



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 - Extension d'indication - MOUNJARO (contrôle du poids) (tirzépatide) (CT-20761)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer Madame Ledoux.

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. On va revoir le même produit MOUNJARO, mais cette fois-ci dans l'indication de l'obésité, avec notre cheffe de projet qui va nous présenter le produit. Il n'y a pas de contribution d'association ensuite vous interviendrez, suivi à nouveau du Professeur Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner maintenant la demande d'extension d'indication de la spécialité MOUNJARO à base de tirzépatide. J'allais dire pour qui ils veulent bien passer. L'indication de l'AMM, MOUNJARO est indiquée en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien de poids chez les adultes avec un IMC initial supérieur à 30 ou un IMC compris entre 27 et 30, soit une situation d'obésité ou une situation de surpoids. Il faut la présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids, par exemple une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructif du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2.

Dans cette indication, MOUNJARO a obtenu son AMM le 11 décembre 2023. Le laboratoire pour ce dossier revendique un SMR important dans un périmètre restreint que je vous présente dans la diapositive juste après, une ASMR IV versus WEGOVY et un ISP.

L'indication AMM étant celle que je viens de vous présenter, le laboratoire revendique un périmètre restreint chez les patients adultes avec un IMC initial supérieur à 35 kilos par mètre carré et chez des patients âgés de moins de 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite, c'est-à-dire avec moins de 5 % de perte de poids à six mois et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Je vous rappelle brièvement la stratégie thérapeutique, mais le Professeur Ledoux reviendra également dessus. En première intention, il y a la prise en charge hygiénodiététique et en seconde intention, il y a la spécialité WEGOVY, avec également une indication restreinte que je vous présenterai dans la diapositive suivante.

On tenait également à vous préciser que la spécialité SAXENDA à base de liraglutide a une AMM dans cette indication, mais le laboratoire n'a jamais demandé de remboursement dans cette indication. Cette spécialité n'est donc pas prise en charge. Un rappel sur l'évaluation que vous aviez faite de WEGOVY. Vous aviez octroyé un SMR important uniquement chez les adultes avec un IMC supérieur à 35 et chez les patients âgés de moins de 65 ans en échec de

la prise en charge nutritionnelle bien conduite et en association à un régime hypocalorique et une activité physique.

La commission a souhaité conditionner le maintien du SMR important à la réévaluation de WEGOVY dans un délai maximum de deux ans sur la base des données d'une étude de phase III évaluant le risque d'événements cardiovasculaires. Le SMR était insuffisant en miroir. Vous aviez attribué une ASMR V dans la prise en charge. Il s'agissait, comme je vous l'ai dit, d'un traitement de seconde intention suite à la prise en charge hygiénodététique.

Concernant le dossier MOUNJARO, le laboratoire avait fourni quatre études de phase III, contrôlées versus placebo, randomisées en double aveugle.

Pour l'étude SURMOUNT-1, il s'agissait de patients adultes non diabétiques en situation d'obésité ou de surpoids avec au moins une comorbidité, à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil ou une pathologie cardiovasculaire.

Pour l'étude SURMOUNT-2, c'était une étude chez les patients avec un diabète de type 2 en situation d'obésité ou de surpoids.

Pour l'étude SURMOUNT-3, c'était chez les patients adultes non diabétiques en situation d'obésité ou de surpoids avec une comorbidité, mais après une intervention intensive sur le mode de vie pendant 12 semaines.

Pour l'étude SURMOUNT-4, c'était chez les patients adultes non diabétiques en situation d'obésité ou de surpoids avec au moins une comorbidité.

Je vous ai mis en dessous le nombre de patients inclus et les bras présents pour chaque étude. Pour l'étude SURMOUNT-1, on avait un bras avec le dosage à 5 milligrammes, un bras avec le dosage à 10 milligrammes, un bras avec le dosage à 15 milligrammes. Pour l'étude SURMOUNT-2, le 10 et le 15 milligrammes. Pour l'étude SURMOUNT-3, le 10 ou le 15 milligrammes. Pour l'étude SURMOUNT-4, le 10 ou le 15 milligrammes.

Je vais vous présenter brièvement les résultats. Il y avait un co-critère de jugement principal, c'était la variation moyenne de poids à la semaine 72 et le pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids supérieure à 5 % à la semaine 72 pour les études SURMOUNT-1 à 3 et pour l'étude SURMOUNT-4, c'était la variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88. Pour les études SURMOUNT-1 et 2, on voit une diminution de poids d'environ 3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude SURMOUNT-1, le poids avait diminué de 3,1 %. Dans le groupe tirzépate, il avait diminué de 21,4 %, ce qui faisait une différence versus placebo de 18,9 % et une différence versus placebo pour le dosage 15 milligrammes de 20,1 %.

Concernant le deuxième co-critère de jugement principal, il y avait 27,9 % des patients du groupe placebo qui avaient obtenu une réduction de 5 % de leur poids contre 96 % à peu près dans les groupes tirzépate 10 et 15 milligrammes.

Pour l'étude SURMOUNT-2, on voit une diminution du poids dans tous les groupes, de 3,3 % dans le groupe placebo et de 13,4 % dans le groupe 10 milligrammes, ce qui fait une différence de 10,1 %, et de 15,7 %, soit une différence de 12,4 % entre le placebo et le groupe tirzépate

15 milligrammes. On retrouve à peu près le même ordre de grandeur, avec 30 % des patients qui ont atteint une réduction de poids supérieure à 5 % dans le groupe placebo et entre 80 et 86,4 % dans les groupes tirzépate 10 et 15 milligrammes.

