



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 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 - WEGOVY 0,25 mg (sémaglutide) - (CT-20916)

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas le faire avec WEGOVY, on fait rentrer l'expert.

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

(Le Docteur Séverine Ledoux rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Ledoux. Merci de nous consacrer un peu de temps pour ce dossier WEGOVY qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association Ligue contre l'obésité. Puis, nous vous passerons la parole enfin, nous donnerons la parole au Professeur Sylvie Chevret pour une évaluation méthodologique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité WEGOVY à base de sémaglutide en solution injectable. Pour rappel, le sémaglutide est un analogue du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire. Ce produit est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte et le maintien du poids chez les adultes avec un IMC initial supérieur à 30 ou supérieur à 27, en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids, tel qu'une dysglycémie, avec prédiabète ou diabète de type 2, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

Cette spécialité a obtenu son AMM le 7 janvier 2022. Elle avait fait l'objet d'une ATU de cohorte préalable octroyée le 29 juin 2021, puis d'un accès précoce post-AMM octroyé le 21 juillet 2022 et arrêté le 6 octobre 2023 à la demande du laboratoire.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans une indication restreinte que je vous présenterai juste après : une ASMR III dans la prise en charge et un ISP. Le laboratoire situe sa demande uniquement chez l'adulte ayant un IMC initial supérieur à 35 en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids incluant perte et maintien du poids.

Je vous ai mis ici un rappel des primo-évaluations de cette spécialité avec le périmètre qui avait été revendiqué et octroyé pour l'accès précoce post-AMM : « En complément d'un régime hypocalorique et à l'augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte et maintien chez les patients adultes ayant un IMC supérieur à 40, donc une obésité classe III ou obésité morbide, en présence d'au moins un facteur de co-morbidité lié au poids, comme l'hypertension artérielle traitée, une dyslipidémie traitée, une maladie cardiovasculaire établie, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé et en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ensuite, le 14 décembre 2022, vous aviez examiné cette spécialité en droit commun et vous aviez octroyé un SMR important uniquement chez les patients adultes ayant un IMC initial supérieur à 35 et âgé de moins de 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. Le maintien de ce SMR était conditionné à la réévaluation dans un délai de deux ans sur la base des résultats de l'étude de phase III SELECT, évaluant le risque d'évènements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des évènements cardiovasculaires. Le SMR était insuffisant dans les autres indications.

Je vais vous faire un bref rappel de la stratégie thérapeutique, mais je pense que Madame Ledoux reviendra plus en détail dessus. En première intention, on retrouve la prise en charge diététique et l'activité physique adaptée, et en seconde intention, la spécialité MOUNJARO à base de tirzépate qui est non prise en charge actuellement. Il y a également la spécialité SAXENDA à base de liraglutide qui a une AMM dans cette indication, mais le laboratoire n'a jamais fait de demande de remboursement.

Pour rappel, vous aviez examiné le 17 juillet la spécialité MOUNJARO pour laquelle vous aviez octroyé un SMR important dans le même périmètre et une ASMR V.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude SELECT, une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle en groupe parallèle. Cette étude a été réalisée chez des patients adultes non diabétiques avec un IMC supérieur à 27 et une maladie cardiovasculaire établie, avec notamment des antécédents de maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, un AVC ischémique ou hémorragique, une maladie artérielle périphérique caractérisée par une claudication avec un indice tibio-huméral inférieur à 0,85 au repos, une revascularisation artérielle périphérique et une amputation des suites d'une maladie coronarienne. Cette étude portait sur 17 600 patients.

Le critère de jugement principal de cette étude était le 3P-MACE qui comprenait des décès de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal ou un AVC non fatal. On constate que le sémaglutide a réduit le risque relatif de survenue de ces évènements cardiovasculaires majeurs de 20 % versus placebo.

Concernant les critères de jugement secondaires, ils comprenaient les décès de cause cardiovasculaire, un critère composite en rapport avec l'insuffisance cardiaque, avec notamment l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la consultation d'urgence pour insuffisance cardiaque ou le décès de cause cardiovasculaire, ainsi que le décès de toute cause. Le premier de ces critères de jugement secondaires étant non significatif, la hiérarchie a été arrêtée.

Concernant la tolérance, on observe que des évènements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 16,6 % des patients du groupe sémaglutide versus 8,2 % dans le groupe placebo. Les évènements étaient principalement digestifs chez 40 % des patients du groupe sémaglutide versus 19 % dans le groupe placebo. Il y a eu 4,2 % de décès versus 5,2 % dans le groupe placebo, avec essentiellement des morts subites ou des morts subites cardiaques.

Le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude STEP HFpEF, une étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée de 52 semaines réalisée chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée liée à l'obésité. Cette étude portait sur 529 patients.

Les co-critères de jugement principaux de cette étude étaient la variation du score CSS, du questionnaire KCCQ-23 et la variation du poids corporel entre l'inclusion et la semaine 52. On constate que le sémaglutide a démontré une supériorité versus placebo sur ces deux composants du co-critère de jugement principal. Les résultats étaient également significatifs sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le test de marche de six minutes, la variation de la CRP et un critère composite associant la qualité de vie, les événements cardiovasculaires et la capacité fonctionnelle.

Concernant le profil de tolérance, il y avait des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 13,3 % des patients du groupe sémaglutide versus 5,3 % des patients dans le groupe placebo. Les événements indésirables étaient principalement gastro-intestinaux et les événements indésirables graves étaient majoritairement cardiaques.

Je laisse la parole à l'association de patients.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Je vais vous présenter la contribution de l'association, la Ligue nationale contre l'obésité. C'est une association non agréée qui compte 175 adhérents.

Ils insistent sur le fardeau de la maladie, d'abord physique : avec un poids important, morphologique avec un essoufflement, de la sudation excessive, de l'hirsutisme chez les femmes, des complications dermatologiques avec mycoses, scléroses et fibroses autour des plis graisseux, psoriasis, eczéma, incontinence urinaire, dysfonctionnements érectiles, troubles gastriques, douleurs rhumatologiques et articulaires.

