23 - 2.30.39]*

Elle nous présente les avantages de tous les traitements qui sont en place, de tout leur vécu, mais aussi toutes les limites. On voit que ce produit est un produit attendu. Malheureusement, on a des bénéfices qui sont à très court terme, et on voit bien qu'après, cela repart.

Domage que l'industriel n'ait pas discuté pendant l'échange technique sur beaucoup de points, on est un peu frustré, c'est vrai, d'avoir toutes ces incertitudes.

Je vous remercie.

M^{me} PARIS.- Merci Jennifer

M^{me} MARGIER.- Je vais être brève, parce que nous n'avons pas beaucoup de temps. Sur les aspects techniques, on en a beaucoup discuté, donc je ne vais pas revenir dessus. Moi aussi, je voudrais revenir sur la contribution patients. On a clairement des patients qui nous disent qu'ils ont été mis sous traitement et finalement, ils ont été très peu accompagnés et très mal formés sur ce qu'ils allaient se passer.

Il faut comprendre que l'obésité, c'est une maladie complexe, dont on sait peu de choses et qui est très stigmatisante. Ce n'est pas juste des gens qui grignotent des biscuits devant leur ordinateur. Ce sont des gens qui ont fait de gros efforts, qui ont fait beaucoup de régimes et qui à chaque fois ont repris beaucoup de poids, et souvent plus que ce qu'ils n'avaient perdu. Ce sont de ces gens dont on parle. On ne parle pas de gens qui ont un peu abusé de la raclette pendant l'hiver. On parle de gens qui ont de vraies problématiques.

Donner ce traitement en pensant que ce sera la panacée, ce serait tout de même une grave erreur, parce que des gens qui ont besoin d'un accompagnement. Ce traitement peut s'inscrire que *[coupure de connexion 2.32.21 - 2.32.36]*.

Il y a tout de même des résultats d'efficacité qui sont intéressants, mais on veut voir la suite. C'est ce que la CEESP a aussi demandé. Cela peut être une vraie option pour ces patients, donc on a envie de voir ce que cela donne sur le long terme.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. J'aurais bien aimé, j'ai posé une question *[coupure de connexion 2.32.56 - 2.33.22]*. D'abord, à un moment, vous avez présenté les pourcentages dans la présentation, qui disent 47, je ne sais plus, et quand on regarde la prévalence, elle est de 0,47. Ce n'est pas possible qu'il y ait juste une erreur de pourcentage de facteurs 100. Vous l'avez vérifié ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, on l'a vérifié.

M^{me} PARIS.- Parce que 46 % de gonarthrose, cela paraît énorme. En même temps, je n'y connais rien du tout à la prévalence de la gonarthrose chez les patients obèses, mais cela voudrait dire un patient sur deux.

Un chef de projet du SEM.- Oui, et sachant que dans l'essai, je n'ai pas mentionné cette information, 14 % ont une gonarthrose versus dans le modèle d'impact budgétaire, à un an on se retrouve à environ une moyenne de 56 %, 46 % pour WEGOVY, 67 % pour le bras régime - exercices. On leur a demandé, on leur a dit que c'était très élevé, merci de discuter de cela. Aucun élément n'a été apporté.

M^{me} PARIS.- Driss, est-ce sur ce sujet ?

M. BERDAÏ.- Oui, tout à fait. Au-delà des chiffres initiaux, il y a le différentiel qui augmente dans le temps, avec une hypothèse justement sur un impact dans le temps du médicament et un impact aussi du régime - exercices pour lequel, si j'ai bien compris, il y a une absence totale de référence. C'est très ennuyeux parce qu'effectivement, de n'avoir aucune source de données pour appuyer de telles différences entre les deux groupes dans le temps, cela multiplie par autant l'incertitude sur l'impact. Quand on voit le résultat que cela a justement sur l'évaluation de l'efficience, ce n'est pas acceptable de ne pas avoir de référence.