Dans l'étude SURMOUNT-3, dans le groupe placebo, le poids a augmenté de 3,3 %, alors qu'il a diminué de 21 % dans le groupe tirzépate 10 et 15 milligrammes, ce qui fait une différence versus placebo de 24,5 %. Concernant le co-critère, on voit que 10 % des patients du groupe placebo avaient obtenu une réduction de poids contre 94,4 % dans le groupe tirzépate 10 et 15 milligrammes.

Pour l'étude SURMOUNT-4, c'était la variation moyenne de poids. On voit que le poids a augmenté dans le groupe placebo, alors qu'il a diminué dans le groupe tirzépate 10 et 15 milligrammes, ce qui fait une différence de 21,4 %.

Je vous les ai listés ici, je ne vais peut-être pas vous les décrire un par un, les critères de jugement secondaire hiérarchisés. Il y avait tout de même une majorité de critères qui concernaient la réduction de poids, c'était le pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids de 10 %, 15 % ou 20 % dans les trois études. Selon les études, il y avait également la variation moyenne du tour de taille et la variation moyenne de la pression artérielle systolique.

Concernant le profil de tolérance, il était majoritairement caractérisé par la survenue de troubles gastro-intestinaux, des nausées, diarrées, vomissement, principalement d'intensité légère à modérée.

Le laboratoire avait également réalisé deux comparaisons indirectes qui n'ont pas été publiées, qui ont été réalisées selon une approche de méta-analyse par paire de Bucher pour comparer l'efficacité et la tolérance du tirzépate par rapport au sémaglutide. Ils ont comparé l'étude SURMOUNT-1 et l'étude STEP-1 et l'étude SURMOUNT-2 versus STEP-2 qui était chez les patients diabétiques. Les résultats suggèrent une efficacité plus importante du tirzépate au dosage 10 et 15 milligrammes versus le sémaglutide à 2,4 milligrammes. Cependant, cette différence est très faible, la pertinence clinique est discutable. Sylvie Chevret reviendra là-dessus tout à l'heure.

Je vous présenterai le programme d'études tout à l'heure si nécessaire. On attend une étude de phase III versus sémaglutide et également une étude sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un des points dont on reparlera effectivement. Madame Ledoux, c'est à vous.

M^{me} LEDOUX.- Ce sont les mêmes diapositives, mais inversées. L'obésité, c'est un peu le parent pauvre de la médecine. En général, les gens s'y intéressent beaucoup moins que le diabète de type 2 pour des raisons un peu inexplicables, mais peut-être justement parce que jusqu'à présent, on était relativement impuissant pour traiter cette maladie. Les deux populations ne sont pas superposables puisque l'obésité, c'est à peu près 40 % dans le diabète

de type 2 et dans l'obésité, il n'y a que 20 % de diabète. Ce ne sont pas des populations superposables.

Vous savez que l'obésité ne cesse d'augmenter avec une prévalence qui était de 17 % en 2020 et qui s'approcherait maintenant des 20 % et avec un risque de mortalité dans les formes sévères qui est plus important que le diabète puisqu'on a vu tout à l'heure une mortalité avec un risque relatif de 1,5 % dans le diabète tout confondu. Là, pour l'obésité, qu'on dit très sévère ou morbide, au-dessus de 40 d'IMC, un risque relatif qui est plutôt voisin de 2 et qui augmente de façon exponentielle avec l'IMC. Là aussi en grande partie c'est lié aux événements cardiovasculaires.

Encore plus vrai que dans le diabète, cette population d'obésité est surtout représentée dans les classes socialement défavorisées et qui n'ont pas la possibilité d'acheter des médicaments non remboursés. Je le dis puisque justement le seul disponible actuellement est le SAXENDA qui coûte environ 200-300 euros par mois selon les endroits, et qui n'est pas accessible à la grande majorité des patients en obésité.

Là aussi, l'altération de la qualité de vie est manifeste si vous portez un sac à dos de 20 kilos sur le dos toute la journée, vous pouvez vous représenter ce que ça fait, et le surpoids peut être beaucoup plus important que ça.

Pour ce qui concerne les stratégies thérapeutiques actuelles, là aussi, on a des recommandations actualisées de la HAS qui recommandent la prise en charge hygiénodététique et une prise en charge comportementale dans un premier temps, puis en deuxième intention, les traitements médicamenteux, puis la chirurgie bariatrique.

En ce qui concerne les mesures hygiénodététiques, elles ont fait la preuve de leur inefficacité puisqu'un patient sur deux arrive à perdre à peu près 5 % de son poids à un an et un sur cinq arrive à perdre plus de 10 % de son poids à cinq ans. Vous voyez que cela laisse beaucoup de gens sur le bord du chemin.

La chirurgie bariatrique est réservée aux formes graves, elle est non dénuée de risques. D'autres techniques se développent comme des techniques endoscopiques, mais qui ne sont pas validées par la HAS actuellement et qui ne sont pas remboursées non plus. La chirurgie bariatrique, vous savez que la France est assez championne dans la matière, ce qui veut dire aussi qu'il y a des mauvaises indications. Et en tant que centre expert, on récupère des patients qui ont été opérés alors qu'ils n'auraient pas dû l'être et qui ont des complications importantes de cette chirurgie.

