



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2024

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.

Examen - Inscription - MOUNJARO (diabète type 2) (tirzépatide) (CT-20759)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à MOUNJARO. On va faire entrer l'experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le docteur Ledoux en situation de conflit d'intérêts.

(Le Dr Séverine Ledoux rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour, Madame Ledoux. Merci beaucoup de nous avoir rejoints pour ce dossier MOUNJARO. Désolé pour ce petit retard, on va voir le dossier en deux temps parce qu'il y a tout de même deux indications clairement différentes et peut-être faire des votes à deux moments différents, ce qui voudrait dire qu'on vous fera sortir un petit moment entre les deux morceaux de MOUNJARO, le temps qu'on vote, et on vous fera revenir après.

On va commencer par le diabète de type 2, le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet, ensuite on va écouter le rapport de la Fédération Française des Diabétiques, ensuite vous-même, et on aura comme rapporteur interne le professeur Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour, vous examinez la demande d'inscription de MOUNJARO à base de tirzépatide, qui est présenté sous six dosages en solution injectable en stylo pré-rempli.

Le tirzépatide est une molécule qui a des propriétés agonistes des récepteurs du GLP-1, une classe connue d'antidiabétique de type 2, et également agonistes des récepteurs du GIP, qui sont des récepteurs présents au niveau du pancréas, du cœur, du cerveau, et qui ont notamment une action sur la régulation de l'appétit. Le tirzépatide est un médicament à action prolongée qui s'administre par voie sous-cutanée hebdomadaire, une injection par semaine, et la posologie préconisée dans l'AMM est de 5, 10 ou 15 milligrammes.

Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. L'indication de l'AMM a été obtenue en septembre 2022 dans le diabète type 2 de l'adulte, chez l'adulte insuffisamment contrôlé en complément d'un régime et d'une activité physique. Il y a d'une part une indication en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine n'est pas possible pour intolérance ou contre-indication, et également en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Le laboratoire revendique un SMR restreint puisqu'il ne sollicite pas de prise en charge en monothérapie, une prise en charge uniquement en association, en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et un sulfamide hypoglycémiant, également en trithérapie avec metformine et insuline basale, et un SMR insuffisant dans le reste de l'indication. Il revendique une amélioration mineure du service médical rendu, ASMR IV, par rapport à l'analogue de GLP-1 de sémaglutide OZEMPIC, et également un intérêt de santé publique.

Cette diapositive pour vous préciser que les recommandations sur le diabète de type 2 viennent d'être mises à jour par la HAS, et la metformine reste le traitement préconisé en première intention, mais les recommandations donnent une place plus importante aux analogues du GLP-1 et aux gliflozines puisqu'elles préconisent d'associer la metformine à l'une de ces molécules selon les caractéristiques du patient. Par exemple, si le patient est insuffisant cardiaque ou a une maladie rénale chronique, on privilégiera une gliflozine. Si le patient est obèse, on privilégiera un analogue du GLP-1. Les sulfamides hypoglycémiants ont une place qui a été minimisée par rapport à leur place antérieure dans la stratégie thérapeutique.

Là, je vous ai rappelé les évaluations des analogues du GLP-1 qui sont des comparateurs cliniquement pertinents de MOUNJARO. Vous les aviez réévalués il y a deux ans en vous attachant aux propriétés cardiovasculaires de ces médicaments. Deux molécules avaient démontré une supériorité par rapport au placebo sur la réduction des événements du critère de jugement composite, le critère 3P-MACE, qui incluait les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde et les AVC non fatals. Il y avait deux molécules, la sémaglutide, TRULICITY et liraglutide, VICTOZA, qui avaient montré un bénéfice sur le plan cardiovasculaire. Ils avaient eu un SMR important en association, une ASMR IV et un intérêt de santé publique.

L'exénatide, BYETTA/BYDUREON, dans l'étude EXSCAL, avait montré seulement une non-infériorité avec une marge de 1,3, qui avait été démontrée par rapport au placebo sur ce critère composite 3P-MACE. Il n'y avait pas eu de démonstration de supériorité de l'exénatide, qui avait eu un SMR important, pas d'ASMR et pas d'ISP.

OZEMPIC, le sémaglutide, dans l'étude SUSTAIN 6, avait démontré une non-infériorité, mais avec une marge de niveau de preuve inférieure à celle utilisée dans les autres études, puisque c'était une marge de non-infériorité de 1,8 et pas de supériorité démontrée. OZEMPIC avait eu un SMR modéré, pas d'ASMR et pas d'ISP.

Dans les études versées au dossier de MOUNJARO, il y a deux études versus placebo, dont une étude en monothérapie qui n'a pas été décrite dans le document que vous avez reçu, puisqu'en monothérapie, on s'attend à avoir une étude versus comparateur actif. Il y avait quatre études versus comparateur actif, qui étaient toutes des études en association, une étude sur SURPASS-2, qui a comparé le tirzépatide au sémaglutide au dosage de 1 milligramme. En sachant que lorsque l'étude a été lancée, c'était la posologie préconisée pour le sémaglutide. Depuis, il y a possibilité d'utiliser le sémaglutide jusqu'à 2 milligrammes dans le diabète de type 2.

Il y avait deux études versus insuline basale, l'étude SURPASS-3 et l'étude SURPASS-4, versus insuline dégludec ou insuline glargine, et une étude SURPASS-6 versus insuline rapide, l'insuline lispro. C'étaient toutes des études de phase III, de non-infériorité, qui évaluaient également la supériorité. Elles étaient randomisées, ouvertes et multicentriques. Elles ont inclus des nombres importants de patients. Dans l'étude SURPASS-2, les patients étaient non contrôlés par la metformine seule. Dans l'étude SURPASS-3 versus insuline dégludec, les patients n'étaient pas contrôlés par metformine seule pour 32 % des patients, ou par metformine associée à une gliflozine pour 68 % des patients. L'étude SURPASS-4 a inclus des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire qui étaient traités par un à trois antidiabétiques oraux, en majorité de la metformine, un peu plus de 50 % un sulfamide et

25 % une gliflozine. L'étude SURPASS-6 a inclus des patients qui n'étaient pas équilibrés par leur insuline basale, majoritairement associée à 84 % de la metformine.