Je voulais juste profiter de cette question aussi pour demander au niveau de la CT, cela m'a peut-être échappé au moment de la présentation, où en est-on de l'évaluation ? Est-ce un des points aussi ? Parce qu'il revendique une ASMR III et un SMR important. A-t-on un avis de commission de la transparence qui a déjà été émis ou pas ?

Un chef de projet du SEM.- Ils sont en phase contradictoire. Ils viennent en audition demain, Effectivement, ils viennent un peu soutenir leur dossier pour avoir les ASMR et les SMR qu'ils souhaitent. On n'a pas plus d'informations pour le moment sur tout cela.

Effectivement, pour aller aussi dans ton sens, Driss, ce qui nous étonnait aussi, c'était vraiment sur cet impact budgétaire. Ils montrent qu'au niveau de la gonarthrose, c'est à partir du moment où en année 1, on adopte ce produit, finalement, il y aura des économies dès l'année 1. Dès qu'on introduit ce produit, il y a tout de suite un effet sur les gonarthroses qui chuteraient dès l'année 1. Cela nous semble même cliniquement assez bizarre d'aller donner ce genre de chiffres au CEPS. C'est un effet quasiment immédiat du traitement.

M^{me} PARIS.- Parce qu'on a 15 % de pertes de poids, mais à 68 semaines ? Oui, donc cela fait tout de même beaucoup.

M. BERDAÏ.- Cela me semble peu plausible. La formulation gonarthrose non fatale, je trouve cela curieux, mais c'est un détail.

M^{me} PARIS.- Oui, je trouve cette histoire dans l'ensemble assez bizarre. Peux-tu remonter, j'avais noté quelque chose qui me chagrinait statistiquement, c'était l'idée que si l'on enlève l'impact de la gonarthrose, le RDCR augmente de 273 %, ou un truc comme cela. Plus tard, vous dites que la gonarthrose, le traitement représente 274 % de l'impact budgétaire. J'ai été un peu troublée par ces chiffres, mais peut-être que c'est mon sens statistique qui ne tourne pas très rond. J'imagine que vous avez vérifié. La gonarthrose non fatale nous coûterait [REDACTED] par an ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, sur les trois ans. C'est un cumul sur les trois ans, et l'impact budgétaire est de [REDACTED]. Ils font [REDACTED] euros d'économies.

M^{me} PARIS.- Driss, tu voulais reparler ?

M. BERDAÏ.- Oui, effectivement, si je peux. Comment ils le définissent ? Parce que la gonarthrose fatale, sauf à trébucher et à se fracasser le crâne et décéder des complications, je comprends mal. Autant un infarctus, effectivement, dans son évolution immédiate, peut être fatal ou non fatal.

Un chef de projet du SEM.- Ce sont les complications postopératoires dues à la pose de la prothèse du genou, c'est cela qui définit.

M^{me} PARIS.- Oui, mais fatal ! J'espère qu'il n'y a tout de même pas autant de gens qui meurent de la pose de prothèse de genou.

Un chef de projet du SEM.- Même cette proportion, on ne l'a pas. Enfin, peut-être que si.

M^{me} PARIS.- D'accord. Notre hypothèse, c'est tout de même qu'il y a quelque chose qui ne va pas tellement dans ces estimations.

M. BERDAÏ.- Je serai prêt à l'entendre, mais que des références crédibles soient présentées.

M^{me} PARIS.- On s'en serait même rendu compte, non ? Hassan.

M. SERRIER.- C'est un point de détail, mais je crois avoir compris ton interrogation, Valérie, sur la diapositive précédente. C'est la formulation qui n'est pas bonne. Dans l'avis, je pense que ce n'est pas pareil, mais elle représente une augmentation de 274 % « l'intégration à la gonarthrose dans le modèle... »

M^{me} PARIS.- Augmentation du RDCR de 274 %.

M. SERRIER.- De l'impact, je pense que c'est pour cela que ça t'a perturbée.

Un chef de projet du SEM.- Oui, il y a une confusion entre le taux de variation et la part de la gonarthrose, mais effectivement, c'est bien un taux de variation de 274 % et pas la part.