Les médicaments à visée pondérale qu'on a à l'heure actuelle, soit ils ne sont pas remboursés, soit ils sont inefficaces, voire dangereux pour certains qui ont été essayés. Les médicaments qu'on a actuellement, qui ont l'AMM, c'est ORLISTAT, et le liraglutide, qui sont tout de même peu efficaces. La perte de poids moyenne avec le liraglutide est de l'ordre de 6 % du poids. Le sémaglutide, qui est très efficace, mais malheureusement qui tarde à arriver, et le stemelanotide, qui est un médicament réservé à des formes d'obésité génétique très particulières, qui représentent une niche.

Je vais être peut-être un peu plus motivée pour défendre dans l'obésité le tirzépatide, puisqu'à l'heure actuelle, nous n'avons pas de traitement médicamenteux efficace dans l'obésité.

En ce qui concerne les études, là aussi, elles me semblaient relativement bien faites et finalement assez calquées sur les études qui ont été faites pour le sémaglutide, mais Madame Chevret va peut-être aussi nous dire après qu'il y a des erreurs méthodologiques qui m'ont échappé.

La population qui fait l'objet de la demande, et comme l'a dit la cheffe de projet, est plus restreinte que la population de l'AMM. Quand on regarde les sous-populations, on voit que quand l'IMC est inférieur à 30, la perte de poids semble un peu inférieure dans cette classe d'IMC. Par contre, quand on prend les populations supérieures ou inférieures à 35, les populations inférieures à 35 représentaient un tiers des patients dans les études, on voit que le bénéfice est comparable. De même quand l'âge est à plus de 65 ans, ce qui représentait aussi à peu près un tiers des populations étudiées dans les études, on voit que l'effet est comparable. Le fait de restreindre aux IMC au-dessus de 35 ou au-dessus de 65 ans n'est pas étayé par les résultats des études. Ce sont peut-être plus des préoccupations, là aussi, de coûts et de Santé publique.

Là aussi, il y avait peu de patients qui avaient soit une insuffisance rénale, soit qui avaient plus de 75 ans, toujours prudence dans ces populations. Le comparateur, c'était le placebo ou les mesures hygiénodététiques intensives. On aurait pu comparer au SAXENDA, mais l'efficacité est tout de même très limitée et qui est en plus en injection quotidienne, ce qui est tout de même très contraignant pour les patients. Les comparaisons faites, comme il a été dit avec le sémaglutide, étaient des comparaisons indirectes, donc on ne peut pas vraiment s'appuyer dessus.

Les critères utilisés étaient assez calqués sur les études du sémaglutide, et les seuils utilisés étaient conformes aux recommandations HAS et internationales. Les facteurs de risque vasculaire étudiés étaient les facteurs habituels, donc là-dessus, pas de sujet. La quantité d'effets observés était très importante, avec une perte de poids à la plus forte dose de 22 %, et environ 90 % des patients qui avaient une perte de plus de 5 % versus, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, un chiffre bien inférieur, et 50 % des patients atteignaient une perte de poids de 20 %.

Je vous ai mis en dessous un exemple en vert qui vous montre que pour un patient qui fait 100 kilos et qui mesure 1,65 mètre, il a un IMC à 36,7, une obésité sévère, s'il perd 20 % de son poids, il arrive à un IMC à 29 %, c'est-à-dire qu'il n'a plus d'obésité, il est uniquement en surpoids. Cela montre la puissance de l'efficacité de ces traitements.

La tolérance, je ne vais pas revenir dessus parce que c'est exactement la même chose que les autres analogues du GLP-1 et également les mêmes que dans les études pour le diabète. Là-dessus, il n'y a pas de différence, donc je ne m'attarde pas.

En conclusion, l'apport du médicament a un impact incertain sur le poids, comme on l'a vu. Sur les critères intermédiaires, il y a aussi une amélioration des facteurs de risque, mais là aussi, on n'a pas l'étude sur le MACE. En ce qui concerne l'organisation des soins, ce que je

tiens vraiment à appuyer, c'est le fait qu'actuellement, on n'a pas de traitement médicamenteux, ce qui pousse les patients à s'orienter vers la chirurgie bariatrique, que certaines indications sont mauvaises et qu'on a des complications de la chirurgie bariatrique, qu'elles soient somatiques ou psychologiques, et qu'on pourrait éviter si on avait une alternative médicamenteuse.

L'impact sur la qualité de vie est forcément très important. Quand on perd 20 % de son poids, on ne peut qu'aller mieux. Je pense d'ailleurs que dans cette population, se baser uniquement sur le cardiovasculaire est tout de même très limitatif. Parce que les patients en obésité sévère ont un handicap social, ils ne trouvent pas de travail, ils ont aussi des handicaps moteurs, ils ont des douleurs articulaires, ils ont des arrêts de travail qui aussi coûtent à la société. Je pense qu'on ne peut vraiment pas résumer l'obésité sévère aux risques cardiovasculaires.

Encore une fois, la population cible est plus restreinte que l'AMM, c'est raisonnable puisqu'on sait que ces médicaments coûtent cher et qu'il y a un risque de pénurie à l'heure actuelle. Il me paraît raisonnable pour l'instant de les limiter à ceux qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire les obésités sévères et les gens qui ont une espérance de vie qui est suffisamment importante pour que ça leur apporte un bénéfice. Après, si le coût était réduit, il n'y aurait pas de raison d'élargir les indications.

