



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. WEGOVY - Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à l'audition.

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

(Patrick Emiel, Léa Gaillard, Lysiane Jubin et Sébastien Czernichow rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de NOVO NORDISK. Je suis désolé pour le retard que nous vous avons imposé, ce n'est pas voulu. Nous allons revoir le dossier de WEGOVY, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes pour votre présentation et nous garderons dix minutes d'échange, tout cela dans des timings précis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Le laboratoire NOVO NORDISK a sollicité une audition suite à l'avis de la commission du 9 novembre qui concernait l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité WEGOVY, le sémaglutide, qui est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un IMC initial supérieur ou égal à 30 ou supérieur ou égal à 27 et inférieur à 30 en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

Dans l'avis du 9 novembre, pour rappel, vous avez estimé que WEGOVY apportait un SMR modéré uniquement chez les patients adultes ayant un IMC initial supérieur ou égal à 35 et âgés de moins de 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Je vous rappelle que vous avez conditionné le maintien de ce SMR modéré à la réévaluation de WEGOVY dans un délai maximum de deux ans sur la base des résultats de l'étude de phase 3 SELECT qui vise à évaluer le risque d'événement cardiovasculaire chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires, puisque les résultats seront disponibles au premier trimestre 2024, considérant les incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de WEGOVY dans la prévention de ces risques cardiovasculaires liés à l'obésité.

En l'état actuel du dossier, la commission a considéré que WEGOVY n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, considérant notamment :

- l'absence de données robustes permettant de montrer l'impact de WEGOVY sur la morbidimortalité cardiovasculaire liée à l'obésité ;
- l'absence de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités ;

- que les données d'efficacité ne sont fondées que sur des critères intermédiaires et non des critiques cliniques ;
- des inconnues sur la tolérance à long terme ainsi que sur l'observance.

La commission a également considéré que WEGOVY n'était pas susceptible d'avoir un ISP. Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY, il a été proposé que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

Patrick Emiel.- Très bien, merci. Bonjour à tous. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci de nous permettre de faire cette audition.

Je suis Patrick Emiel, Vice-Président aux affaires économiques et publiques chez NOVO. Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Lysiane Jubin, qui est Directrice médicale obésité, et de Léa Gaillard, qui est chef de projet accès au marché. Nous avons demandé également au Professeur Sébastien Czernichow, qui est chef du service de nutrition à l'hôpital Georges Pompidou, de nous accompagner. Je passe les liens d'intérêt, car j'imagine que vous les avez vus.

La raison pour laquelle nous avons demandé cette audition, c'est bien sûr parce que nous sollicitons quelques modifications, et notamment la suppression de la conditionnalité du SMR, la modification du SMR modéré en SMR important et la modification de l'ASMR V en ASMR IV.

Le programme de développement de WEGOVY consiste à avoir six études cliniques de phase 3 de supériorité, multicentriques et randomisées. Elles sont en double aveugle, en groupes parallèles et comparatives. C'est donc un solide plan de développement.

Il y a cinq études versus placebo et une étude versus traitement actif, une durée de 68 semaines pour la plupart des études, excepté pour STEP 5 qui a duré 104 semaines. Un peu plus de 5 000 patients ont été inclus et près de 3 000 patients ont reçu WEGOVY.

Ce ne sont pas des analyses de données précoces et encore limitées dans un contexte d'incertitude sur l'effet réel ou le profil de tolérance. Nos revendications, telles que nous les avons formulées dans ce dossier, s'appuient sur des données vraiment robustes issues d'un développement complet et abouti sur des critères évaluant à la fois la perte de poids, l'amélioration de marqueurs cardiométaboliques ainsi que la qualité de vie. Ces données seront prochainement complétées par les résultats de l'étude SELECT, comme vous l'avez mentionné, évaluant le bénéfice cardiovasculaire de WEGOVY chez les patients souffrant d'obésité.

Je vais passer la parole au Professeur Czernichow.

Sébastien Czernichow.- Merci. Merci de l'invitation pour venir présenter quelques diapositives dans le cadre de ce dossier. Effectivement, je m'occupe d'un service de médecine de l'obésité à l'hôpital Pompidou. L'idée était de présenter quelques éléments clefs. Nous

avons des recommandations de la HAS qui datent de juin 2022. J'ai fait ressortir sur cette diapositive un élément de l'argumentaire de ces recommandations, à savoir la recommandation 29, qui rappelle que l'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif de poids, même s'il est évidemment indispensable pour les patients, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque au sens cardiométabolique et la qualité de vie et de la morbidité.