Le critère de jugement principal de ces quatre études était le même. C'était la variation de l'HbA1c qui était évaluée à 40 semaines dans l'étude versus sémaglutide, ou à 52 semaines dans les études versus insuline. Le profil de tolérance qui est ressorti de ces études avec le tirzépate, ce sont des troubles gastro-intestinaux, nausées, diarrhées, vomissements, des troubles classiques connus pour les analogues du GLP-1. Ils étaient doses dépendants et majoritairement non graves qui ont conduit à des arrêts de traitement pour 4 % des patients traités par tirzépate. A noter qu'il y a eu 14 cas de pancréatite aiguë chez 13 patients, 0,14 % des patients traités par tirzépate.

En termes de résultat sur le critère de jugement principal, la variation d'HbA1c, ce résultat a varié selon les dosages de tirzépate et selon les études. Globalement, il était supérieur à deux points de baisse d'HbA1c avec le tirzépate. Un peu moins élevé avec le sémaglutide, 1 milligramme, en sachant qu'on peut aller jusqu'à la dose de 2 milligrammes, et un peu moins élevé également dans les groupes traités par insuline.

Il y avait une série de critères de jugement secondaire qui étaient hiérarchisés, et notamment la perte de poids qui a été supérieure avec le tirzépate par rapport au sémaglutide dans l'étude SURPASS-2. Elle était 7,8 kilogrammes avec le tirzépate 5 milligrammes, et un peu plus de 10 kilos avec 10 milligrammes ou 15 milligrammes, versus 6 milligrammes avec le sémaglutide 1 milligramme.

Dans les données disponibles, il y avait également une méta-analyse qui avait pour objectif de démontrer que le tirzépate n'était pas associé à un surrisque de survenue d'événements MACE-4. Cette méta-analyse a été faite pour répondre aux exigences des autorités d'enregistrement qui exigent depuis l'affaire des glitazones qu'un médicament antidiabétique démontre qu'il n'augmente pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Mais cette étude n'avait pas d'objectif de démonstration d'un bénéfice cardiovasculaire. Il y a une étude en cours, phase III, qui évalue ce risque versus le dulaglutide sur le critère 3P-MACE. Les résultats de cette étude seront disponibles en 2025.

Je vais laisser la parole. Il y avait une contribution de la Fédération française des diabétiques.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, je vais présenter cette contribution de la Fédération des diabétiques. C'est une association agréée du système de santé. Elle compte 1 500 bénévoles, elle fédère 73 associations et elle compte 23 salariés.

Je vais vous parler de l'impact de la maladie sur les patients sur le diabète de type 2. Cette maladie s'avère complexe à gérer dans la mobilisation des patients qui est demandée dans le travail et l'attention particulière dans la gestion des traitements, la prévention et l'impact des complications liées au diabète et l'organisation des parcours de soins. Mais également, les patients sont incités à modifier leur comportement, notamment pour l'alimentation, l'activité physique qui doit être quotidienne et régulière. Les impacts de la maladie dépendent également de différents facteurs, dont l'état d'avancement des complications associées notamment avec des complications cardiovasculaires, l'obésité, le type de diabète et les

ressources dont la personne vivant avec un diabète dispose, tant argent, réseau social et réseaux tout court.

Les nombreux effets de la maladie et des complications qui touchent à différents organes du corps, le cœur, les reins, les pieds, les yeux, en font une maladie difficile à vivre ayant un fort impact sur la qualité de vie et la vie familiale.

Après, il y a les traitements utilisés, je ne vais pas y revenir avec les avantages et les inconvénients, mais ils ont été abordés là.

Les inconvénients avec les traitements actuels : le mode d'injection sous-cutané peut être un handicap pour certaines personnes. Le fait d'être hebdomadaire diminue considérablement cet inconvénient, notamment lorsque cette injection est réalisée par des tiers comme une infirmière à domicile. Il y a une baisse des coûts d'intervention éventuellement à domicile ou de déplacement. Les analogues du GLP-1 peuvent parfois induire des effets secondaires comme les troubles digestifs, nausées, vomissements, voire diarrhées, qui peuvent être en soi une cause d'interruption du traitement. La baisse de l'appétit peut être un effet secondaire préoccupant pour des personnes âgées à risque de sarcopénie.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas vos besoins ? Aujourd'hui, la disponibilité des analogues du GLP-1 du fait du manque d'approvisionnement de cette classe de médicaments ne permet pas de couvrir la demande pour la population qui en a le plus besoin, à savoir les patients atteints de diabète de type 2, à risque cardiovasculaire important ou en situation d'obésité.

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport au traitement actuel ? Étant donné le manque d'approvisionnement de la classe de médicaments des A-GLP-1, c'est le principal problème. Une augmentation du nombre de médicaments disponibles remboursés pourrait permettre d'endiguer partiellement ce phénomène de pénurie.

De plus, étant donné les risques d'effets secondaires, une plus grande diversité de médicaments disponibles peut ainsi permettre aux patients de trouver le traitement qui leur convient si un médicament apporte moins d'effets secondaires à une personne. Par la présentation en un stylo injectable par mois, contre 4 pour le dulaglutide, c'est l'organisation du parcours de soins qui est facilitée, et la capacité de production industrielle supplémentaire, nouvelles lignes de production avec un conditionnement différent et plus efficient. En cela, ce nouveau traitement propose non seulement une innovation thérapeutique majeure, 50 % des patients dans la cible, mais un intérêt de santé publique très important.

Signalons entre autres l'effet positif environnemental, moins de stylos injectables, faisant l'objet d'un programme expérimental de recyclage et moins de déplacement physique potentiel des soignants et des patients.