Je tiens aussi à dire que si ce médicament n'est pas remboursé, les patients ne pourront pas se le procurer pour la plupart.

Là aussi, c'est très important de bien veiller au respect des indications, parce que si on le donne à n'importe qui, n'importe comment, on risque d'avoir un rapport bénéfice-risque qui va diminuer, alors que ce médicament peut être tellement utile pour les patients en obésité sévère.

Je voulais juste vous montrer une dépêche de l'AFP du 2 juillet qui dit que le président américain Joe Biden et le sénateur de gauche Bernie Sanders ont réclamé que les entreprises Novo et Lili baissent les prix de leurs traitements qui sont porteurs d'espoir pour des milliers de patients. Ces médicaments peuvent changer la donne pour les personnes du monde entier qui luttent contre le diabète de type 2 et l'obésité. Cependant, ils ne seront d'aucune utilité pour des millions de patients qui n'ont pas les moyens de se les procurer s'ils ne sont pas remboursés.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. On va d'abord repasser la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Effectivement, je rebondis sur votre conclusion, c'est d'autant plus regrettable que, comme vous l'avez dit, l'obésité a l'air d'être excessivement liée aux conditions socio-économiques des sujets.

Je vais revenir sur les deux essais. Je dois avouer que j'ai une lecture un peu différente de la vôtre, d'abord parce que c'est une espèce de jeu gagnant pour le laboratoire, vous allez le

voir. D'abord parce qu'ils font des essais, encore une fois, avec trois doses différentes, tout en ayant une stratégie de comparaison. Cette fois-ci, ce sont des essais contre placebo qui n'inclut que les doses de 10 et de 15 milligrammes et qui abandonnent les 630 malades, par exemple, de l'essai SURMOUNT-1 à leur triste sort.

La deuxième chose, c'est que vous avez insisté beaucoup sur la modification du BMI, il me semblait que c'est ce qu'on apprenait quand j'étais dans les petites classes. Le poids moyen dans cette étude, c'est de l'ordre de 115 kilos avec un écart-type de 20. Si c'était symétrique, cela veut dire que 95 % des inclus ont un poids compris entre 75 et 150 kilos. J'ai deux remarques. La première, c'est 75 kilos. A moins d'être très petit, cela ne me semble pas être une situation de surpoids. La deuxième chose, c'est que quand on regarde le BMI, il n'y en a que 60 % qui ont un BMI qui correspond à une obésité sévère. Il y a même presque 5 %, ou un peu plus, de malades qui sont seulement en surpoids.

Je voulais attirer l'attention sur : à qui on donne ces médicaments ? Pourquoi le critère de jugement vise simplement à améliorer le poids plutôt que justement réduire la proportion d'individus qui est en obésité sévère ? Parce que là encore, d'après ce que j'ai retenu de mes petites classes, c'est que l'obésité est grave, pas simplement sur un plan psychologique, mais parce qu'il y a des complications, et que les complications sont liées essentiellement au BMI plus qu'au poids en lui-même. Ce n'est pas la même chose si on pèse 115 kilos si on mesure 1 mètre 50 ou 1 mètre 95.

Ma première question pour l'expert, c'est pourquoi tous ces essais n'utilisent pas la réduction de l'obésité sévère, la proportion avec obésité sévère, ou au moins la réduction du BMI plutôt que la variation du poids ?

Après, j'ai dit qu'ils jouaient gagnants, pourquoi ? Parce qu'ils ont deux co-critères principaux, ils ont deux comparaisons, puisque dans ces deux essais, ils comparent le 10 milligrammes versus placebo et le 15 milligrammes versus placebo. Ils le font proprement, il y a un alpha sur deux, mais vous voyez, il y a beaucoup de projets, cela a permis cela, bien sûr.

Enfin, il y a deux *estimands* qui nous sont proposées et là, ce n'est pas du tout corrigé par la multiplicité des analyses. Il y en a un qui est hypothétique, qu'ils appellent l'efficacité, c'est ce que vous avez présenté essentiellement. Cela exclut complètement les données des malades qui ont arrêté le traitement et on va voir que tout de même, ils sont assez nombreux. Puis, il y a un *estimand* qu'ils appellent hybride. Cela se rapprocherait plutôt de ce qu'on veut, c'est-à-dire la *policy estimande*, l'analyse en intention de traiter qui ignore l'observance. Le problème, c'est que comme il y a des données manquantes, ils sont obligés d'appliquer des méthodes d'imputation qui conduisent à faire des hypothèses sur le mécanisme de données manquantes et qui conduisent justement à se positionner dans une population plus ou moins hypothétique.

J'en ai profité pour vous faire un petit rappel sur les *estimands*. Cela contient la définition du traitement, de la population cible, du critère de jugement et surtout la prise en compte des événements intercurrents. Les seuls événements intercurrents qui les intéressent dans ce protocole, ce sont les arrêts de traitement. Comme vous le voyez, les stratégies de prise en

compte de ces arrêts de traitement dans cette situation conduisent à des estimations de l'effet de traitement différent.