M^{me} PARIS.- Dans l'efficience, il y a écrit +274, c'est le taux de variation. J'ai bien compris. C'est ce qui est écrit dans l'efficience. Et dans la partie impact budgétaire, il y a écrit, c'est dans les conclusions de l'avis, que « le coût du traitement de la gonarthrose représente 274 % de l'impact. » Mais c'est là que vous dites que cela devrait... Parce qu'il n'y a pas de raison qu'il y ait une équivalence totale entre ce que cela fait à l'efficience et ce que cela fait à l'impact budgétaire. Cela me trouble. Après, c'est peut-être quelque chose d'extrêmement factuel, des calculs qu'on peut juste vérifier, après.

Un chef de projet du SEM.- On les a vérifiés, Valérie. Il y a un taux de variation de l'impact budgétaire de [REDACTED], on a arrondi à [REDACTED], mais cette part représente aussi 274 %. J'ai peur de dire une bêtise, mais on va revérifier.

Un chef de projet du SEM.- Si, c'est cela.

M^{me} PARIS.- Mais non, cela ne peut pas être 274 % de l'impact budgétaire. Ce n'est pas possible. On s'attend à avoir un chiffre en dessous de 100.

Un chef de projet du SEM.- Non, parce que justement, les [REDACTED] imputés à l'économie due à la gonarthrose sont soustraits.

Un chef de projet du SEM.- C'est une économie, Valérie.

M^{me} PARIS.- Oui, on soustrait.

Un chef de projet du SEM.- on va tout de même revérifier dans le doute, mais normalement, c'était bon.

Un chef de projet du SEM.- La gonarthrose fatale et non fatale représentent [REDACTED] d'euros d'économie.

M^{me} PARIS.- Je ne soupçonnais pas le coût de la gonarthrose et de son traitement dans l'obésité. Franchement, je suis un peu perplexe.

Un chef de projet du SEM.- Merci aux chefs de projet de cette présentation. J'ai quelque chose dont j'ai déjà discuté avec eux. J'étais même en train de regarder des éléments du guide de l'impact budgétaire et des autres bonnes pratiques d'impact budgétaire internationales. Souvent, quand on intègre un bénéfice dans l'impact budgétaire, que ce soit dans notre guide ou même dans d'autres avis en oncologie ou d'autres, on a déjà une certaine démonstration de preuve.

La question est : si on n'a pas à un certain niveau, à très court terme, une démonstration du bénéfice en termes de réduction de gonarthrose, je suis curieux de savoir s'il y avait dans les essais cliniques pivots des données qui traduisent, même avec une incertitude, avec une

hétérogénéité, un certain bénéfice en termes de réduction de la gonarthrose, de la coxarthrose ou autre chose ? Cela me paraît un peu bizarre.

M^{me} MARGIER.- On n'a rien du tout, puisque tout repose sur des hypothèses de risques qui reposent elles-mêmes sur le fait de réduire ou pas l'IMC. En gros, le (inaudible 2.43.22) l'IMC puis les gonarthroses (inaudible 2.43.28) qui est binaire. L'équation est très simple. Je pense que ce n'est pas la peine de discuter autant de l'analyse d'impact budgétaire. Elle est fausse.

Un chef de projet du SEM.- Exactement.

M^{me} PARIS.- On a des réserves majeures sur les deux.

Un chef de projet du SEM.- Sur l'analyse de l'efficience, on n'a pas de réserve majeure. On a une incertitude globale majeure. Sur l'analyse d'impact budgétaire, on a une réserve majorée.

Un chef de projet du SEM.- Indéniablement, oui je pense.

M^{me} PARIS.- D'accord. Pierre-Jean.

M. BENEZET.- Si je peux intervenir en quelques mots sur la question de la gonarthrose, simplement deux éléments. Le premier élément, c'est vrai qu'il y a un impact très fort de la surcharge pondérale sur le côté mécanique de la gonarthrose, que la perte de poids est très favorisant, très favorable à la diminution des douleurs, voire à la disparition de l'indication de prothèses, c'est le premier point.