En conclusion, la mise sur le marché de MOUNJARO permettrait d'améliorer considérablement l'accès de ces traitements pour les patients éligibles. En outre, ce

médicament a de nombreuses vertus médicales : amélioration de l'équilibre glycémique, réduction pondérale plus importante et prévention des complications cardiovasculaires.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Madame Ledoux, c'est à vous.

M^{me} LEDOUX.- J'avais fait un seul diaporama pour l'obésité et le diabète parce qu'il y a beaucoup de recoupements, mais là, j'ai fait des masques pour qu'on se concentre tout d'abord sur le diabète. Je suis non moins enthousiaste que la précédente oratrice, mais probablement peut-être un peu plus prudente.

Là, c'est juste pour rappeler que le diabète de type 2 ne cesse de progresser. Vous avez les études ENTRED qui montrent l'augmentation de la prévalence du diabète avec environ 4 millions de personnes en 2021 qui étaient atteintes de diabète, et 90 % de diabète de type 2. C'est un linéaire qui fait qu'on peut penser que ça va continuer à augmenter. Je passe très vite dessus parce que vous le savez, il y a une surmortalité et une morbidité qui sont clairement démontrées pour le diabète avec une altération de la qualité de vie. Vous avez le tableau sur la droite avec les différentes complications et avec un risque de mortalité qui est augmenté de 1,5 dans le diabète de type 2 avec une prédominance des causes cardiovasculaires.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle. Dans le diabète, bien sûr, les mesures hygiéno-diététiques restent le traitement de première intention avec en deuxième intention la metformine. Ensuite, comme il a été présenté, la HAS place les analogues du GLP-1 en deuxième intention, notamment en cas de risque cardiovasculaire ou d'obésité. Puis, en dernier recours, on a la chirurgie métabolique qui est une chirurgie bariatrique dédiée au diabète, mais force est de constater qu'elle est très peu utilisée en France.

Les traitements antidiabétiques actuels dont on dispose, c'est un tableau également de la HAS sur la mise à jour des recommandations du diabète qui viennent de paraître. Il montre que tous les antidiabétiques oraux ne sont pas égaux avec un effet cardiovasculaire démontré pour certaines classes comme les SGLT2, les analogues du GLP-1, mais pas pour l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiantes. Et, il y a les effets secondaires qui sont tout de même gênants pour les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline, comme les hypoglycémies et la prise de poids. La metformine est neutre sur ces paramètres et les inhibiteurs de la GLT2 et analogues du GLP-1 étant favorables sur la perte de poids, et n'entraînant pas de risque majoré d'hypoglycémie, sauf en association avec des traitements qui donnent des hypoglycémies.

Déjà, un intérêt pour cette classe par rapport à cela. Bien sûr, il y a les effets secondaires qu'on verra après, mais ce sont déjà des médicaments qui ont plutôt une tendance à faire perdre du poids et à limiter le risque d'hypoglycémie. Cela veut dire qu'on peut peut-être faire mieux pour le diabète de type 2.

On sait que les mesures hygiéno-diététiques, c'est l'étude Look Ahead notamment que je vous ai citée ici, qui est parue il y a une dizaine d'années, qui avait montré qu'avec des mesures hygiéno-diététiques, on fait baisser l'hémoglobine glyquée à dix ans de 0 à 1 point. C'est bien sûr insuffisant et il n'y a pas de bénéfice cardiovasculaire.

Comme je vous l'ai dit, la chirurgie bariatrique, la chirurgie métabolique, c'est dédié aux formes graves avec une obésité associée. Ce n'est pas dénué de risque. Je vous ai parlé déjà des antidiabétiques. En pratique, avec tout ce panel de traitements, ce qui a été montré, c'est que seule la moitié, à peu près, des diabétiques de type 2 arrivent à maintenir une hémoglobine glyquée en dessous de 7 %. C'est la cible thérapeutique admise chez tout le monde, bien que ce ne soit pas forcément la cible thérapeutique optimale. Évidemment, la cible optimale, c'est la rémission du diabète, une hémoglobine glyquée qui redevient normale.

Je ne vais pas vous refaire les différentes études, simplement ce que j'en ai retenu. Ces études m'ont paru bien faites, et elles le sont heureusement, puisqu'elles ont inclus des populations variées en durée, en sévérité, en comorbidité, en type de traitement du diabète, âge, sexe et pays d'origine. Cependant, elles ont été faites sur des populations plus larges que l'AMM.

Quand on regarde les sous-populations qui ont été étudiées, on voit que l'effet était tout de même plus important si l'hémoglobine glyquée était au-dessus de 8,5 %, ce qui représentait un tiers de la population. Par contre, il n'y avait pas de différence si l'IMC était au-dessus ou en dessous de 30, avec un bénéfice comparable. Là aussi, la population de l'IMC au-dessus de 30, représentait à peu près un tiers de la population.

Il faut tout de même souligner qu'il y avait peu de patients âgés, qu'il y avait peu de patients avec une insuffisance rénale ou une hépatopathie. Les hépatopathies ont même été exclues, et il y avait une exclusion des rétinopathies sévères. Dans ces populations, on ne sait pas quel est le risque d'aggravation de la rétinopathie. Ce sont des choses sur lesquelles il faudrait être très vigilant dans l'avenir.

Les choix du comparateur me semblaient relativement pertinents, notamment évidemment le sémaglutide, mais on peut souligner effectivement que la dose de sémaglutide n'était pas optimale, puisqu'on dispose maintenant de doses à 2 milligrammes, voire 2,4 milligrammes. Les études contre les comparateurs n'étaient pas en aveugle, étant donné le mode d'administration, mais cela ne pouvait pas vraiment faire autrement.

Les seuils qui ont été utilisés d'hémoglobine-glyquée sont tout à fait classiques et comparables à ceux utilisés dans les autres études avec les analogues du GLP-1. La quantité d'effets observés est bien sûr très importante, avec une baisse assez spectaculaire de l'hémoglobine-glyquée pour nous, diabétologues qui nous battons pour essayer de faire baisser l'hémoglobine-glyquée de nos patients. La baisse était de deux points, ce qui est tout de même considérable.