Celui qui est privilégié en termes d'HTA, c'est le premier, ce sont les effets qui se passent. Pourquoi est-ce celui qui est privilégié ? Parce que c'est celui qui est le plus proche de la vie réelle, j'aime bien ce mot de « vie réelle », c'est ce qui se passe dans la vraie vie, si vous préférez. C'est-à-dire que vous donnez un médicament, vous le prescrivez, mais certains vont le prendre, certains vont l'arrêter, certains vont doubler la dose, d'autres vont en oublier un sur deux, etc. C'est ce qui se rapproche le plus de la pratique courante clinique, c'est-à-dire que l'on ignore complètement la façon dont le traitement est pris.

Mais bien sûr, les laboratoires n'aiment pas trop cette stratégie et visent plutôt à enlever tous ces malades qui ne suivent pas le traitement pour essayer de se mettre dans une situation hypothétique où ces arrêts n'existent pas. La seule chose à laquelle il faut penser, c'est si cette population existe. Cela a-t-il un sens de vouloir estimer l'effet d'un traitement dans une population qui, de toute façon, n'existera pas par la suite ?

Le problème, c'est que la différence qu'il peut y avoir, ça dépend bien sûr du nombre d'événements intercurrents et du nombre d'arrêts de traitement ici. Malheureusement, dans cette étude, surtout la première, dans le bras placebo, un quart des malades ont arrêté, c'est tout de même 15 % des traités. Les causes d'arrêt ne sont pas très détaillées, ce sont soit des événements indésirables, soit la décision du patient. La décision du patient, je ne sais pas trop ce que cela veut dire. A mon avis, quand on est content d'un médicament et qu'on le tolère bien, je ne vois pas pourquoi on l'arrête, mais peut-être que vous avez d'autres explications pour nous.

Après, quand on regarde les courbes d'arrêt, vous voyez que cela survient tout de même de façon à peu près identique dans tous les bras sur les douze premières semaines, les trois premiers mois. Après, ce qui est un peu étonnant, c'est que la courbe des 10 milligrammes qui est proche de celle des placebos va rejoindre celle des autres, sans qu'on ait trop d'explications. Bref, toujours est-il que c'est important comme prévalence de gens qui arrêtent le traitement et cela conduit à des résultats différents selon les doses *estimands* choisies.

Ils jouent gagnant pourquoi ? Parce qu'il y a de nombreux critères secondaires, avec une procédure hiérarchique. Je me suis autorisée à la reproduire, juste un peu pour ceux qui ne l'ont pas vue. Cela se passe d'explication, c'est parlant en soi-même. C'est un schéma complexe. On ne peut pas vérifier ce qui a été fait puisque les distributions des risques d'erreur le sont dans tous les sens, surtout au milieu. Ce qui m'a frappée surtout, c'est que les premières comparaisons hiérarchiques, c'est par doses, 10 milligrammes versus 15 milligrammes et cela concerne uniquement des variations de poids croissantes. On est parti de 5 %, puis après, c'est 10, 15 et 20 %. Après, sur les autres critères, tout d'un coup, on mélange toutes les doses. On mélange les doses sur la pression artérielle systolique, sur le cholestérol, sur les triglycérides, sur l'insuline, sur une sous-partie des signes fonctionnels. Puis, on va reprendre des comparaisons distinctes par doses sur le diabète de type 2 et les fonctions physiques qui, vous voyez, sont toutes en bas de l'arbre hiérarchique.

La taille d'effets, vous avez dit que c'est 20 % en moyenne, oui, mais quand on regarde une moyenne, cela veut dire qu'effectivement, si c'est symétrique, il y a la moitié des malades qui en profitent, mais il y a la moitié des malades qui n'en profitent pas. Si on a 80 % de malades qui baissent leur poids de plus de 5 %, il n'y en a que 30 % à 50 %, selon les analyses qui sont présentées, qui perdent 20 % de leur poids. Cela veut dire qu'il y a entre 50 % et 70 % des malades qui n'ont pas perdu 20 % de leur poids. Je voulais mettre cela en avant parce que je trouve cela un peu dangereux d'interpréter toujours les résultats par des différences moyennes, comme si chaque individu inclut dans l'essai, et par la suite, comme si chaque malade allait perdre 20 % de son poids.

Vous avez donné un exemple qui est vraiment alléchant, effectivement, en plus, c'est quelqu'un qui pèse lourd et qui est petit, même très petit. Oui, mais un sujet moyen, cela n'existe pas, et on le voit bien puisque c'était relativement hétérogène à l'inclusion en termes de poids et de BMI également.

Je reprends : pourquoi n'y a-t-il pas eu d'effets sur le BMI ? Pourquoi l'état fonctionnel est si bas dans l'arbre ? Pourquoi dans ces essais, on ne cherche pas à montrer justement une modification des facteurs de risque cardiovasculaires qui sont là au milieu ? Pourquoi ce n'est pas mis plus en avant, et notamment même le MACE ?

Enfin, il y a une comparaison indirecte. D'abord, c'est une comparaison qui s'appelle par paire, c'est-à-dire qu'on met tous les malades tirzépate d'un côté et tous les malades sémaglutide de l'autre. Cette fois-ci, les sémaglutides, ce sont les essais STEP-1 et STEP-2 qu'ils sont allés chercher, puis ils nous présentent deux méta-analyses celle qui compare SURMOUNT-1 à STEP-1 et SURMOUNT-2 à STEP-2, puisque ce ne sont pas tout à fait les mêmes populations, notamment en termes de diabète ou pas.