Je vous ai indiqué sur cette diapositive les bénéfices attendus, notamment sur les critères de morbidité, qui sont associés à une perte de poids. Vous voyez sur la partie gauche du tableau l'ampleur des pertes de poids et de ce qui est connu dans la littérature. Ce n'est pas un tableau que j'ai fabriqué, c'est un tableau qui vient des recommandations de la HAS. C'est ce qu'on observe en pratique clinique.

Pour des niveaux de perte de poids qui sont de 3 % à 5 % du poids initial, on observe une amélioration du bilan lipidique, de la glycémie, une amélioration du risque de développer un diabète de type 2. C'est notamment issu des grands essais de prévention du diabète chez des personnes avec une intolérance au glucose. On observe également une amélioration de la fertilité.

Si on pousse un peu plus le bénéfice de la perte de poids, à 5 % à 10 %, qui sont des objectifs que l'on va fixer aux patients en consultation, on continue à améliorer les autres paramètres du syndrome métabolique, notamment la tension artérielle, le LDL et le HDL-cholestérol, le risque de dépression, les douleurs articulaires et puis des éléments de la fonction sexuelle et de l'incontinence urinaire.

Si on pousse un peu plus loin, au-delà de 10 %, c'est la réduction du risque d'apnée du sommeil, de la NASH et la qualité de vie.

Sur cette diapositive, nous avons synthétisé les résultats des essais STEP 1 à STEP 5 qui ont chacun des caractéristiques un peu différentes qui sont résumées globalement dans les sous-groupes de populations en dessous des titres des études. Ce que vous pouvez voir et qui est résumé dans le titre, c'est que globalement il y a une supériorité statistique et qui pour nous est aussi cliniquement significative, et là je reprends la casquette du clinicien, par rapport au placebo sur la perte de poids.

On voit aussi que bien entendu, tous ces résultats sont obtenus chez des patients qui suivent des modifications à la fois de l'activité physique et de la diététique. Ce qui est le plus important à regarder sur cette diapositive, c'est l'avant-dernière ligne, c'est-à-dire le pourcentage de perte de poids versus placebo. Vous voyez que dans STEP 1 à STEP 5, on est entré dans la catégorie des médicaments que l'on appelle les « double-digit », c'est-à-dire qui induisent une perte de poids d'au moins 10 %, à l'exception de l'étude STEP 2 qui était dans une population de patients diabétiques. C'est une notion que nous retrouvons dans à peu près tous les contextes de perte de poids.

Le dernier point sur cette diapositive est que l'IMC moyen initial dans les études STEP 1 à 5 est supérieur à 35 à chaque fois, sauf dans un des sous-groupes de STEP 4 qui était à 34,4 kilogrammes par mètre carré.

Un critère qu'on reprend aussi en général dans tous les essais cliniques de médicaments de l'obésité mais aussi en chirurgie de l'obésité, c'est qu'on va regarder le pourcentage de sujets qui perdent plus de 10 %, 15 % ou 20 % du poids, et c'est ce qu'on voit ici résumé sur cette diapositive. Avec les essais STEP 1 à 5, à l'exception des patients diabétiques, il y a plus de 50 % des patients qui perdaient au moins 15 % de leur poids initial et environ un tiers des patients qui perdaient au moins 20 % de leur poids initial.

Pour nous, en tant que médecins de l'obésité, ce sont des résultats extrêmement importants dans le sens où aujourd'hui, en dehors bien sûr de la prise en charge diététique, d'activité physique et psychologique qui reste et qui restera de toute façon le socle de notre prise en charge quel que soit le traitement proposé aux patients — et bien entendu les patients répondent à cette prise en charge —, dans les populations de patients obèses et qui sont les plus sévères, notre seule vraie alternative efficace aujourd'hui est la chirurgie de l'obésité.

En résumé, et en sachant de nouveau qu'il n'y a aucune donnée nouvelle présentée sur ces trois ou quatre diapositives puisque ce sont des données qui ont été présentées dans le dossier initial mais qui sont juste synthétisées et présentées un peu différemment, il y avait, sur les critères secondaires hiérarchisés dans les essais STEP 1 à 5, une diminution significative versus le placebo du tour de taille, de la pression artérielle systolique. Sur les critères secondaires non hiérarchisés, il y avait une variation du taux de LDL et de CRP qui semble également indiquer un effet bénéfique en faveur du traitement par rapport au placebo.