Il y a un taux de rétention dans les études élevées, ce qui montre tout de même que les patients globalement supportent le traitement. Il y a un peu moins de 10 % d'arrêt pour les effets secondaires digestifs. Bien sûr, le MACE est en attente. Après, on peut espérer qu'il y aura un effet comparable aux autres analogues du GLP-1 au minimum, puisque cela semble tout de même plus être un effet classe qu'un effet molécule.

Les effets digestifs sont en effet identiques à ceux des autres GLP-1. Sur les choses sur lesquelles on était très inquiets au départ, c'est-à-dire le risque de cancer médullaire, pancréatite, lithiase biliaire. Il y a finalement très peu de signaux péjoratifs.

En conclusion, ce médicament semble tout de même apporter un meilleur équilibre glycémique et une perte de poids significative, par rapport aux comparateurs utilisés dans les études. On a un impact sur les critères intermédiaires, c'est-à-dire sur les facteurs de risque vasculaires, qui est démontré, mais bien sûr, il faut attendre l'étude sur le MACE. Pour avoir aussi un effet sur la microangiopathie, il faut des études à plus long terme. Sur la rétinopathie, sur la néphropathie diabétique, il nous faut des études à plus long terme.

L'impact sur l'organisation des soins me paraît certain. Dans la pratique, ce qu'il faut savoir, c'est que prescrire un analogue du GLP-1, c'est beaucoup plus simple que de prescrire de l'insuline, puisqu'il n'y a pas ce risque d'hypoglycémie, il n'y a pas les doses à adapter. Ce sont des injections hebdomadaires au lieu d'être quotidiennes. Souvent pour les patients qui ont un peu du mal à comprendre, on est obligé de recourir à l'hospitalisation, soit de jour, soit traditionnelle, pour les mises à l'insuline. Là, avec les analogues, on peut faire ça sans problème en ambulatoire, donc ça peut avoir un impact important.

Sur la qualité de vie, les études ont démontré un effet plutôt favorable.

La demande, c'est que ce médicament vienne en deuxième intention, après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine dans le diabète non équilibré. La population de la demande est plus restreinte que celle de l'AMM, pour les IMC au-dessus de 30 avec au moins un point d'hémoglobine glyquée par rapport au diabète. Pour moi, la restriction de la population est surtout justifiée par le coût du médicament et le risque de pénurie, comme il a été souligné tout à l'heure. C'est ce qui fait que mettre sur le marché plusieurs analogues du GLP-1 permet peut-être d'augmenter la production et peut-être de mettre en concurrence ce message. Enfin, ce n'est pas mon domaine. Mais c'est vrai que c'est essentiellement le seul problème, puisque cette classe de médicaments nous a apporté, en tant que diabétologues, énormément de bénéfices et de confort pour les patients.

Ceci dit, il faut attendre l'étude sur le MACE. Ce qui me paraît important, c'est de vérifier que le médicament, dans la vraie vie, sera prescrit comme il faut, parce qu'on sait qu'avec OZEMPIC, il y a eu pas mal de dérives. Donc, respect des indications, prise en charge comportementale préalable et associée au traitement et surveillance en vraie vie des événements indésirables et notamment l'aggravation de la rétinopathie, comme je l'ai dit tout à l'heure, la dénutrition, la perte de masses maigres, la sarcopénie, comme il a été souligné par le précédent orateur. Bien sûr, attention à la grossesse, puisqu'il a été montré que les analogues du GLP-1 entraînent une restriction de la croissance fœtale.

Après, mon questionnement, c'est quel est l'effet GIP là-dedans ? L'efficacité supérieure du médicament est-elle due à un effet sur les récepteurs du GIP ou simplement à une meilleure affinité pour le GLP-1 ? Je crois qu'on n'a pas la réponse actuellement. Y aura-t-il des effets secondaires du GIP inattendus qu'on n'a pas avec les analogues classiques du GLP-1 ?

J'ai terminé et je suis à votre disposition pour des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis allée vite parce qu'on m'a interrogée surtout sur le dossier obésité. Sur le diabète, la problématique concernait le fait que les intervalles de confiance pour mesurer la différence entre les critères de jugement des différents bras utilisaient des risques alpha différents. C'est lié au fait que ces essais, on va le revoir tout à l'heure, sont des essais à bras multiples qui incluaient différentes doses avec une stratégie du laboratoire qui n'est pas la même selon les essais. Le plus souvent, c'est la dose 5 milligrammes.

D'ailleurs, je ne comprends pas à quoi elle sert puisque l'on inclut tout de même beaucoup de malades qui ont reçu une dose pour laquelle l'objectif de l'essai, le plus souvent, ne les concerne pas. Ils apparaissent vraiment très tardivement dans l'arbre hiérarchique sur les critères secondaires. Cela pose un problème éthique d'avoir inclus des malades à une dose à laquelle l'on n'attendait rien, mais c'est une parenthèse.

La stratégie du laboratoire sur la non-infériorité, tantôt, ils ont regroupé les doses et tantôt, ils ont voulu utiliser deux comparaisons princeps sur les deux doses qui sont les plus élevées, 10 milligrammes d'un côté et 15 milligrammes de l'autre. Cela explique pourquoi l'intervalle de confiance varie de 95 % pour un alpha, un risque d'erreur unilatéral de 2,5 %, comme il est habituel. Ils ont regroupé les doses, puisqu'il n'y a qu'une seule analyse, ou ils ont pris un intervalle de confiance à 97,5 % pour avoir un alpha qui est deux fois plus petit puisqu'il est partagé entre les deux comparaisons.

Ce qui m'a gênée, même si cela a l'air d'être effectivement le critère pertinent dans cette pathologie, c'est le fait que ce soit uniquement des critères biologiques et pas de critères sur les modifications des complications du diabète elles-mêmes, qui en font d'ailleurs la gravité, semble-t-il.