C'est assez grossier comme méthode, puisque cela suppose que les différences potentielles qui peuvent exister dans les essais en termes de caractéristiques des patients n'influent pas sur l'effet du traitement, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'interactions. Et comme il n'y a pas d'interaction, si les populations ne sont pas tout à fait pareilles, ce n'est pas grave. C'est le niveau zéro de la méta-analyse, je trouve, et c'est le problème des méta-analyses. Ils auraient dû faire une MAIC, juste pour nous assurer qu'effectivement on peut prendre en compte les différences qui existent entre les populations pour s'assurer qu'elles n'influent pas sur le résultat.

Il y a de nombreuses comparaisons qui sont présentées, là encore avec des *estimands*, et des critères multiples. Et il y a la taille de l'effet, c'est ce qui vous a été rappelé par la cheffe de projet, c'est une perte moyenne de 4 à 5 % du poids, c'est-à-dire de 4 à 6 kilos, qui apparaît effectivement faible, mais je ne sais pas ce qu'en pense l'expert. Là encore, c'est une moyenne, ça veut dire qu'il y a des individus qui ont perdu plus et d'autres qui ont perdu moins.

Je crois que j'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Sylvie. Je suis vraiment d'accord avec ce que tu viens de dire sur l'histoire des moyennes, en ce contexte, c'est effectivement bien discutable. En

revanche, je rejoins ce qu'a dit Madame Ledoux, pour la notion de mortalité cardiovasculaire, les obèses n'ont pas que ça tout de même comme pénalité, mais si on peut agir sur d'autres éléments, comme la morbidité, c'est tout de même pas négligeable, je pense.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je voulais juste attirer votre attention sur le fait que le message que vous portez aux malades, justement, après, il ne faut pas les mettre en situation d'espoir excessif. Une moyenne, ce n'est pas un effet individuel. On ne sait pas mesurer l'effet individuel, on ne sait pas le quantifier. Tout le monde ne va pas être gagnant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Nul doute que c'est tout de même une révolution thérapeutique. D'ailleurs, avec la même molécule, il vient de paraître un essai dans le *New England* sur les apnées du sommeil, qui est positif.

Ma question, c'était, toujours dans ces histoires de moyenne, a-t-on un histogramme de réduction des poids ? A-t-on un pourcentage de non-répondeurs ? Et très vite, une autre question, apparemment, il semble qu'il y a des neuropathies ischémiques du nerf optique qui semblent émerger, cela vient de paraître dans le *JAMA ophthalmology*, je voulais savoir ce que vous en pensiez.

Un membre de la CT.- C'est avec le sémaglutide, il me semble, non ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, c'est le tirzépatide.

M^{me} LEDOUX.- Sur les neuropathies je n'en ai pas observé, mais avec le sémaglutide, et, je n'ai pas d'expérience de cela, c'est à surveiller, évidemment.

Je voulais tout de même rebondir un peu sur ce qu'a dit Madame Chevret. C'est vrai que tous les patients ne perdent pas 20 % de leur poids, mais actuellement, on est incapable de leur en faire perdre 10 %. Même 5 ou 10 %, c'est déjà un progrès thérapeutique.

Ce qui est important dans ce que vous dites, c'est qu'effectivement, il faut impérativement, pour ces médicaments, mettre des règles d'arrêt. C'est ce qui avait été fait pour le SAXENDA. Si un patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids une fois qu'on atteint la dose d'entretien, il faut arrêter le traitement. Ça me paraît important, effectivement, sinon, ce sont des dépenses de santé totalement inutiles.

Prévenir les patients qu'ils ne vont peut-être pas perdre autant, leur dire que c'est une moyenne, c'est effectivement très important, mais c'est pareil pour la chirurgie bariatrique. Les patients pensent toujours qu'ils vont être dans la bonne moyenne. On ne peut pas leur enlever ça de la tête. Il faut essayer, mais il faut qu'il y ait une règle d'arrêt.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, surtout d'après ce que j'ai compris, c'est un traitement à vie. Quand on arrête, on regrossit. Et il y a des effets tout de même indésirables qui ne sont pas non plus négligeables.

M^{me} LEDOUX.- Tout à fait. Là, ça a bien été montré qu'on reprend du poids quand on arrête le traitement. Bien les prévenir que c'est un traitement à vie, c'est important. C'est pour ça aussi que ne pas rembourser ces médicaments, c'est compliqué, parce que payer 300 euros à vie, ça paraît compliqué.

Je voulais aussi dire que finalement, l'effet sur le cholestérol, sur le tour de taille, sur la tension, tout ça, c'est déjà largement démontré. C'est-à-dire qu'il y a des milliers d'études qui montrent que quand on perd du poids, on améliore sa tension, ce ne sont pas des scoops. Après, il y a peut-être des faiblesses méthodologiques dans ces études, mais on a tout de même beaucoup d'études qui montrent que sur ces critères intermédiaires, il y a une amélioration quand on perd du poids. Comme l'a rappelé quelqu'un, il y a aussi d'autres souffrances pour les patients en obésité.

Le patient que j'ai proposé n'était pas si petit que ça. C'était 1 mètre 65. Ce n'était pas petit.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Moi, on me dit que je suis petite et je mesure 1 mètre 65.

M^{me} LEDOUX.- Pour une femme, c'est une taille normale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara Louche.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- La question a été partiellement répondue vis-à-vis des règles d'arrêt. Il faut qu'on soit très clair sur les règles d'arrêt, notamment que se passe-t-il à l'arrêt. Cela a été déjà évoqué, mais je n'avais pas en tête que c'était à vie pour les patients qui étaient répondeurs.