Sur le plan physiologique et métabolique, on note du cholestérol, des triglycérides, du diabète de type 2, de l'apnée du sommeil, des cancers du sein, des reins et du côlon particulièrement, des problèmes hépatiques tels que la NASH, stéatose hépatique, des problèmes cardiovasculaires avec de l'hypertension artérielle, des AVC, des infarctus du myocarde, des troubles sexuels divers, des dérèglements hormonaux, de l'insulino-résistance, un appauvrissement du microbiote et une baisse générale du métabolisme de base.

Ensuite, il y a des effets psychologiques avec de l'anxiété, de la dépression, de l'isolement qui conduit à des risques et des tendances addictives et suicidaires, des phobies avec des risques accrus de démence, des restrictions cognitives, du stress augmenté et une baisse de l'estime de soi et de la confiance en soi.

Sur le plan social, ils insistent sur la stigmatisation, la grossophobie, l'ensemble des discriminations. Il y a aussi des effets sociétaux puisque la population en surpoids représente la moitié de la population française. Ces personnes deviennent des consommateurs ciblés avec un enjeu commercial pour vendre toutes sortes de produits pour faire maigrir.

Sur le plan économique, la population touchée est constituée de personnes qui sont déjà en situation de précarité importante. De plus, en raison des discriminations, elles n'évoluent pas dans la société, leurs études ne vont pas très loin et au niveau professionnel, elles se limitent. Il y a un important gradient social défavorable lié à l'obésité.

Les répercussions sur les aidants sont les mêmes, par ricochet. Je ne vais pas les reprendre, mais on observe un problème social et des difficultés pour les aidants.

Ils regrettent que l'obésité, étant une maladie chronique, ne guérisse pas. Par contre, elle n'est pas reconnue. Des options multidimensionnelles de gestion de la maladie existent. Ils détaillent dans leur contribution tous les traitements actuels, dont l'accompagnement pluridisciplinaire, les médicaments, la chirurgie bariatrique, l'activité physique adaptée, l'éducation thérapeutique. À chaque fois, ils nuancent avec les avantages et les inconvénients, les associations de pairs.

Concernant l'expérience avec le traitement, un cas est détaillé. L'information sur ce patient n'est pas donnée dès le départ. Il a reçu du liraglutide et de la sémaglutide, c'est-à-dire OZEMPIC. Il a eu une escalade de doses au départ. Il avait l'habitude d'injecter des stylos d'insuline, cela n'a pas posé de problème sur la galénique. Il s'administrait son traitement tout seul. Par contre, il continuait l'activité physique adaptée proposée par une association de patients. Son alimentation était médicalisée pour un diabète insulino-dépendant. Il a eu des difficultés de transit, avec notamment au départ un antiémétique qui lui a été prescrit, mais les effets indésirables ont été tels au niveau digestif qu'il a été obligé de réduire la dose, puisqu'il ne supportait pas. Il a eu des problèmes de perte d'emploi, en raison de troubles gastro-intestinaux et neurologiques. Il avait aussi des vertiges et du brouillard cérébral.

Pendant les cinq premiers mois de traitement, il a perdu 5 % de son poids initial. Ensuite, il a eu des problèmes d'observance en diminuant de lui-même le traitement au regard des effets indésirables. À la longue, il a décidé d'arrêter son traitement. Le patient témoigne : « J'avais des douleurs aiguës au niveau du pancréas, le dernier mois, j'en ai informé mon médecin via mail. Mon sentiment général a été que je n'ai pas été informé ni écouté concernant les répercussions de ce traitement sur ma santé et ma qualité de vie. »

Le regret pour cette association, c'est que l'obésité ne soit pas traitée comme une maladie à part entière. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, merci. Madame Ledoux, c'est à vous.

M^{me} LEDOUX.- Je passe très rapidement, car cela vient d'être rappelé, et vous savez tous que l'obésité est une maladie grave, et qu'elle est en progression constante dans notre pays, avec un risque de mortalité exponentiel par rapport à l'IMC. Je trouve très bien que la Ligue ait pu s'exprimer et rappelé que ce n'est pas juste un risque cardiovasculaire, mais qu'elle entraîne également beaucoup de complications qui affectent la qualité de vie et la santé en général.

Nous sommes finalement très démunis dans la stratégie thérapeutique de l'obésité. Comme je l'avais déjà présentée précédemment, je vais passer vite. Les mesures hygiéno-diététiques sont

très peu efficaces, avec une perte de poids maintenue uniquement chez un patient sur cinq supérieure à 10 % après cinq ans.

Les médicaments disponibles jusqu'à présent ont tous des inconvénients : soit ils sont inefficaces ou non remboursés, chers et inaccessibles pour les populations défavorisées, soit ils ne sont pas encore disponibles ou destinés à des niches spécifiques comme le setmélanotide, soit ils présentent des effets secondaires inacceptables empêchant leur autorisation sur le marché en France.

La chirurgie bariatrique reste bien sûr un dernier recours. Elle est très efficace, mais elle comporte plus de complications comparées aux traitements pharmacologiques.

Beaucoup a déjà été dit auparavant je vais simplement rappeler quelques points clés avec ces petits schémas qui peuvent être plus parlants :

Les études STEP ont montré une perte de poids durable, cependant quand on arrête ce traitement, comme démontré par STEP 4, il y a presque systématiquement reprise du poids chez les patients concernés. Comparativement à la prise en charge hygiéno-diététique classique, c'est beaucoup plus efficace, puisque plus de la moitié des patients arrivent à maintenir une perte de poids supérieure à 10 %.