Pour reprendre la première diapositive que j'ai présentée sur ce qui est inclus dans les recommandations HAS obésité, c'est bien sûr la perte de poids, mais une recherche de bénéfice sur des marqueurs intermédiaires du risque cardiométabolique. C'est ce que je vous ai présenté ici en attendant bien sûr les résultats de l'étude cardiovasculaire, dont les résultats seront obtenus dans deux ans.

Un dernier point, qui était aussi dans le dossier initial mais peut-être pas bien exprimé, est la diminution ou l'arrêt des traitements des comorbidités. Sur la partie gauche, vous avez les antihypertenseurs. Sur la partie droite, vous avez les hypocholestérolémiants. On voit qu'en moyenne, 30 % des patients d'un côté et 15 % de l'autre côté dans le groupe traité arrêtaient ou diminuaient leur traitement antihypertenseur ou hypocholestérolémiant grâce à la perte de poids induite par le médicament, versus 13,5 % et 13 % dans le groupe placebo.

Patrick Ernie. Merci, Professeur Czernichow. Nous arrivons sur les comparateurs cliniquement pertinents. Il existe deux traitements aujourd'hui dans le traitement de l'obésité qui ont une autorisation de mise sur le marché, à la fois XENICAL, que la commission a pu voir en 2006 et auquel elle a attribué un SMR insuffisant, et SAXENDA, qui a été commercialisé début 2021 mais qui n'a jamais été évalué par la commission de transparence à ce jour.

Oui, SAXENDA pourrait être le seul comparateur cliniquement pertinent de WEGOVY, en tout cas dans l'indication AMM évaluée, sous réserve des conclusions de la commission et si toutefois une demande d'évaluation était sollicitée, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui, raison pour laquelle nous considérons en conclusion qu'il n'y a actuellement pas de comparateur cliniquement pertinent de WEGOVY dans l'indication d'AMM. Nous avons fait des observations écrites à ce titre.

La revendication que nous souhaitons faire est le retrait de l'évaluation conditionnelle.

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique des études cliniques, avec des phases 3 de supériorité en double aveugle, comparatives, et donc de la robustesse des résultats obtenus, qui ne peuvent être qualifiés de préliminaire comme je l'avais dit précédemment ;
- de la pertinence du critère poids dans l'évaluation d'un traitement contre l'obésité qui permet de mesurer l'impact de WEGOVY, certes sur le poids mais aussi sur la réduction des facteurs de morbidité ;

les données cliniques présentées, issues d'un développement complet et abouti, ne soulèvent pas d'incertitude quant à l'efficacité et la tolérance de WEGOVY, et c'est la raison pour laquelle WEGOVY n'est pas éligible selon nous à une évaluation conditionnelle. Nous demandons donc le retrait de la mention.

En revanche, bien évidemment, il est prévu que les données de l'étude SELECT soient bien déposées dans un délai de deux ans, comme l'a demandé la commission.

Concernant la modification du SMR, compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de ses complications ;
- de l'absence de comparateur placé en première intention, puisque c'est quelque chose que vous avez déjà évalué au moment de l'accès précoce ;
- de la qualité de la démonstration de l'efficacité et de la tolérance de WEGOVY à travers un programme d'étude complet et abouti ;
- de l'efficacité importante de WEGOVY, démontrée sur la perte de poids qui a valeur prédictive de son bénéfice sur certains critères cardio-métaboliques et de morbidité ;
- du profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables classiques gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires, et bien connus puisque vous connaissez la classe des GLP-1 ;

et bien que WEGOVY soit un traitement suspensif, comme l'ensemble des mesures dans le traitement de l'obésité, et notamment comme la chirurgie bariatrique, nous sollicitons un SMR important chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 35 et âgés de moins de 65 ans, qui est le scope que vous aviez décidé et pour lequel nous étions d'accord.

Pour la modification de l'ASMR, compte tenu :

- du besoin médical non couvert ;
- de l'absence d'alternative médicamenteuse recommandée et remboursée dans l'indication, que vous aviez pris en compte là aussi lors de l'accès précoce ;

- de l'importance de la baisse de poids apportée par le WEGOVY par rapport à un placebo sur des critères de perte de poids à valeur prédictive de son bénéfice sur certaines complications, des marqueurs de risque cardiovasculaire et de qualité de vie ;
- du profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires, bien connu par vous-mêmes dans la classe des GLP-1 ;

nous sollicitons pour WEGOVY une amélioration du service médical rendu mineure, donc une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle mentionnée juste avant et décidée par la commission et que nous acceptons.