Le deuxième point, c'est que gonarthrose fatale, Je ne comprends pas bien. Les complications qui peuvent arriver sont tout de même maintenant de moins en moins fréquentes avec tous les travaux qui ont été faits. Ce sont : l'infection, mais qui est tout de même heureusement relativement rare, et le décellement de la prothèse, mais fatale, non, je ne comprends pas.

C'est tout pour mes remarques.

M^{me} PARIS.- Merci. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Oui, justement je rebondissais sur la remarque sur le nombre de réserves majeures. Je pensais, à vous entendre sur l'efficience, que le problème qu'il y avait d'avoir utilisé un horizon temporel sur vie entière, mais par contre de ne pas avoir modélisé le rebond, vous avez dit que c'était une réserve importante ? De fait, et cela a été discuté en GT Eco, je ne devais pas être là, cela n'a pas été discuté comme pouvant être une réserve majeure ?

M^{me} MARGIER.- Nous n'avons pas de réserve majeure, nous n'avons que des réserves qui sont importantes. Ce que nous regrettons, c'est qu'ils n'aient pas à tester, qu'ils n'aient pas fait d'analyse de sensibilité sur ce qui va se passer après deux ans. Or, on ne sait pas ce qui va se passer après deux ans.

Evidemment, en fonction de comment on modélise, soit on a un RDCR très bas, soit un RDCR qui est très élevé. C'est pour cela qu'on a une réserve importante sur ce point.

Je me permets de répondre, parce que j'ai peur qu'on n'ait pas le quorum, parce que les gens vont partir au fur et à mesure. Comme on connaît le dossier par cœur, parce que vu 1 000 fois, je ne pense pas qu'il y ait beaucoup de doute (inaudible 2.46.11). Y a-t-il d'autres questions ?

M^{me} PARIS.- Non. De toute façon, Sandrine, pour répondre aussi à ta question, si on met une incertitude globale majeure ou une réserve majeure, concrètement, cela aura à peu près le même poids. On peut donc rester sur ce qui était proposé.

On va pouvoir passer au vote.

Je voulais juste dire qu'en ce moment, au collège, cette semaine ou la semaine prochaine, nous devons valider un beau travail des services de la HAS en collège sur le parcours obésité adulte. Nous avons déjà validé le parcours obésité enfant. C'est clair que la prise en charge de l'obésité, c'est pluridisciplinaire, c'est global, c'est plein de dimensions. Evidemment, ce médicament était une opportunité, sans doute pour une partie de la population, mais ce n'est pas la seule façon [coupure de connexion 2.47.31 - 2.47.48].

Un chef de projet du SEM.- technique, de façon vraiment à pallier à cette incertitude. Finalement, l'industriel a corrigé pas mal de choses et n'a pas finalement répondu à toutes nos attentes. A titre d'exemple, la structure du modèle était fausse, c'était une ancienne version. Même la structure a été corrigée suite à l'échange technique. On trouve cela regrettable que cet échange technique a plus permis d'améliorer la qualité du dossier et non à répondre à toutes nos interrogations. C'est peut-être une des premières fois que je vois cela dans un dossier. Merci Valérie.

M^{me} PARIS.- Merci. Je propose qu'on vote Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 16 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Ouf, j'ai eu un peu peur que l'on n'ait plus le quorum. Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je n'ai pas remercié les chefs de projet pour ce dossier. Je les remercie et je remercie Sébastien pour tous les échanges qu'on a eus. Je souhaite une bonne continuation au chef de projet, et le meilleur pour la suite.

Puisqu'on est sur les départs, je regrette évidemment le départ de Dominique. C'est très dommage pour la CEESP, mais j'espère qu'elle fera plein de belles choses pendant tout son temps libre, qu'elle ne passera pas à la CEESP.

M^{me} PARIS.- Le temps libre, je demande à voir le temps libre de Dominique.

M. LAZZAROTTO.- Merci à toi, Jennifer, j'ai oublié. Merci beaucoup pour ce dossier. C'était sensas. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci à tous pour cette réunion marathon.