Par contre, il existe certains troubles digestifs associés au traitement, mais ceux-ci restent réversibles dès son arrêt sans signal majeur concernant d'autres complications graves telles que cancers médullaires de la thyroïde, les pancréatites, les (*inaudible 1.33.42*) biliaires. Toutes les études sont assez concordantes là-dessus, donc on commence à être rassuré sur ces points.

L'expérience clinique montre une bonne acceptation en pratique clinique. Les injections n'étaient pas un frein à la prescription. Les patients étaient très satisfaits de la perte de poids et de l'effet sur la satiété les libérant d'une contrainte permanente qu'ils doivent s'appliquer pour manger moins. C'est un énorme bénéfice psychologique pour les patients. Le laboratoire rapporte un faible taux d'abandon en vie réelle : 3 % sur les 8 000 bénéficiaires de l'accès précoce.

Concernant le tirzépate, pour l'instant il n'y a pas d'études comparatives entre les deux molécules. Il y aurait une étude en cours pour comparer les deux, mais on ne peut pas juger directement de la supériorité de l'une ou l'autre de ces molécules. La seule chose, c'est que sur le WEGOVY, nous avons un peu plus de recul, puisque c'était utilisé à moindre dose dans le diabète depuis longtemps, et que l'effet du tirzépate, pour l'instant, on ne sait pas trop. Il est possible que ce soit un peu plus efficace d'après les chiffres que nous avons, mais cela ne peut pas être confirmé par des études comparatives directes.

Ici ce sont les images de l'étude qu'on attendait tous sur l'efficacité cardiovasculaire qui a montré une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, sur une population un peu différente de celle dont on parle aujourd'hui pour l'accès à cette molécule. C'était une population avec un IMC supérieur à 27, il y avait deux tiers d'hommes, et ils étaient plus âgés, puisque ce sont des patients en prévention secondaire, âgés de 62 ans.

Par contre, ce qui semble sortir de cette étude, c'est qu'il n'y avait pas d'interaction avec la classe d'IMC, même si on avait l'impression qu'il y avait peut-être une tendance à un effet un peu plus favorable quand l'IMC était en dessous de 35, mais ce n'était pas statistiquement significatif. Ensuite, quand on regarde la courbe en bas, on voit que ce sont surtout des IMC non-fatal.

Concernant les données sur l'insuffisance cardiaque, vous avez en bas l'effet du sémaglutide sur le test de marche, on voit qu'il y a une nette meilleure tolérance à l'effort dans le groupe traité par sémaglutide et un effet positif sur l'insuffisance rénale. On commence à avoir pas mal de données à la fois de bénéfices et de sécurité concernant cette molécule.

Concernant la population pour l'examen actuel. C'est proposé pour les patients ayant un indice de masse corporelle supérieur à 35 et en échec après une prise en charge nutritionnelle bien conduite. Cela représente la majorité des patients dans l'étude STEP : 60 % avaient un IMC supérieur à 35. On avait vu qu'il n'y avait pas d'interaction entre la classe IMC et la perte de poids. Par contre cela ne représente qu'un tiers des patients dans l'étude STEP, mais il n'y a aussi pas d'interaction très nette avec l'IMC.

Il est évident que cette prescription doit être encadrée et venir en complément d'un régime hypocalorique et de l'activité physique. Je crois que tout le monde est d'accord sur ce point. Il paraît raisonnable, au moins dans un premier temps, de réserver la prescription de cette molécule aux médecins spécialistes de l'obésité, avec une règle d'arrêt comparable à celle du liraglutide, c'est-à-dire un arrêt du traitement s'il est inefficace.

Concernant la population visée par cette demande, on sait qu'environ 5 % de la population présente une obésité sévère. En France, cela représente environ 6 millions de personnes susceptibles de répondre aux critères ci-dessus. Cependant, tout le monde ne consulte pas pour son obésité, car certains patients (*inaudible 1.38.48*) ou qui ne sont pas conscients qu'ils sont malades. Je n'ai pas trouvé de chiffres indiquant quel pourcentage de personnes souffrant d'obésité sévère est effectivement pris en charge. Je ne sais pas comment le chiffre avancé par le laboratoire a été estimé. On sait notamment que chez les hommes qu'il y a un sous-diagnostic et une sous-prise en charge de l'obésité. Après s'il y a des médicaments efficaces, cela pourrait-il changer la donne ? C'est difficile à dire.

Nous disposons désormais de nombreuses données montrant que le sémaglutide est favorable pour la santé, et notamment à 2,4 milligrammes pour WEGOVY, avec une perte de poids et un bénéfice cardiovasculaire et rénal. A quatre ans dans l'étude SELECT la perte se maintient dans le temps, même si elle était légèrement moindre comparativement aux autres études SELECT, mais ce n'était pas tout à fait la même population. Dans l'accès précoce, la perte de poids est vraiment équivalente à celle de (*inaudible 1.40.12*). Forcément cela aura un impact sur l'organisation des soins laissant espérer une réduction des chirurgies bariatriques qui sont réalisées sur des patients n'ayant pas un bon rapport bénéfice-risque, notamment les patients fragiles sur le plan somatique et psychologique.

On peut aussi supposer que ce traitement va engendrer une baisse des complications liées à l'obésité, les médicaments pour traiter les co-morbidités, les hospitalisations, les séjours en SSR,

les accidents de travail, les mises en invalidité. Il faut faire une étude médico-économique, mais on peut penser que ce soit favorable. C'est pour cela que pour moi, en l'absence d'alternative thérapeutique, cela me paraît justifié de demander un SMR important et un remboursement de cette molécule, au moins dans les formes sévères.

Nous avons commencé à informer nos patients que l'accès précoce allait se terminer, et je peux vous assurer que c'est un drame humain. Sur l'ensemble des patients traités dans notre centre, il y en a trois, quatre qui peuvent se financer ce traitement et encore, je ne sais pas s'ils se rendent bien compte du coût que cela va leur représenter pour eux à long terme. La plupart gagnent moins de 1 000 euros par mois et ne peuvent absolument pas financer ce traitement. Pour eux, c'est un drame absolu de se dire qu'ils vont reprendre les 20 ou 25 kilos qu'ils ont perdus. Je tenais à le signaler.