Je vous remercie. Nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Vous avez parfaitement respecté le timing. Nous nous donnons dix minutes de questions. Nous commençons par Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci beaucoup pour cette présentation. Vous avez utilisé le mot de « critère intermédiaire » au moment où vous parliez de l'hypertension, de la CRP et du bilan lipidique. Je crois que c'est vraiment le noeud gordien de la discussion. Qu'est-ce qu'un critère cliniquement pertinent ?

Je trouve que dans votre présentation, vous faites l'imputabilité systématique sur des modifications liées encore une fois à des critères intermédiaires vers des critères finaux qui ne sont actuellement pas obtenus. Il y a peut-être une surinterprétation du document de la HAS, qui je pense montrait juste des effets attendus plutôt que vraiment une étude de surrogacy validant la relation causale entre l'un et l'autre. Quelle est votre analyse ?

Sébastien Czernichow.- Je ne sais pas si c'est au laboratoire que la question est posée.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est au laboratoire que je m'adresse. Dans le document de la HAS, il est dit qu'on n'attend pas qu'une réduction pondérale et que ce qu'on attend aussi, ce sont des réductions de morbidité notamment sur des éléments cardiovasculaires.

Vous faites l'imputation en disant que parce que c'est dans un même tableau, sur la même ligne, il y a un lien entre les deux. Je n'ai pas compris comme cela cette recommandation 29. Vous utilisez vous-mêmes un terme qui est exact. Tout ce que vous évoquez, l'hypertension, la CRP, ce sont des critères intermédiaires. Ce ne sont pas des critères cliniquement pertinents que l'on appelle des critères finaux. Pour valider cela, il faut des études de surrogacy qui sont extrêmement dures à atteindre. Il y a toute une méthodologie qui dépasse le fond de la discussion.

Patrick Emiel.- J'entends bien. Professeur Czernichow ou Docteur Jubin ?

Sébastien Czernichow.- Je peux vous donner mon avis en tant que médecin de l'obésité, mais je ne suis pas sûr que ce soit la question posée aujourd'hui dans la discussion. Je peux répondre après aussi éventuellement, sauf si Lysiane Jubin veut répondre.

Lysiane Jubin.- Je vous en prie, Professeur Czernichow, allez-y.

Sébastien Czernichow.- Je ne sais pas exactement quel est l'objet de la discussion aujourd'hui entre un point de vue méthodologique d'analyse de médiation, de critère de jugement direct sur les facteurs de risque ou autres. Si l'enjeu est de savoir s'il faut s'occuper du poids des patients et si le critère de poids en tant que tel est suffisamment pertinent pour les gens que nous voyons en consultation, je peux répondre que oui, il est pertinent, quand on fait 150 kilogrammes, de savoir si on a accès à une thérapeutique pour perdre du poids, parce qu'on n'a pas beaucoup d'autres alternatives.

Ensuite, sur les résultats des marqueurs intermédiaires ou facteurs de risque cardiométaboliques, on les appelle comme on veut, mais si on parle à des hypertensiologues en leur disant que la pression artérielle est un marqueur intermédiaire et pas une vraie maladie, ils ne sont pas contents, et c'est la même chose pour les diabétologues. Je pense que c'est peut-être un débat un peu sans fin.

En tout cas, l'utilisation d'un médicament que nous utilisons en tant qu'un des centres dans le cadre de l'accès précoce, puisque nous avons accès à WEGOVY actuellement chez les patients avec un IMC au-dessus de 40 avec un des quatre éléments listés dans l'accès précoce, nous permet effectivement de modifier certains traitements et d'améliorer ces facteurs intermédiaires.

Est-ce pertinent ou non vis-à-vis de la commission ? Ce n'est certainement pas à moi d'en juger. En tant que médecin, ma réponse est « oui ». Je ne pense pas pouvoir aller plus loin.

Mon autre point de vue est que dans deux ans il y aura les résultats d'un essai sur des critères durs cardiovasculaires, et je pense que c'est une démarche qui est importante, qui est reconnue et listée dans le dossier, et que nous attendons aussi par ailleurs, en tant que cliniciens. Je ne peux pas aller plus loin.

Pierre Cochat, Président.- Nous entendons bien, mais quand même, l'indication du médicament, vous la connaissez. C'est en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids chez les adultes ayant un IMC supérieur à 30.

Sébastien Czernichow.- Oui. Je n'ai pas bien compris en quoi cela s'opposait à ce que je viens de dire.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne s'oppose pas. Cela précise l'objectif, le critère de jugement primaire.