Pour étayer ces effets sur les complications cardiovasculaires, le fameux MACE avec quatre composantes : les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et, tout de même de manière un peu plus étrange, les hospitalisations pour angor instable, c'est un critère relativement hétérogène composite. Ils ont fait une méta-analyse sur données individuelles de leurs essais, interne au laboratoire, c'est comme cela qu'ils ont eu les données individuelles.

De ce fait, c'est ma critique principale, c'est qu'ils ont tout regroupé et ils nous présentent une analyse comparée de deux groupes, en ayant mélangé dans les comparateurs le placebo ou l'actif ou des actifs, et pareil sur les bras traités. Je trouve que c'est une analyse naïve des données qui ignorent que les sources étaient différentes.

Il y a une correction des déséquilibres de la randomisation via des poids relativement simples. Ils nous parlent de poids relatifs aux probabilités de traitement sur l'estimation de Kaplan Meier des courbes de survie sans MACE, mais il n'y a pas d'explication. Je les ai trouvées nulle part dans les différents éléments du dossier.

Enfin, quoi qu'il en soit, il n'y a pas de différence significative, que ce soit sur l'analyse intermédiaire ou l'analyse terminale, avec une bande supérieure qui est compatible avec une augmentation de 10 à 25 % du risque d'événement. Quand on regarde les composantes, vous voyez que globalement, les événements sont relativement partagés dans les deux bras et que les hospitalisations comptaient peu, ce qui m'inquiétait dans ce critère.

Enfin, ce qui m'a étonnée, je ne sais pas ce qu'en pense l'expert, c'est tout de même l'allure des courbes qui est étrange, puisqu'on voit que sur les 60 premières semaines, il n'y a pas de différence du tout, et que l'effet est retardé par rapport aux comparateurs. Je ne sais pas s'il y a une explication par rapport, justement, au fait d'avoir mélangé des études où... je ne sais pas. C'est tout ce que j'avais à dire sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Sylvie. Je ne sais pas si vous voulez réagir maintenant, Madame Ledoux, au problème soulevé par Sylvie Chevret. Sinon, je passe aux questions.

M^{me} LEDOUX.- Sur le fait qu'il y ait plus d'événements en fin de parcours, c'est ça ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La différence de bénéfices potentiels.

M^{me} LEDOUX.- Je n'ai pas d'explication, sinon qu'une des études inclut des patients beaucoup plus à risque cardiovasculaires. Tire-t-elle tout à coup ? Mais je n'ai pas d'autres explications.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on ne peut pas le savoir puisque tout est analysé de manière naïve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais poser une question concernant la pertinence de la dose du sémaglutide du comparateur. Je ne me rappelle plus quand on a revu les antidiabétiques il y a deux ans et qu'on a donné une ASMR V au sémaglutide si les essais qu'on avait revus incluaient uniquement des doses de 1 milligramme. Je voulais savoir si, de votre point de vue, le fait que l'industriel ait choisi un genre de maillon faible, la supériorité actuelle est-elle liée à cette posologie qui, si j'ai bien compris, n'est plus adéquate ? Ou y a-t-il une supériorité intrinsèque en ce qui concerne le diabète ?

M^{me} LEDOUX.- Je n'ai pas la réponse puisque dans le diabète, il n'y a pas eu de comparaison aux 2 milligrammes. On verra dans l'obésité que la comparaison avec le sémaglutide 2,4 milligrammes est une comparaison indirecte. Il n'y a pas eu d'étude comparative. Très honnêtement, si on regarde les résultats bruts, on a l'impression que c'est un peu plus efficace, mais il peut y avoir des biais sur la sélection des populations. On n'a pas la réponse.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Actuellement, le sémaglutide, vous l'utilisez à 2,5 milligrammes pour le diabète ?

M^{me} LEDOUX.- 2,4 milligrammes dans l'obésité.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Et pour le diabète ?

M^{me} LEDOUX.- 1 milligramme pour l'instant. Le 2 milligrammes n'est pas commercialisé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Madame Ledoux, je suis un peu au milieu du gué puisqu'ils ont fait la première partie du travail, c'est-à-dire qu'ils ont montré leur efficacité sur l'hémoglobine glyquée de manière pas aussi spectaculaire que les autres, semble-t-il. Vous disiez tout à l'heure qu'on attend les résultats sur les MACE. Sylvie Chevret a balayé d'un revers de manche la méta-analyse qui n'apporte pas de franche réponse. Vous dites qu'il y a probablement un effet classe. Cet effet classe, on va le voir après, mais je voudrais tout de même faire le lien, au niveau de la perte de poids, tous les analogues GLP-1 ont-ils la même taille d'effet les uns par rapport aux autres ?

M^{me} LEDOUX.- Sur le poids ? Non, pas du tout.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pourquoi voulez-vous que l'effet soit au niveau cardiovasculaire ? Pourquoi vous dites qu'il y a un effet classe au niveau des effets cardiovasculaires et qu'on ne le retrouve pas dans d'autres paramètres tels que le poids ?

M^{me} LEDOUX.- Je ne dis pas que cet effet va être similaire dans toutes les études, mais toutes les études avec les analogues du GLP-1 vont plutôt dans le sens d'une amélioration cardiovasculaire. Je ne dis pas que cela va être de la même intensité que les autres. Même le GLP-1 endogène aurait plutôt des effets favorables. Tout concourt à se dire que ce n'est pas un effet molécule, mais un effet classe. Mais tant qu'on n'a pas les résultats, je suis d'accord avec vous qu'on ne peut pas préjuger de l'effet cardiovasculaire.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On ne peut donc pas lui donner important en conclusion ?