Par contre, il faut encadrer ce médicament. Un des obstacles c'est le coût du remboursement pour la sécurité sociale. Cela paraît évident, mais d'un autre côté, cela me paraît raisonnable, si on arrive à cibler les formes les plus sévères, ceux qui vont en avoir le plus grand bénéfice, en encadrant avec des mesures hygiéno-diététiques et une prescription réservée aux spécialistes de l'obésité. En sachant qu'il faudra toujours continuer à surveiller les événements indésirables graves qui peuvent survenir à long terme en vraie vie, comme l'aggravation de la rétinopathie diabétique, les sarcopénie, les dénutritions, les risques pour les grossesses, les cancers, etc.

J'ai terminé ma présentation.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir un peu sur l'essai. C'est le septième essai randomisé, on est content de ce qu'on a eu. C'est le sixième versus placebo, puisqu'il n'y en a eu qu'un seul versus liraglutide. Il est encore une fois en association au traitement standard, mais qui est peu décrit ou pas du tout, notamment en termes de conduites hygiéno-diététiques. C'est une première remarque que je ne sais pas ce qu'en pense l'expert, je trouve un peu dommage de ne jamais présenter ces éléments dans les essais sur l'obésité.

La randomisation, de façon étonnante, n'était pas stratifiée. J'ai trouvé ça aussi un peu étrange de ne pas vouloir prendre en compte d'éventuels facteurs pronostiques chez ces malades en prévention secondaire, des malades qui ont des antécédents cardiaques anciens, puisque les malades qui avaient des antécédents cardiovasculaires dans les 60 jours ne pouvaient pas être inclus.

C'est un critère composite, je vous rappelle qu'on va étudier le premier événement parmi trois : un décès d'origine cardiovasculaire ou inconnue, je reviendrai là-dessus après, un infarctus ou un AVC non fatal, et je reviendrai aussi là-dessus tout à l'heure. Il y avait des critères secondaires hiérarchisés, dont l'un a été ajouté en cours d'étude pendant les inclusions, mais on verra que la séquence hiérarchique a été interrompue avant qu'on puisse le regarder.

Enfin, une analyse intermédiaire était prévue après deux tiers des événements observés, soit à peu près 820 événements sur les 1 225 attendus. Mais je n'ai pas retrouvé de description de ces résultats nulle part.

Si on regarde le critère de jugement principal, j'ai fait un zoom sur les courbes du bas pour visualiser la différence entre les deux groupes, puisqu'il a fallu tout de même 17 600 inclusions pour voir une différence. Cela vous donne un signal sur le fait que le risque de base était relativement faible et qu'il a fallu 17 000 patients pour observer une différence avec un rapport de risque, un effet relatif de 80 % de réduction de risque.

Vous savez que j'aime bien regarder les effets absolus et là on voit une différence de 1 % d'événements à 39 mois. Même si le laboratoire dit qu'il n'y a pas de signe stipulant une diminution de l'effet, je trouve que la courbe de droite donnée dans le rapport montre possiblement un épuisement de l'effet puisqu'on voit que l'effet a l'air concentré sur les 24 premiers mois puis disparaît, mais cela doit être lié à l'arrêt du traitement.

Enfin, l'effet est inhomogène sur les composantes du critère principal, puisqu'on voit que c'est essentiellement des infarctus non fatals sur lesquels porte la différence de 1 %, alors que la différence est extrêmement moindre sur les décès cardiovasculaires ou inconnus et les AVC.

La dernière chose que je voulais dire, c'est que j'ai été surprise par la dénomination d'infarctus ou d'AVC non fatal dans la mesure où, si on regarde le nombre de décès cardiovasculaires comme premier événement et le nombre de décès cardiovasculaires au total, il y a une différence. Elle me semble s'expliquer par des événements cardiovasculaires fatals qui ne sont pas... Je me suis demandé comment on pouvait l'expliquer, pourquoi on classe en premier événement un événement qui, possiblement, est suivi d'un décès. C'était ma question à l'expert.

La deuxième question que j'avais, c'était sur les décès cardiovasculaires qui incluent aussi les décès de cause inconnue, qui représente tout de même un tiers des décès de cette catégorie. Je me suis aussi interrogée sur cela.

Enfin, il n'y a pas d'effets démontrés sur l'ensemble des décès cardiovasculaires, ce qui interrompt un peu la séquence hiérarchique. Je voulais insister aussi sur la tolérance, notamment en termes d'arrêt de traitement, que ce soit intermittent puisqu'il y a 30 % versus la moitié dans le groupe placebo, et 16 % d'arrêt définitif contre 8 % dans le groupe placebo, essentiellement lié à des troubles digestifs. Je me suis d'ailleurs demandé si cela ne pouvait pas conduire quelque part à une levée d'aveugle possible, à l'écoute des plaintes des patients. Ne peut-on pas avoir une levée d'aveugle probabiliste face à un malade qui a énormément d'effets digestifs et qui traduit lui-même qu'il n'a plus faim ?

C'étaient mes questions pour l'expert sur les critères de jugement et sur la levée d'aveugle possible. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Sylvie. Madame Ledoux, vous voulez répondre aux questions de Sylvie Chevet ?

M^{me} LEDOUX.- Concernant les aspects méthodologiques, je ne peux pas répondre, car elle est beaucoup plus performante que moi sur ce sujet. Je ne sais pas s'il y a une question médicale précise, mais sur les aspects purement méthodologiques, je n'ai pas la réponse.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, on va passer aux questions. Jean-Claude Daubert.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Merci. Je voulais faire quelques commentaires, en complément de ce qu'a dit Madame Ledoux, sur les effets cardiovasculaires du sémaglutide dans l'indication visée. Pour moi, ces données sont intéressantes et relativement inattendues, puisque je rappelle que dans l'indication d'origine, le diabète de type 2, OZEMPIC avait été incapable de démontrer une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, à la différence d'autres agonistes du GLP-1 comme le liraglutide qui avait montré un effet positif.