Sébastien Czernichow.- Oui. Après, il y a des congrès entiers de cardiologie, de HTA, de diabétologie et de nutrition sur ce sujet, donc je ne sais pas si j'ai le temps de répondre à la question en une ou deux minutes. D'ailleurs c'est peut-être une question pour le laboratoire et pas pour moi. Globalement, aujourd'hui, la question pour moi, c'est qu'en consultation nous avons des patients, dans le cadre de l'accès précoce, qui ont un IMC au-dessus de 40. Cela me permet aujourd'hui de leur dire « nous n'envisageons pas ou pas tout de suite la chirurgie bariatrique, j'ai une autre alternative ».

Il y a en moyenne 300 à 350 interventions bariatriques dans mon établissement donc je suis en tout cas content de pouvoir proposer autre chose. Même si aujourd'hui nous sommes limités aux patients au-dessus de 40, cette alternative existe et je pense que cela rend service. Je ne peux pas aller plus loin.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous avons bien compris que vous n'aviez pas de données cliniques de sécurité cardiovasculaire actuellement, qu'elles arriveront, nous l'espérons, dans les deux ans avec les résultats de l'étude SELECT. Pour le moment, vous parlez essentiellement de risques cardiométaboliques.

Quand on regarde un peu ce que vous avez dans vos études, il y a effectivement des données relativement solides, puisque c'est un critère secondaire hiérarchisé des six études sur la pression artérielle systolique, qui baisse, modestement, de 4 à 5 millimètres de mercure en moyenne, mais qui baisse et ce de façon consistante entre les essais.

Sur le diabète, finalement, nous n'avons pas grand-chose. Dans l'essai STEP 2 qui incluait des diabétiques de type 2, la HbA1c baissait, mais c'était logique. Là, on parle d'une AMM qui exclut les patients diabétiques, donc nous avons finalement très peu de choses sur la prévention d'apparition d'un diabète, etc.

Sur les lipides, les données sont exploratoires. Ce n'était pas des critères hiérarchisés. Il y a essentiellement une baisse des triglycérides qui est assez marquée, mais vous savez que cela ne fait pas partie de nos scores de risque cardiovasculaire global. C'est un facteur qui est considéré plus comme un marqueur de risque que comme un véritable facteur de risque. Finalement, sur les véritables facteurs de risque, c'est-à-dire le LDL ou le rapport LDL-HDL, il y a une petite tendance suggérée par les résultats qui sont exploratoires, mais qui est assez minime.

Finalement, nous n'avons pas grand-chose actuellement sur ce que vous appelez les risques cardiométaboliques. Vous nous apportez aujourd'hui des données complémentaires sur le pourcentage de patients qui en cours d'essai ont diminué ou arrêté les traitements antihypertenseurs et antilipidiques. C'est relativement intéressant, mais là encore il s'agit de données purement exploratoires. C'est l'interprétation que j'ai de ces données, je voulais que vous me donniez votre avis.

Cela ne peut pas être un critère hiérarchisé, bien sûr, puisque c'est une analyse post hoc, mais je voulais aussi vous demander pourquoi vous n'aviez pas essayé de déterminer l'impact du produit sur un risque cardiovasculaire global comme le score de Framingham ou, puisque nous sommes en Europe, le score SCORE. Cela aurait pu avoir un poids plus intéressant et donner une orientation plus précise sur l'impact cardiovasculaire futur de ce médicament.

Léa Gaillard.- Je peux peut-être répondre sur la raison de l'absence d'un score de risque cardiovasculaire. Vous l'avez très bien dit, la raison est que les études ont été faites de manière internationale et qu'il aurait fallu se mettre d'accord sur un score universel international, ce qui n'a pas été le cas, d'autant plus que l'étude SELECT va répondre à toutes ces questions.

Effectivement, il n'y a pas eu d'analyse post hoc sur le score de Framingham ou le score SCORE, justement parce qu'il n'y a pas de consensus entre les pays.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Est-ce que cela va, Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais j'attends avec impatience les résultats de l'étude SELECT.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Pierre Thierry ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. Je remarque que vous ne remettez pas en cause le seuil d'IMC de 35 alors que je crois que l'AMM est à partir de 30, mais je vais quand même garder ma question. Entre 30 et 35 notamment, votre médicament est efficace en s'ajoutant aux règles hygiéno-diététiques et d'exercice, qui, particulièrement entre 30 et 35 si elles sont bien suivies, ont aussi des effets bénéfiques tels que ceux qui sont démontrés ici.