M^{me} LEDOUX.- Tant qu'on n'a pas les résultats, probablement. Mais on les aura un jour ou l'autre, comme on les a eus pour le sémaglutide. C'était pareil quand on a discuté le sémaglutide, on ne les avait pas encore, puis on a eu une non-infériorité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos analyses. Je voulais vous questionner sur la présence de trois doses, alors que ces doses seront produites d'essai en essai. On n'arrive pas à trouver de dose optimale, alors que quand on regarde les effets moyens, soit on ne voit pas de différence sur le 10 et le 15 milligrammes, parfois même avec le 5 milligrammes, ou des différences marginales. Je parle de l'hémoglobine glyquée qui a été intermédiaire 0.3. Vous dites par ailleurs qu'il y a un effet qui est dose dépendant sur les effets indésirables. Est-il intéressant d'avoir une gamme aussi importante ?

M^{me} LEDOUX.- Je suis assez d'accord avec vous. Je pense que la dose de 5 milligrammes n'est pas pertinente parce qu'elle n'a pas montré de supériorité par rapport à OZEMPIC 1 milligramme. Entre 10 et 15 milligrammes, je suis assez d'accord avec vous que c'est finalement statistiquement significatif, mais cliniquement on peut se poser la question. Peut-être que la dose de 10 milligrammes est la dose qui pourrait être consensuelle parce

qu'effectivement, des effets sont tout de même importants et on s'attend à moins d'effets digestifs.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elles ne sont pas comparées entre elles. Attention, il n'y a pas de comparaison de 10 milligrammes versus 15. Les effets qui sont montrés, c'est à chaque fois versus le contrôle.

M^{me} LEDOUX.- Oui, tout à fait. Il y a une petite différence en chiffres, mais qui, cliniquement, n'est peut-être pas très pertinente, c'est ce que je voulais dire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne sais pas si l'ANSM peut intervenir, mais a-t-on une démonstration du fait qu'en augmentant les doses, on arrive à tirer un effet métabolique pour les patients ? Y a-t-il des données par rapport à ça ? Je ne comprends pas comment on arrive à établir le régime des caractéristiques de produits comme ça, alors qu'on ne sait pas comment ça a été construit. C'était sur des phases II ? Je ne sais pas. Madame Ledoux ou l'ANSM, quelqu'un pourrait nous expliquer ?

M^{me} LEDOUX.- Comment les doses ont été choisies ? Je n'en ai aucune idée.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Et pourquoi maintenant comme ça ? On pourrait dire à un moment qu'on choisit les doses optimales.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je reviens surtout sur le bras 5 qui, en plus, n'est pas inclus dans la stratégie de comparaison du dossier. Sur un essai, ça peut se comprendre, mais pourquoi ont-ils fait quatre essais en continuant à mettre cette dose si faible ? A quoi ça sert ?

M^{me} LEDOUX.- Après, c'est vrai que peut-être avaient-ils peur des troubles digestifs. C'était peut-être ça la justification. Ils avaient peut-être peur qu'il y ait trop d'inconvénients digestifs avec les plus fortes doses donc ils ont choisi de la garder. Le problème, c'est qu'il y a la moyenne ou la médiane et il y a les patients en vraie vie.

C'est vrai que nous avons l'expérience avec le sémaglutide. On n'arrive pas à atteindre la dose de 2,4 milligrammes avec le sémaglutide chez tous les patients parce que certains ne tolèrent pas. Certains patients avec des doses faibles à 0,5 ou 1 milligramme ont déjà des effets, notamment sur la satiété, qui sont très importants.

Après que ce dosage reste disponible pour les gens intolérants, pourquoi pas ? Parce qu'il y a tout de même une variété de réponses qui est importante, en pratique.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est dommage que l'industriel n'ait pas fait de stratégie de dose fixe versus augmentation de doses et voir dans quelle mesure on avait un bénéfice sur ces deux stratégies.

M^{me} LEDOUX.- Oui, mais c'est vrai que dans toutes les études, il manque les données individuelles de doses maximum efficaces pour les patients. C'était pareil avec le sémaglutide. On n'a pas ces données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais prolonger la question de Serge sur l'étude sur place et le comparateur qui a été utilisé dans cette étude. À l'époque, tous les analogues de GLP-1 étaient déjà disponibles et ce, depuis plusieurs années. Pourquoi avoir choisi le sémaglutide et pas le duraglutide ou un autre ? Je n'ai pas bien compris personnellement. Peut-être voulaient-ils effectivement choisir un comparateur dit faible, parce qu'on l'a redit tout à l'heure : la baisse moyenne d'hémoglobine glyquée est plutôt assez modérée avec le sémaglutide 1 milligramme par rapport aux autres produits. Et il n'y avait pas la preuve d'une prévention des événements cardiovasculaires, si bien que ce produit s'est retrouvé avec un SMR modéré et une ASMR V, alors que tous les autres agonistes de GLP-1 avaient un SMR important et pour la plupart une ASMR IV. Effectivement, on peut être surpris.

Ceci dit, il faut tout de même continuer à suivre l'histoire des agonistes de GLP-1. Le sémaglutide 1 milligramme vient de sortir dans le *New England* il y a quelques jours, ou du moins quelques semaines, une étude qui semble assez remarquable. C'est une étude de supériorité qui avait été faite pour la prévention des événements de la maladie rénale chronique. Elle démontre une efficacité qui est finalement assez proche de celle qu'on a vue avec les inhibiteurs de SGLT-2. Elle démontre aussi ce que n'avaient pas démontré les autres, une diminution de la mortalité cardiovasculaire. Quand on veut comparer sémaglutide à MOUNJARO, quel OZEMPIC prend-on ? On prend OZEMPIC 2021, auquel on avait attribué un SMR modéré, ou on prend OZEMPIC 2024 qui, s'il était réévalué aujourd'hui, obtiendrait probablement une meilleure évaluation ?

Toujours est-il que sémaglutide aujourd'hui semble avoir démontré une efficacité clinique notable sur la prévention des événements cardiovasculaires. Ce n'est pas encore le cas de tirzépate.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci pour ton commentaire, Jean-Claude. Céline, ensuite on arrête.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Bonjour Madame Ledoux, vous avez parlé de la vraie vie et vous avez cité des risques de mésusage avec les anti-GLP-1. Je voulais savoir ce que vous en pensiez, notamment avec ce produit qui va arriver, et par rapport à la surveillance des effets indésirables dans la vraie vie et l'apparition de nouveaux effets vus avec le sémaglutide, par rapport à celui-là qui arrive. Qu'en pensez-vous ?