Je rappelle que cet échec a valu à OZEMPIC un SMR modéré dans l'indication diabète de type 2, alors que les autres produits avaient un SMR important. Peut-être que la posologie recommandée à l'époque, qui était une posologie maximale de 1 milligramme de sémaglutide dans le diabète de type 2, n'était pas suffisante. Je rappelle que dans l'obésité, la posologie recommandée est plus du double : 2,4 milligrammes.

Concernant les données cardiovasculaires du sémaglutide, elles proviennent essentiellement de deux études de phase III publiées l'an passé dans le *New England*. Nous avons d'abord une vaste étude de morbi-mortalité en prévention secondaire, l'étude SELECT. Pour répondre partiellement aux questions de Sylvie Chevret, elle a été réalisée sur le modèle des grands essais en prévention cardiovasculaire secondaire menés depuis dix ans avec notamment des anti-PCSK9 pour contrôler le LDL cholestérol.

Dans cette comparaison versus placebo portant sur environ 17 000 patients obèses ou en surpoids avec une maladie cardiovasculaire établie, essentiellement infarctus du myocarde, et suivis pendant plus de trois ans en moyenne. Au final, on observe une réduction significative de l'incidence (*inaudible 1.51.15*), cela peut être important en réduction relative, mais c'est seulement 1,5 % en réduction du risque absolu, soit finalement un effet modeste comparable aux résultats obtenus avec les études anti-PCSK9. C'est quelque chose qu'on retrouve de façon habituelle dans les grands essais de morbi-mortalité en prévention cardiologiques.

Sylvie a mentionné que l'analyse des critères secondaires est troublante, car elle ne montre pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire, premier critère évalué. Cela a pour effet d'interrompre la séquence hiérarchique et empêche ainsi toute validation formelle d'autres données potentiellement intéressantes, qui de ce fait deviennent purement exploratoires, telles que la réduction des décès toutes causes, ou l'absence d'efficacité apparente sur les événements d'insuffisance cardiaque.

Ce sont donc des résultats qui sont contrastés, globalement positifs, conforme à ce qu'on a pu avoir dans ce type d'essai avec d'autres molécules, d'autres approches thérapeutiques, mais des résultats contrastés qui ne permettent pas de répondre à certaines questions, en particulier celles d'insuffisance cardiaque.

La seconde étude de taille plus modeste, c'est l'étude STEP-HF, comparait sémaglutide versus placebo chez des patients combinant obésité et insuffisance cardiaque (*inaudible 1.52.50*) réduites, insuffisance cardiaque à fraction réduite, définie sur des critères habituels restant imprécis. Fait inhabituel, mais intéressant, le critère primaire de jugement était la variation du score KCCQ, qui est aujourd'hui le score de référence pour évaluer symptômes et qualités de vie dans l'insuffisance cardiaque. Au terme du suivi qui est assez court, 52 semaines, une différence moyenne de 7,8 points sur le score CSS en faveur du sémaglutide a été observée dépassant le seuil de pertinence limite habituellement fixé à 5 points. C'est donc une étude positive.

L'amélioration du score allait de pair avec une réduction moyenne du poids de 13 %. Ces résultats sont à l'évidence intéressants, mais pour ma part, je trouve très difficile de faire la part de la perte de poids et d'une éventuelle amélioration de la fonction cardiaque dans le bénéfice clinique observé.

Pour aider à résoudre ce relatif dilemme, il y a une sous-étude écho-cardiographique qui va être publiée cette semaine dans un grand journal de cardiologie. Cette étude contrôlée, randomisée, montre une moindre progression de la dilatation atriale gauche dans le bras sémaglutide comparé au bras placebo, ce qui pourrait conforter un effet propre du sémaglutide sur la fonction cardiaque dans ce type particulier de patient avec insuffisance cardiaque.

Au total, je pense que ces données cardiovasculaires sont plutôt favorables. Ce qui est nouveau pour un traitement médicamenteux de l'obésité, jusqu'à présent, on avait des traitements qui créaient des événements cardiovasculaires graves, on en reparlera cet après-midi, mais on n'avait pas de médicaments de l'obésité qui avaient démontré un effet positif sur le plan cardiovasculaire. C'est donc un élément nouveau. On reste toutefois en attente d'étude de prévention primaire qui aurait un impact particulièrement important dans cette indication.

Pour moi, c'est un élément plutôt positif, même si on n'explique pas tout, et qu'il faut considérer comme tel.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jean-Claude, pour cette analyse cardiovasculaire. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos différents experts. Merci Madame Ledoux. Le nombre de patients à traiter est de 1 sur 67 sur la durée totale du suivi, donc ce n'est pas un effet individuel qu'on promet aux patients, mais une mesure populationnelle. Évidemment, il n'y aura pas d'effets mesurables à l'échelle individuelle vu la taille d'effet. C'était une petite remarque.

J'avais une vraie question. C'est un médicament dont l'objectif est de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire, connaît-on les mesures qui étaient associées sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires : la dyslipidémie, l'hypertension ? Si ces facteurs n'étaient pas associés, on pourrait parfaitement imaginer que chez les patients bien suivis, la taille d'effet soit encore plus réduite. Vous avez bien vu que les courbes ne sont pas dissociables si on ne zoome pas au microscope électronique.

Madame Ledoux peut-elle répondre sur ce point ?

M^{me} LEDOUX.- Les patients de l'étude prenaient de nombreux traitements. Ils avaient des IEC, ils étaient tous traités.