Je suis le représentant des usagers. Vous avez dit vous-mêmes que la poursuite des règles hygiéno-diététiques et d'exercice était importante, donc évidemment, cela justifie la restriction de cette prescription à un environnement tel que le vôtre, où on garantira que les patients vont bien continuer à suivre ces comportements et les encourager à le faire. Entre 30 et 35, et c'est la question que je vous pose directement, dans quelle mesure un médicament de ce type peut-il encourager les gens à abandonner au contraire les règles hygiéno-diététiques et d'exercice qui sont indissociables de l'effet bénéfique de ce médicament ?

Pierre Cochat, Président.- Le temps étant terminé, je vous demande une réponse la plus brève possible.

Patrick Emiel.- Sébastien Czernichow ?

Sébastien Czernichow.- Je vais répondre en qualité de médecin nutritionniste, pas en qualité de laboratoire et de positionnement d'une molécule. Simplement, je vais répondre à la question par une question. Il y a des essais de médicaments dans l'hypertension artérielle, et on ne se pose jamais la question de savoir pourquoi on n'oblige pas les gens à suivre le DASH diet, avec des questionnaires de suivi pour bien vérifier qu'ils suivent bien les recommandations nutritionnelles qui ont une efficacité absolument majeure dans le contrôle de la pression artérielle. En revanche, ces questions se posent toujours pour les personnes obèses. Ça un peu de mal à comprendre pourquoi.

A priori, il n'y a pas de raison que ce médicament ne marche pas dans d'autres classes inférieures de l'IMC, et j'espère qu'un jour en tant que prescripteurs nous y aurons accès. En revanche, compte tenu du contexte spécifique à la France, le fait de réserver dans un premier temps l'usage de ce médicament à des médecins spécialistes me semble raisonnable, personnellement. Étant dans un centre spécialisé dans l'obésité où nous ne voyons que des personnes avec une obésité supérieure à 35 kilogrammes par mètre carré, cela ne changera strictement rien à ma pratique donc personnellement, cela me convient.

Bien sûr, nous allons ne pas pouvoir prescrire ce médicament à 12 % ou 13 % de la population française, mais peut-être que sur cette période transitoire, c'est raisonnable.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Patrick Emiel, Léa Gaillard, Lysiane Jubin et Sébastien Czernichow quittent la séance.)

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire, Pierre. Si on va vers la révolution de la prévention par rapport à ce qu'il a dit, entre 30 et 35, aux Etats-Unis, si on fournit les aliments frais à la population, on a des réversibilités de l'hypertension et du diabète de type 2.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai, absolument.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est donc un encouragement à continuer à avoir de la nourriture ultraprocessée et à continuer de maigrir grâce à des médicaments, qui sont plus faciles à prescrire que d'engager les gens à acheter des légumes, qui aux Etats-Unis ne sont disponibles à peu près nulle part.

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

Pierre Cochat, Président.- Pour les gens, c'est plus facile à suivre aussi, mais bon.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Sauf dans les endroits que visite Jean-Christophe Mercier, parce qu'il ne va que dans les bons endroits.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes un peu coincés par le temps, donc je ne sais pas si je vous donnerai à tous la parole, je vous le dis à l'avance. Nous commençons par Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je parle sous le contrôle de la personne qui représente l'ANSM, mais il semble que depuis le mois d'octobre, puisque c'est quand même l'ANSM qui décide qui peut prescrire le médicament même si nous pouvons émettre des recommandations, le médicament est aujourd'hui autorisé pour l'ensemble des prescripteurs, médecins généralistes inclus.

Compte tenu de tout ce qui a été dit, quelles peuvent être les marges de manœuvre de la Haute Autorité de Santé pour infléchir cette décision ? Ils attendent encore les avis de différentes sociétés, mais aujourd'hui, et le chef de projet semble vouloir apporter des éléments de réponse, le médicament est autorisé pour l'ensemble des prescripteurs, médecins généralistes inclus. Je n'ai rien contre les médecins généralistes, mais compte tenu des réserves que nous avons faites sur la complexité de la prise en charge de cette pathologie, cela me paraissait peut-être un peu excessif.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, Albert. Pour répondre à votre question, en effet, l'ANSM a écrit « liste I », en termes de conditions de prescription, ce qui correspond comme vous le dites uniquement à une prescription par un médecin. Dans l'avis précédent, en phase contradictoire à l'heure actuelle, la commission a restreint aux médecins spécialistes, et vous avez aussi préconisé que ce soit un médicament qui ait un statut de médicament d'exception auprès de la DSS. Il faut voir avec les personnes de la CNAM et de la DSS qui sont connectées, mais en tout cas il y aura cette précision dans votre avis. Après, en termes de leviers, Sophie, Pierre ?