M^{me} LEDOUX.- C'est comme le diabète. Si on arrête, ça remonte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est peut-être un peu tôt pour avoir un avis définitif là-dessus, mais actuellement, c'est vraiment la tendance qu'on voit partout. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, j'avais une question sur la restriction de la prescription aux patients de moins de 65 ans. J'ai entendu l'argumentaire que c'était une population qui était la plus à même d'obtenir une réduction des événements de morbi-mortalité.

M^{me} LEDOUX.- Ce n'est pas tout à fait ça que je voulais dire. Quand on atteint 65 ans et qu'on est en obésité, on a tout de même déjà une durée de vie qui est réduite d'à peu près presque dix ans, on n'atteint pas 90 ans. Après, je suppose que c'est la raison, mais je ne suis pas forcément d'accord avec le fait qu'on limite à 65 ans. Parce que quelqu'un qui a 66 ans et qui ne peut plus marcher parce qu'il doit se faire faire des prothèses de genoux, mais que le chirurgien ne veut pas parce que l'IMC est à 40, pour moi, ce serait une indication à ce traitement également. Je ne sais plus où j'ai lu ça, mais si on remboursait selon l'AMM, le coût pour la société serait le même que l'ensemble de tous les médicaments qu'on rembourse par an, aux États-Unis où la prévalence est plus importante.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On n'est pas là pour discuter de coût ici, Madame Ledoux, je le dis plus pour moi que pour vous, mais cela ne doit pas rentrer dans nos discussions de la commission de transparence.

M^{me} LEDOUX.- Non, mais je pense que c'est la raison.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous avez le droit de le dire, mais pas moi.

M^{me} LEDOUX.- Personnellement, quelqu'un qui a 66 ans et qui ne peut plus marcher parce qu'il ne peut pas faire ses prothèses de genou, s'il pouvait bénéficier de ce médicament, ce serait extraordinaire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- En tant que clinicien, je suis étonné effectivement d'un *cut off* qui est basé sur aucun élément scientifique probant. Je voulais aussi bien indiquer qu'on a eu plein d'interventions thérapeutiques qui étaient présumées réduire la morbi-mortalité, l'insulinothérapie dans le diabète. Je crois que Serge a cité les dispositifs médicaux pour l'apnée du sommeil et que les études ont été négatives par rapport à cela. On extrapole sur le fait que la qualité de vie va être réduite, que cela va réduire la morbi-mortalité pour ces patients, mais pour l'instant, vous êtes d'accord, Madame Ledoux, on n'en a pas la preuve.

M^{me} LEDOUX.- Non, mais ce n'est pas le seul critère.

Je voulais aussi dire quelque chose par rapport au fait qu'il y a des patients qui arrêtent le traitement. Bien sûr, on l'a vu dans l'accès précoce, des patients ont disparu, ont arrêté le traitement, etc., mais qu'au moins ceux qui ont envie de continuer, qu'on puisse leur proposer. Ce n'est pas parce que certains vont arrêter ou certains ne vont pas le supporter...

Ce que je voulais dire aussi, c'est que dans les arrêts, parce que l'obésité, c'est une maladie complexe, il y a aussi des patients qui n'ont pas supporté le fait d'avoir moins d'appétit. Cela peut paraître paradoxal, mais il y a des patients qui n'ont pas supporté de moins manger.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On a une petite crainte aussi sur le mésusage de ce traitement et sur l'excès de consommation inadapté. Avez-vous des données de cadrage ?

M^{me} LEDOUX.- Il y a eu une discussion entre nutritionnistes des différents CSO concernant le WEGOVY, parce que d'après ce qu'on a compris, le laboratoire envisage de le commercialiser avant le remboursement. Il nous semble qu'il faudrait qu'au contraire ce soit très cadré, parce que si c'est en usage non remboursé et non contrôlé, cela risque d'être utilisé aussi n'importe comment, avec un mauvais rapport bénéfices-risques. Il me semble que quand il y avait eu une discussion sur le WEGOVY, il avait été proposé que ce soit restreint aux spécialistes, soit du diabète, soit de l'obésité. Cela paraît raisonnable là aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on vous remercie à nouveau beaucoup pour toutes vos précisions et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée. Merci.

(Le Dr Séverine Ledoux quitte la séance.)