Je voudrais souligner deux points. Premièrement, dans le diabète, OZEMPIC à 1 milligramme, avec l'étude SUSTAIN 6, a montré une réduction du MACE. Monsieur Daubert, il me semble que vous avez affirmé le contraire. Il y a une réduction du MACE chez les diabétiques de type 2 avec 1 milligramme. Il me semble que les GLP-1, c'est un effet de classe, parce qu'à peu près toutes les études sont favorables.

Deuxièmement, que le bénéfice sur l'insuffisance cardiaque soit lié à la perte de poids ou soit lié à un effet propre, comme on ne sait pas faire maigrir les gens autrement, finalement, ça revient un peu au même. Car on n'a actuellement pas d'autres moyens de les faire maigrir efficacement dans l'obésité sévère en dehors de la chirurgie bariatrique.

Troisièmement, ce médicament n'est pas un médicament pour faire baisser le risque cardiovasculaire. En soi, c'est un médicament pour traiter l'obésité. Comme l'a rappelé la Ligue, il y a plein d'autres problèmes chez ces patients. Ils ont une qualité de vie extrêmement altérée. Ils ont des douleurs articulaires. Ils ont des arrêts de travail plus fréquents, des discriminations sociales. Il n'y a pas que les effets cardiovasculaires. On ne peut pas considérer que ce médicament.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais c'est celui qu'on évalue aujourd'hui. Je veux bien voir d'autres données sur la qualité de vie et l'insertion professionnelle. Je serais très heureux que ces médicaments soient efficaces, évidemment.

M^{me} LEDOUX.- Je rappelle juste que ce traitement n'est pas uniquement à visée cardiovasculaire. Si l'on s'en tient à ces effets, il y a un impact qui a été démontré aussi sur les facteurs de risque dans les études SELECT. Il y a l'étude SUSTAIN 6 dans le diabète de type 2 à 1 milligramme qui avait déjà montré un effet bénéfique. Je suis passé un peu vite sur une méta-analyse sur l'insuffisance cardiaque. Elle reprend cette pathologie dans toutes les études et qui a montré aussi un effet bénéfique sur les événements cardiaques aigus et sur la mortalité cardiovasculaire. Cependant, je ne sais pas si méthodologiquement, c'est très valide.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'étaient des données de *safety* et non pas d'efficacité clinique. On reste toujours très réservé dans l'interprétation de ces données.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup. J'avais une deuxième question qui concerne justement la perte de poids. Pouvez-vous nous rappeler les règles d'arrêt à l'échelle individuelle, bien évidemment, sur la réduction pondérale ? On considère que c'est 5 %, 10 %, 15 % ?

M^{me} LEDOUX.- C'est 5 % ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il y a 2 ou 3 % des gens qui ont arrêté le traitement. Dans l'étude sur l'obésité, 93 % des participants avaient plus de 5 % de réduction de poids. C'est concluant, finalement ?

M^{me} LEDOUX.- Oui. Après, ils arrêtent soit parce qu'ils ne perdent pas suffisamment de poids, soit parce qu'ils ont des effets digestifs.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- OK.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. François Lacroix.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Merci pour vos interventions. Je suis généraliste et je voudrais revenir sur la difficulté de la prise en charge de ces patients. D'abord, merci de dire que l'obésité est une vraie maladie, ce n'est pas ce qu'on entendait jusqu'à maintenant, et c'est une maladie grave. Nous sommes en difficulté dans la prise en charge de ces patients. Elle touche beaucoup de patients de catégories socioprofessionnelles défavorisées, plus défavorisés que la moyenne, c'est très clair. Ils ont déjà une difficulté dans la prise en charge initiale, parce que le régime est plus difficile pour eux, l'accès aux thérapies comportementales qui sont recommandées, aux psychiatres et à la prise en charge pluridisciplinaire, est beaucoup plus difficile pour ces patients en raison de problèmes financiers très clairement. L'accès aux thérapies comportementales, c'est bien, sauf que peu de généralistes en font et l'accès au psychiatre est compliqué et coûteux. Ces patients ont déjà ce premier handicap.

Nous allons en instaurer un deuxième. Parce que l'accès réservé aux centres spécialisés d'obésité, pourquoi pas ? J'ai encore une question là-dessus. A-t-on évalué le potentiel de ces centres dans la prise en charge des patients qui ont une obésité morbide ? Quelle est l'accessibilité en France et quelles inégalités territoriales et socioprofessionnelles allons-nous créer en faisant un accès réservé aux centres spécialistes dans l'obésité ? C'est une première question.

Ma deuxième question : qu'est-ce qui fait qu'on veut le réserver à ces centres ? Quelle est la problématique médicale derrière ? J'ai l'impression que la problématique médicale dans l'accès aux médicaments n'est pas une problématique médicale, c'est une problématique financière, dans ce que l'on entend. J'ai toujours entendu qu'à la CT, notre problème n'était pas financier, on n'est pas là pour discuter d'argent. Quelle est la problématique médicale qui fait qu'on réserverait l'accès de ce médicament aux centres spécialisés d'obésité ? Pourquoi feraient-ils mieux qu'une prise en charge en ville multi-professionnelle avec des médecins compétents ? J'ai du mal à le comprendre. Je pense qu'on va créer de ce fait une inégalité d'accès aux médicaments pour les patients qui sont déjà dans une inégalité d'accès du fait de leur catégorie socioprofessionnelle.

M^{me} LEDOUX.- Je partage tout ce que vous dites. Quel est le problème de ne pas autoriser le remboursement de ce médicament si on se base sur le plan médical ? Je crois qu'il a montré tout de même à peu près autant de preuves que beaucoup d'autres médicaments qui, eux, sont commercialisés. On sent bien qu'il y a un problème financier derrière.

En ce qui concerne l'accessibilité, elle est surtout limitée par le coût, plus que par les consultations en CSO. Les CSO vont s'organiser pour ouvrir un maximum de consultations puisqu'il s'agirait juste de la première prescription.