Pierre Cochat, Président.- Malheureusement, je crains qu'Albert ait raison.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous espérons que ce sera pris dans les arrêtés d'inscription au Journal officiel, que la prescription aux spécialistes que nous avons définie la dernière fois sera reprises dans le Journal officiel.

Pierre Cochat, Président.- C'est un vrai problème qui se pose pour d'autres produits aussi. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- J'ai juste une remarque. J'étais assez sensible à l'argument disant que cela donnait une alternative à la chirurgie. On sait d'abord qu'il y a de la chirurgie par excès et que deuxièmement, en termes thérapeutiques, c'est un traitement beaucoup plus lourd mais qui est souvent proposé. Il n'y a pas eu de comparaison, et peut-être que sur le plan académique cela mériterait de le faire, mais s'il est possible de soustraire un certain nombre de patients à la chirurgie — statistiquement, j'entends -, cela peut être tout à fait intéressant quand même.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai, mais cela n'a pas été non plus évalué. C'est le problème. Est-ce que le chef de projet a une réponse à cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Par rapport à la chirurgie bariatrique, les experts disaient que c'était uniquement pour les patients à l'IMC supérieur à 40. Dans les recommandations de la HAS que citait le laboratoire, en termes de stratégie, il faut d'abord selon eux mettre en place un traitement par analogue du GLP-1 avant de passer par la chirurgie bariatrique. C'est l'explication de la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux remarques, la première sur la conditionnalité. Je ne vois pas qu'ils aient amené d'argument pour que nous modifiions la conditionnalité, parce que prouver l'outcome cardiovasculaire est quand même important. D'un autre côté, la perte de poids, le pourcentage de patients qui perdent X kilogrammes est très significatif et c'est manifestement un saut quantique dans le domaine.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Qu'appelles-tu « très significatif » ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Par exemple, le pourcentage de gens qui perdent 20 kilogrammes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais entre les bras, c'est de l'ordre de 10 %. La différence moyenne relative de poids n'est pas énorme.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est ce qui a été vu de mieux avec les traitements médicamenteux jusqu'à présent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout un effet mirobolant. Vous n'avez pas tellement reparlé de la tolérance et c'est ce qui m'avait aussi frappée.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis bien d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a quand même beaucoup de troubles digestifs. Il y a eu des pancréatites, des troubles de la vésicule. J'ai trouvé qu'ils n'en parlaient pas du tout aujourd'hui. Cela m'a un peu gênée.

Enfin, je trouve qu'avec toutes les études qu'ils ont, pour rejoindre un peu ce qu'a dit Jean-Christophe, c'est dommage parce qu'il y a des méthodes un peu méta-analytiques pour évaluer justement si un critère est un surrogate. S'ils avaient ces mesures un peu cliniques, ils pourraient le démontrer une fois pour toute. Ce serait déjà un élément important à savoir alors que là ce qu'ils appellent l'effet prédictif est juste déclaratif.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- En forçant un peu le trait, benfluorex baissait l'hémoglobine glyquée, cela baissait le poids et cela réduisait les effets indésirables dramatiques. Un biomarqueur n'aura jamais l'ensemble des propriétés d'un médicament. La physiopathologie est beaucoup trop complexe pour imaginer que cela supporte l'ensemble du mécanisme.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Là, la différence, c'est qu'avec les antagonistes du GLP-1, nous avons de très anciennes expériences dans le diabète de type 2.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, tu marques un point, mais sans parler de la toxicité, pour l'apnée du sommeil, on pensait que cela allait diminuer les éléments cardiovasculaires, et cela a montré que cela ne le faisait pas.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas de même nature.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non, mais vous savez, on a toujours une surestimation du bénéfice, et à l'inverse on sous-estime la safety. On est exactement là-dedans. C'est-à-dire qu'on impute le fait que la diminution de la CRP, la diminution de la pression artérielle, des triglycérides, va changer quelque chose aux patients, mais pour l'instant nous n'en avons pas la preuve.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Par ailleurs, Claude, on n'est pas sur les mêmes posologies non plus par rapport aux autres analogues.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Oui. Je voulais dire que ce laboratoire commercialise aussi OZEMPIC avec la même molécule, qui est accessible en liste I, prescrit par les médecins généralistes pour le diabète de type 2, et apparemment il y aurait des cas de mésusage sur ce produit. En fait, les gens l'utiliseraient pour perdre du poids et non pas pour le diabète.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- D'où la pénurie d'accès pour les diabétiques.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Voilà. Du coup, je pense qu'il faut absolument le réserver à des prescripteurs spécialisés. C'est ce qu'on disait tout à l'heure.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- En tout cas au début.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je vais aller dans le sens de Serge tout à l'heure. J'avais dû quitter la séance la première fois en septembre avant le vote et j'avais été assez étonné d'apprendre que le vote final était un SMR modéré. Je trouve qu'un médicament quel qu'il soit, qui est soutenu par six grands essais cliniques randomisés regroupant 3 000 ou 4 000 patients et dont la méthodologie est correcte, Sylvie nous le disait, mérite quand même, quelle que soit l'indication clinique – et ici c'est l'obésité, donc le paramètre de mesure dans l'obésité est la perte de poids – un SMR important.