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, je repose la question à la commission de transparence. Cela ne vous choque pas de limiter à une partie de la population le médicament quant à l'équité, à l'accès des soins ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Dans les études, il y avait tout de même entre 80 et 95 % des patients inclus qui avaient moins de 65 ans. C'est peut-être aussi pour cela qu'ils avaient fait une restriction sur l'âge, c'est parce qu'une très grande majorité des patients dans les études avait moins de 65 ans.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si je prends le 80 %, cela fait 20 % de la population exposée. On a rarement des molécules avec des profils tels que celles-là qui sont fermées à certains sous-groupes, parce que seulement 20 % de la population exposée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez de ton avis. Je ne sais pas ce que pensent les autres, mais cela me paraît, médicalement, totalement évident.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- On avait déjà vu cela dans la mucoviscidose, ou dans l'accès précoce. Vertex avait barré l'accès de la trithérapie à des sous-groupes chez qui cela marchait. A l'époque, on m'avait répondu qu'on ne pouvait absolument pas changer cet aspect de la demande, que le périmètre de la demande n'était pas de notre ressort. Cela m'a toujours étonné et ça continue à m'étonner.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'AMM ne donne pas de limite d'âge. Dans l'indication de l'AMM, il n'y a pas de limite d'âge, donc on est relativement libre de ce côté.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Vous devez vous prononcer dans tout le périmètre de l'AMM, vous pourriez très bien donner un SMR suffisant dans un périmètre qui soit plus large que l'indication revendiquée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La référence, pour notre avis, c'est l'AMM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on le fait, il faut le faire pour l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, par contre, sauf si l'AMM était différente. Je ne sais pas si la cheffe de projet peut-elle nous le dire ? On vérifie. Pour l'instant, WEGOVY n'est pas remboursé, c'est ça ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Il n'est pas inscrit au remboursement, mais la CT s'est déjà positionnée sur un SMR pour ce médicament, et elle le revoit à la rentrée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est la même chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour WEGOVY, c'est la même chose. Il n'y a pas de limite d'âge non plus. Peux-tu nous redire l'évaluation de WEGOVY ? C'était un SMR important ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était important, conditionnel dans le même périmètre que celui revendiqué pour MOUNJARO, à savoir chez les patients de moins de 65 ans avec un IMC supérieur à 35.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Il faudrait regarder la répartition des âges des patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr qu'il faut leur mettre, sans jeu de mots, le même traitement à tous les deux, au point de vue du périmètre. Il n'y a pas de raison de privilégier l'un et pas l'autre dans la mesure où c'était limité pour WEGOVY.

M. DIATTA, pour la HAS.- On va revoir WEGOVY très bientôt.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On va le revoir en octobre, donc on pourra ajuster à ce moment-là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça ne me choquerait pas. Je suis tout à fait d'accord avec Jean-Christophe. Je ne me souviens pas qu'on avait discuté des aspects sur WEGOVY, l'élargissant aux moins de 65 ans. Ne pas mettre de limite d'âge, d'ailleurs, me paraît logique. On ne peut pas proposer d'alignement sur WEGOVY, puisqu'on vient d'écarter cette notion d'âge en se disant qu'on allait revoir WEGOVY en octobre, c'est prévu. On proposait, au niveau du bureau, un SMR important, pas d'ISP, et une ASMR dans le périmètre revendiqué, et un SMRI en miroir pour les BMI inférieurs à 25.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Avec les recommandations particulières. Celles proposées pour WEGOVY, c'était un médicament d'exception, prescription initiale réservée aux professionnels et structures impliqués. Voulez-vous peut-être conditionner le SMR à la réévaluation de l'étude sur les risques cardiovasculaires ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça me va. Si vous êtes d'accord pour la limitation de prescription qui me paraît importante.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un médicament d'exception aussi, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça. Puis, révision dans l'idée d'avoir plus de précisions sur le MACE.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est en 2027.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr. On ne peut pas demander ça plus tôt. 2027, c'est dans 3 ans.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'étude fait partie du programme d'études du laboratoire. Elle est déjà dans les tuyaux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est comme ça.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La population concernée, ça fait combien ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- De mémoire, c'est entre 800 000 et 1,6 million.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce sera plus s'il y a mésusage.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était effectivement calqué sur WEGOVY, donc il faut savoir si on enlève la restriction d'âge. Il faudrait recalculer la population cible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est plus que ça. Je propose qu'on passe au vote.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Par rapport à la restriction de prescription, avec laquelle je suis assez d'accord, comment fait-on pour prendre en charge ces gens ? Avec quel spécialiste, s'il y a une population cible aussi importante ? Y a-t-il un vrai problème d'accès aux spécialistes qui va se poser pour ces patients ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr. C'est un élément de frein, c'est certain parce que l'accès n'est pas le même sur tout le territoire. Mais dans un premier temps, ça ne me choque pas qu'on le limite un peu, quitte à ce qu'on le revoit uniquement dans ce cadre. Mais je serais d'avis, pour l'instant, de ne pas modifier. Je ne sais pas ce qu'en pensent les autres.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- De toute façon, c'est le même problème pour l'accès à l'ETP, à l'éducation thérapeutique du patient. Parce que ces gens devraient suivre un programme.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- L'ETP dans les cabinets de médecine générale actuellement, il y en a beaucoup qui est faite avec les infirmières Azalée, avec les IPA, c'est tout de même très développé. La prescription, ce n'est pas du tout le même problème que l'accès aux spécialistes de l'obésité ou aux diabétologues.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Dans mon environnement, je n'ai pas de généraliste qui fasse de l'ETP, mais c'est bien s'il y a des infirmières qui en font.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est de l'éducation thérapeutique, l'ETP ?

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- L'éducation thérapeutique du patient, oui, tout à fait.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Les infirmières qui font de l'ETP, c'est labellisé par les ARS ?

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ça peut être, mais après, c'est assez compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va avancer parce qu'on a beaucoup de retard, si ça ne vous ennuie pas. Je propose qu'on passe au vote en raisonnant, comme pour WEGOVY, sous réserve de la limite d'âge.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix contre l'ISP. Concernant le SMR : 21 voix pour important, une voix pour faible. Concernant le niveau d'ASMR, 22 voix pour le niveau V et SMRI en miroir, 22 voix pour insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc pas d'ISP, important, V, insuffisant en miroir.

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