M^{me} LEDOUX.- Les effets dans la vraie vie, c'est tout de même très théorique, parce qu'avec le sémaglutide, je n'ai pas vu d'aggravation de la rétinopathie. On a eu tout de même quelques pancréatites, mais cela peut être aussi lié au diabète. Il n'y a pas eu de cancer médullaire de la thyroïde. On n'est pas très inquiet tout de même. Avec l'utilisation du sémaglutide à 2,4 milligrammes, nous n'avons inclus que 150 patients, mais il y en a je crois 4 000 sur l'ensemble de la France dans l'accès précoce, on n'a pas vu émerger des choses catastrophiques, loin de là. Il faut le faire.

Mais effectivement, je suis plus inquiète sur le versant mésusages, parce que certains confrères ne respectent pas les indications de OZEMPIC. Ils le mettent en première intention pour faire maigrir des personnes qui ne sont même pas forcément diabétiques, etc. On a une pression des généralistes ou d'autres spécialistes qui nous demandent de mettre des patients

sous ce type de traitement, alors qu'ils n'ont pas les indications. Il va falloir être, mais je ne sais pas comment, très vigilant là-dessus. Faut-il restreindre ces médicaments à un usage uniquement spécialiste, etc., pour essayer de contrôler un peu cela ? C'est une question qui se pose réellement.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Réfléchir à un encadrement de la prescription ?

M^{me} LEDOUX.- Oui.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Madame Ledoux, on va vous demander de vous déconnecter un petit moment. Si vous pouvez revenir dans la salle d'attente, comme ça on vous fera revenir dès que l'on a terminé le vote. Merci beaucoup. A tout à l'heure.

(Le Dr Séverine Ledoux quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais revenir aussi pour la prescription, parce qu'effectivement, on en est arrivé même à des ruptures de stock d'OZEMPIC. On risque d'avoir la même chose avec MOUNJARO. Il faut voir comment prescrire ce médicament. Le réserve-t-on à certains prescripteurs ? C'est un véritable problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas sûr qu'on puisse se dire « puisqu'on risque d'avoir des problèmes d'approvisionnement, il faut le réserver à certains prescripteurs. » Le raisonnement, à mon avis, doit partir du produit lui-même et non pas de la mise à disposition du produit. J'entends bien ton souci, mais pour moi, ce n'est pas un argument pour encadrer la prescription.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Mon argument, ce n'est pas tellement l'histoire de la rupture de stock, c'est qu'il est détourné de son usage plutôt.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ce qui entraîne une rupture de stock. Oui, c'est dans l'autre sens.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il faudrait le faire pour tous les analogues du GLP-1, pas seulement pour tirzépate.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Tout à fait. Ce n'est pas que celui-là, mais toute cette gamme. D'ailleurs, je vois que même c'est vendu sur Internet. On arrive à des choses complètement...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé pour les autres mains enlevées, mais on a vraiment trop de retard, je ne vais pas vous donner la parole. Catherine, François et Serge, désolé. On va passer au vote dans le cadre du diabète. Le bureau était favorable à une

évaluation comparable à celle d'OZEMPIC, c'est-à-dire pas d'ISP, modéré, V. Mais je vous laisse voir ce que vous en pensez.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a un vote en miroir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a un vote en miroir, absolument, pour les indications en monothérapie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Monothérapie et les associations autres que celles indiquées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument Il y en a trois qui étaient indiquées : metformine seul, sulfamide et insuline. On ne peut plus y aller Stéphanie

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, et à l'unanimité, vous avez voté pour pas d'ISP, SMR modéré, ASMR de niveau V et SMRI en miroir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste une précision ASMR V, c'est versus les comparateurs des études, sémaglutide et insuline, comme on a des études comparatives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on est d'accord là-dessus. On essaye de le revoir aussi pour les critères cliniques MACE.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'étude est prévue en 2025.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut l'adopter sur table, a priori.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour moi, ASMR V, c'était versus les autres GLP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La comparaison, on ne l'a pas faite.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On a seulement une comparaison versus sémaglutide, on n'a pas de comparaison autre.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Parce qu'il y a clairement une supériorité par rapport au sulfamide et à l'insuline.