Je ne reviens pas sur la conditionnalité et je ne reviens pas sur l'ASMR, parce que nous reparlerons de l'ASMR lorsque nous aurons les résultats de sécurité cardiovasculaire. Dans l'immédiat, je pense qu'il n'est pas souhaitable de le modifier. Par contre, je pense que cela justifie un SMR important. Nous avons attribué un SMR important à beaucoup beaucoup moins que cela.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez de ton avis, Jean-Claude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question d'Ilhem.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Rapidement, je voudrais un éclaircissement sur l'indication. Pour le coup, il me semble que c'était plutôt pour les patients non diabétiques. Est-ce que ce sera bien l'indication votée ? Est-ce que ce sera bien restreint aux patients non diabétiques ?

Pour répondre à la question sur les recommandations, si les restrictions de prescription sont bien précisées dans le paragraphe « recommandations », nous pourrions le reprendre dans les JO.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Pour l'indication, est-ce bien chez les non diabétiques ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, vous n'aviez pas restreint en fonction de comorbidités. Dans l'AMM, il y a les diabétiques.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En fait, c'est le laboratoire qui revendiquait uniquement chez les non diabétiques.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Dans les études, il n'y avait que des patients non diabétiques.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Si nous n'avons pas de données sur les patients diabétiques, ne faut-il pas restreindre ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a une étude avec des diabétiques. Les autres étaient exclus de l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Si vous vous souvenez, nous avons parlé de cette perte de poids quand nous l'avions vu comme antidiabétique.

Je propose que nous passions au vote pour un maintien ou non de l'évaluation antérieure, qui était un SMR modéré conditionnel et une ASMR V.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste revenir sur un élément par rapport au CCP, puisque le laboratoire l'a abordé tout à l'heure. En fait, il existe bien le liraglutide, qui est recommandé au même niveau dans la stratégie. Il a une AMM dans une indication équivalente, mais le laboratoire, qui s'avère être également NOVO NORDISK, ne vous a jamais fait de demande de prise en charge.

Dans l'avis d'accès précoce, nous avons écrit qu'il pouvait être considéré comme un CCP sous réserve des éventuelles conclusions de la commission si jamais le laboratoire vous en faisait la demande. Je voulais être sûre que vous soyez bien d'accord pour que nous écrivions la même phrase dans le droit commun. Tout à l'heure, le laboratoire disait qu'il n'y avait pas de CCP, ce n'est pas tout à fait juste.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je me souviens de ce que tu viens de dire. Nous en avons parlé.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est difficile de soutenir deux produits en même temps.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Nous allons voter sur le maintien ou le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 14 voix contre le maintien de l'avis et 7 voix pour le maintien de l'avis.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous revotions et que nous votions le niveau de SMR que vous souhaitez et le maintien ou non de la conditionnalité en même temps, et ensuite vous votez l'ASMR.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous faisons tout en même temps. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Sommes-nous obligés d'aller au-delà du SMR modéré ?

Pierre Cochat, Président.- Non. Tu fais ce que tu veux. Pour ceux qui avaient voté pour le maintien, il faut être cohérent, c'est-à-dire qu'il faut répéter le maintien, donc le SMR modéré conditionnel et l'ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour le SMR important, il y avait 14 voix. Pour le SMR modéré, il y avait 7 voix. Il y avait 18 voix pour un SMR conditionnel et 3 voix pour un SMR non conditionnel. Enfin, il y a 21 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- C'est donc un SMR important conditionnel et une ASMR V.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

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