On a discuté lors des récentes élaborations des recommandations de la HAS sur l'obésité de ce qu'est un médecin spécialisé de l'obésité. Peut-être que ce n'est pas qu'un médecin qui travaille en CSO, ça peut être aussi un médecin qui a fait une formation, etc. Le fait de réserver ça aux CSO, la crainte, c'est que ce ne soit pas remboursé du tout. C'est pour cela qu'on s'est dit que peut-être si on restreint, on a une petite chance que la Sécurité sociale accepte le remboursement avec des garanties, plutôt que de ne pas être remboursé du tout. Mais je partage complètement votre analyse et votre opinion.

Et ce n'est pas moi qui dis que c'est une maladie sévère, la HAS aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord. J'avais une petite question concernant le périmètre de l'indication et notamment la limite qui est donnée pour le BMI. Ceci sur la base du fait que j'ai été contacté par une association de patients qui inclut surtout des patients psychiatriques traités par neuroleptiques chez lesquels il y a une morbidité associée à ce type d'obésité iatrogène très importante. Avez-vous une idée sur le sujet ? Pensez-vous que cela pourrait justifier une modification du périmètre actuel, indépendamment du positionnement du laboratoire ?

M^{me} LEDOUX.- Chez les patients sous psychotropes qui prennent du poids, on s'est rendu compte que ce traitement marche bien. Les études sont courtes pour identifier ces sous-populations de patients. Avec l'expérience qu'on a eue, cela semblait bien fonctionner.

Faut-il baisser l'IMC dans cette indication par rapport aux autres ? Je ne sais pas. Il y a aussi ceux qui ont des problèmes de genou, etc., on trouvera plein de sous-populations qui peuvent bénéficier de ce traitement. Concernant la barre à 35, l'idée était de ne pas orienter vers la chirurgie bariatrique des gens pour qui ce ne serait pas indiqué, ce qui paraît logique. Il semble incohérent de proposer une chirurgie qui a beaucoup d'effets secondaires à des patients qui ne peuvent pas accéder à un médicament qui en a peu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Une solution ne serait-elle pas de la baisser pour les situations où il existe une comorbidité ? Je suis bien conscient que cette situation de comorbidité doit être assez fréquente.

M^{me} LEDOUX.- Si on peut traiter tous les gens qui sont obèses avec ce type de traitement, j'en serais profondément ravie. Après, il y a toujours ce problème que si on élargit trop les indications, on risque de ne pas avoir d'autorisation. Pour moi, c'est le seul obstacle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Génial.

M. MAURA, CNAM.- Merci pour votre présentation. J'ai noté qu'initialement, vous disiez que vous étiez favorable à la prescription réservée aux spécialistes et aux formes graves. J'espère que la CT l'entendra.

Il n'y a pas que la question du remboursement pour répondre aussi à Monsieur Lacoïn. C'est aussi la capacité de l'industriel derrière à pouvoir fournir ces traitements, puisqu'on a eu pas mal de ruptures de stock sur ces GLP-1 qui peuvent menacer l'observance du traitement.

Ma question était plus sur les chiffres que vous donnez. Vous avez dit que c'est très bien d'accepter en vie réelle ces produits avec quelques pourcentages d'arrêt. C'est bien ce que vous avez dit ?

M^{me} LEDOUX.- Ce n'est pas moi qui le dis.

M. MAURA, CNAM.- Vous rapportez de l'industriel, je pense. Je n'ai pas ces chiffres. Dans le rapport d'EPI-PHARE, par exemple, avec les données observationnelles où vous avez regardé les arrêts à 56 jours. Dans le cadre d'initiation 2022-2023, on avait 33 % d'arrêt avec 14 % d'arrêt considérés comme précoces.

Ce qui fait tout de même écho aux données de SELECT qui sont pourtant des données d'essai clinique, où on a 16 % d'arrêt définitif suite à effets indésirables graves ? Je ne vois pas comment on peut trouver quelques pourcentages d'arrêt ; je n'ai pas du tout ces données. Et quand on regarde les cohortes observationnelles publiées américaines, surtout des papiers dans le JAMA, on est jusqu'à 50 % d'arrêt dans le cadre de l'indication obésité. C'est plus faible autour de 35 % dans le cadre du diabète avec ces produits.

Il y a donc un investissement à la fois du patient et du système de santé dans des produits où l'arrêt est tout de même prépondérant pour x raisons. Vous avez aussi parlé d'un effet rebond. Que pouvez-vous commenter ? Ça menace tout l'espoir qu'on a dans ces produits.

M^{me} LEDOUX.- Effectivement, je ne sais pas d'où sort ce chiffre de quelques pourcents. Je crois que c'est dans le rapport de l'industriel, mais je ne suis pas sûre. Dans notre cohorte, qui était assez modeste avec 150 patients, on a environ 10 % d'arrêt, ce qui correspond aux résultats des études. Par contre, aux États-Unis, il a été bien montré que les gens arrêtent pour des raisons financières. Le pourcentage d'arrêt est très élevé parce que ce n'est pas remboursé là-bas.

M. MAURA, CNAM.- Et pour l'effet rebond en clinique ?

M^{me} LEDOUX.- On n'a pas encore l'expérience complète, puisque l'accès précoce continue. On essaye de maintenir le traitement chez nos patients. Mais les rares qui l'ont arrêté à cause de problèmes digestifs, par exemple, on replit du poids. Il y a vraiment un dérèglement du pondérostas dans l'obésité. On rétablit un peu le pondérostas, on enlève un facteur, et les patients reprennent du poids. On voyait la même chose avec les ballons gastriques. Dès qu'on enlève l'obstacle, les gens reprennent du poids.

M. MAURA, CNAM.- C'est donc un problème comparable. Sur la vidange gastrique, et le principe d'action de ces produits, c'est la question des gastroparésies, ou pour l'anesthésie, des évidents gastriques qui ne sont pas complètes posent aussi le problème des cas de soins non programmés. Ce n'est tout de même pas rien ces produits en termes d'effets indésirables gastro. Parce qu'on a l'air de dire que ça passe vite, mais...