Un intervenant.- On ne peut pas dire « comme sémaglutide » ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si, on pourrait, mais ce n'est pas vraiment le même produit non plus. Je le pense comme ça, mais je n'ai pas voulu l'exprimer comme ça.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- À ce moment-là, je ne suis plus d'accord avec l'ASMR V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut mettre « dans la stratégie » ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Dans la stratégie, il y a beaucoup de médicaments.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Cela va-t-il convenir à Monsieur Kouzan ? Parce que j'avais l'impression que dans la stratégie, il y a les insulines aussi.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne sais pas, mais les analogues de GLP-1, c'est tout de même un sacré progrès par rapport à ce qu'il y avait avant. On ne peut pas dire ASM IV versus sulfamide, insuline, etc.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis assez d'accord. Il faut le mettre dans la strate qui comporte les agonistes de GLP-1. Oui, c'est mieux comme ça. Mais tu es d'accord aussi que l'on ne peut pas le différencier d'OZEMPIC ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, tout à fait. D'autant que, si j'ai bien compris ce qu'a dit Jean-Claude, c'est un faux maillon faible.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Il eut été faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Juste une question. Il n'y a pas de superposition d'inclusion de patients ? Vous parliez de développement concomitant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, les études ont commencé en 2019, OZEMPIC avait l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc il n'y a pas de discussion de ce côté. Très bien. Charlotte ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- On adopterait sur table sous réserve d'ajouter la restriction de prescription ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on la met là, on la met pour tous. Je ne suis pas opposé, parce que ce qu'a dit Dominique, c'est parfaitement vrai, c'est un problème. Je me demande si c'est de notre ressort.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas l'ANSM ? C'est l'ANSM, non ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- La CT, sauf erreur, peut faire des recommandations, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je ne suis pas contre le faire. Ce qui compte, c'est ce qui se passe du côté du patient, donc je n'ai pas d'état d'âme là-dessus. Mais simplement, il faut que l'on le fasse pour tous. On ne peut pas le faire que pour celui-ci. C'est ce qui me pose problème. Si tu as une solution à ça, Charlotte, je te retourne le problème, mais je ne suis pas du tout opposé à mettre une restriction de prescription.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Effectivement, on peut toujours s'auto-saisir pour rajouter cette mention dans les autres avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Après, cela pose le problème de la restriction de la prescription en question. Cela voudrait dire qu'on les limite aux diabétologues, aux nutritionnistes, aux endocrinologues, mais tout le monde sait qu'il n'y a pas qu'eux qui sont susceptibles de démarrer ces traitements chez les diabétiques. En pratique, cela va être difficile d'écarter les généralistes, les internistes, même les réanimateurs, n'importe qui. Tout le monde en prescrit, je pense.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- J'en ai fait pour des produits qui étaient remboursés déjà depuis six ou sept ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On pourrait mettre une phrase où la Commission recommande un encadrement des médicaments analogues du GLP-1 et le tirzépatide, au vu des prescriptions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Des mésusages.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Ce ne sont pas des risques, ce sont des mésusages connus.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Si je peux me permettre d'ajouter, c'est qu'actuellement, avec la CNAM, l'ANSM est en discussion. Peut-être que ma collègue de la CNAM peut prendre la parole, mais il y a une discussion d'encadrer la prescription d'OZEMPIC. Le MOUNJARO, ce n'est pas encore le cas, mais l'encadrement de la prescription d'OZEMPIC dans le cadre de la feuille de route de bon usage est en cours de discussion pour la rentrée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pourquoi pas tous les inhibiteurs de GLP-1, tous les agonistes de GLP-1 ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Ce n'est pas exclu, mais actuellement, la discussion est sur OZEMPIC.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est le plus utilisé de manière hors usage, c'est vrai.

M. Le Dr LACQIN, membre de la CT.- Je suis un peu surpris de cette discussion, parce que cela veut dire clairement qu'on met en cause les généralistes dans la prescription en disant que c'est eux qui font du mésusage. Or, je pense que le mésusage est partagé par d'autres, et largement partagé par d'autres. C'est une première réponse.

La deuxième réponse est qu'il y a un mésusage, et j'en suis désolé, qui est vrai, mais il faut tout de même aussi que la CNAM joue son rôle. Ce n'est pas à la CT de le jouer. C'est-à-dire qu'on peut identifier les prescripteurs, tous les patients qui ne sont pas diabétiques, qui ne sont pas en ALD pour le diabète et qui ont une prescription, ce n'est tout de même pas difficile de repérer les prescripteurs. Si on commence à repérer un peu les prescripteurs, je vous garantis que le mésusage de ces médicaments va baisser.

Je trouve qu'on confond le rôle de la CNAM, qui a un rôle à jouer, et le rôle de la commission de transparence. On mélange des choses qui n'ont rien à voir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- François, je suis assez de ton avis. Je ne vois pas bien comment limitait. Vous êtes autant prescripteur que les autres, je suis assez d'accord. Le cadre ne peut pas être d'ordre des spécialités médicales, je ne pense pas, en tout cas pas pour une maladie comme le diabète. Je ne sais pas comment on peut l'encadrer mieux, mais l'encadrement doit venir d'ailleurs et pas de la CT. Je suis très embêté de donner la parole à tous ceux qui ont enlevé la main parce qu'on ne va pas s'en sortir et on va pénaliser les autres dossiers, ce qui n'est pas une bonne chose.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Au moins la CNAM, Pierre, parce que c'est important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, Géric et c'est tout.

M. MAURA, CNAM.- Juste rapidement pour dire que la CNAM n'a pas attendu la CT pour jouer son rôle. Je vous rappelle déjà qu'il y a eu, en collaboration avec EPI-PHARE, pour WEGOVY, un rapport sur l'AAP.

Ensuite, il est discuté dans le cadre d'un nouveau dispositif qui s'appelle l'aide à la prescription, ça change pas mal de nom, de mettre toutes les molécules, c'est-à-dire toute la classe, en prescription renforcée.

Ensuite, s'agissant du rôle de la CT, puisque vous en parlez, à émettre des recommandations, je rappelle que dans l'avis de WEGOVY qui était dans l'obésité, la commission a souhaité que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité recours 2, 3. Elle a donc émis des recommandations et c'est toujours très utile pour la CNAM qui suit les prescriptions et qui encadre par des dispositifs nouveaux et anciens ces prescriptions, ou va le faire, d'avoir déjà un avis de la CT sur lequel s'appuyer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien, mais on ne peut pas mettre dans le même sac l'indication « obésité » avec les critères.

M. MAURA, CNAM.- Non, ce n'est pas ce que je dis. Mais je dis de manière générale, si vous donnez des recommandations, puisque là, on a un signal fort, on le sait, il est déjà démontré de mésusages, et qui va impacter, comme le disait votre collègue, sur la mise à disposition, ce n'est tout de même pas anodin de pouvoir faire une recommandation. Par ailleurs, nous demandons également le statut de médicament d'exception pour ce produit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On l'avait pour les autres ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, les analogues du GLP-1 ne sont pas des médicaments d'exception.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous pouvez juste écrire que la Commission recommande un encadrement de la prescription, sans faire de restrictions particulières.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas ne rien mettre, mais on ne peut pas modifier le cadre de prescription en termes de spécialiste, en tout cas pas pour le diabète. On verra après pour l'obésité, mais pas pour diabète.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Je vous propose qu'on n'adopte pas sur table. Alors, on vous propose une rédaction pour la semaine prochaine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Pas d'adoption sur table, absolument. OK, merci.

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