M^{me} LEDOUX.- Quelques cas de difficultés d'anesthésie ont été rapportés. Nous l'avons constaté lors de fibroscopies des estomacs pleins le matin. Il y a une part de gastroparésie qui n'est pas pire, à mon avis, qu'à 1 milligramme. Des gastroparésies existent déjà à 1 milligramme, notamment chez les patients diabétiques qui y sont prédisposés. C'est effectivement un problème. Cependant, nous avons des milliers de patients diabétiques traités pour lesquels nous n'avons pas observé d'accidents d'anesthésie tous les jours. C'est une question à laquelle les anesthésistes doivent être sensibilisés. Néanmoins, je ne pense pas que ce soit un problème majeur.

M. MAURA, CNAM.- Que les deux indications soient superposables. Merci pour vos réponses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Madame Ledoux. Nous allons devoir arrêter, car nous avons déjà beaucoup de retard. Je suis désolé pour les questions qui n'ont pas pu être posées.

Je vous précise toutefois qu'en termes de remboursement, le SMR était important. C'est le SMR qui conditionne le remboursement, et celui-ci était maximal.

Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos nombreuses questions. Bonne journée.

(Le Docteur Séverine Ledoux quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- On avait effectivement du retard lié à notre connexion tardive. Peut-être encore un ou deux commentaires résiduels. Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- J'aurais aimé lui poser la question. D'abord, sur la partie nutrition et exercice physique, il y avait une remarque. Nous n'avons pas beaucoup de détails, donc nous allons privilégier le curatif. Cela ne me gêne pas trop pour cette catégorie de patients où la maladie est installée. En termes de préventif, c'est aussi une maladie sociale, donc il faudrait peut-être prioriser l'absence d'exposition à la malbouffe pour prévenir l'obésité. Il y a peut-être moins d'enthousiasme à aller dans ce sens plutôt que de prendre en charge les molécules.

Pour en venir à la quantité d'effets, c'est associé à la nutrition et à l'exercice adapté. Ma question était, si pour elle, la perte de poids améliore l'adhésion à l'exercice adapté ? Ce qui serait peut-être un effet logique, et donc on pourrait retrouver un effet cardiovasculaire lié à l'amélioration du suivi de l'exercice adapté.

La question subsidiaire est que l'exercice adapté peut prévenir la perte de masse musculaire. C'est une question qui a été posée à l'origine et qui est débattue. La perte de poids assez rapide, en l'absence d'exercice, pouvait se traduire par une perte de masse musculaire.

Nous n'avons pas beaucoup de détails, à la fois sur la partie nutrition et sur la partie exercice adapté, qui peuvent contribuer tout de même à la quantité d'effets observés. La liaison entre la perte de poids et l'adhésion à l'exercice adapté est-elle établie ?

Pour répondre aussi à notre ami généraliste : que peut-il se passer en ville si on n'a pas un bon suivi nutritionnel, multi-professionnel et si on n'est pas sûr d'avoir cet exercice adapté ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre, je te rejoins tout à fait. Je souhaitais aussi aborder ce côté cercle vertueux potentiel entre l'activité physique adaptée et le léger amaigrissement induit par le traitement. On n'a pas les données dans les documents dont on dispose. On ne sait pas, mais on peut pressentir qu'il y a un cercle vertueux qui peut s'installer. Je suis bien d'accord.

Sur le commentaire à propos de François, je ne sais pas si François, tu veux intervenir ?

M. le Dr LACON, membre de la CT.- C'est très difficile. A partir du moment où c'est l'accès aux moyens. On veut à la fois les TCC, à la fois les régimes, etc., c'est compliqué pour les patients. Le problème, c'est que c'est vraiment pluriprofessionnel. Il faut qu'il y ait une prise en charge pluriprofessionnelle qui n'est pas organisée sur le terrain. Cette prise en charge pluriprofessionnelle est extrêmement compliquée à mettre en place.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Tu as répondu, car cela signifie que l'effort financier que nous sommes prêts à faire pour mettre à disposition une molécule ne peut s'envisager que si nous faisons également un effort financier suffisant en matière de prévention et d'accompagnement.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'était pour signaler l'hypermédiatisation de ce médicament. Par exemple dans Le Parisien, il y avait une enquête sur le nouveau coupe-faim star. Il faut effectivement le protéger par des primo-prescriptions faites par des spécialistes, pour éviter qu'il y ait une pression de la part des patients pour accéder à ce médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais je suis également sensible à l'argument de François qui affirme que c'est surtout un élément économique, ce qui est vrai en grande partie. C'est un élément dont normalement on ne devrait pas tenir compte.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'est pour éviter les dérives de consommation de ce médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, il y a peu de médicaments aussi médiatisés que celui-ci actuellement. C'est certain.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ils en parlent même à la radio.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais appuyer ce que dit François Lacoïn. L'obésité en pneumologie, nous y sommes confrontés en permanence. Par exemple, il y a un effet positif de cette catégorie de médicaments sur l'incidence des apnées du sommeil. Cela va devenir une option qui pourrait se positionner à égalité avec un appareillage dans un premier temps.

Je voudrais surtout souligner que c'est la première médication efficace dans une maladie qui est désespérément inefficace à traiter. C'est un peu comme l'arrêt du tabac ou le sevrage alcoolique. Elle présente un rapport efficacité-tolérance sans commune mesure avec les anorexigènes qui provoquaient des HTAP et des valvulopathies en grand nombre.

Pour également appuyer les propos de François Lacroix, quand j'étais à Chambéry, dans la même zone que François, lorsqu'on avait des problèmes d'obésité, que ce soit pour des apnées du sommeil, des asthmes résistants, etc., et que l'on voulait adresser un patient aux collègues qui s'occupaient de l'obésité, la liste d'attente était de deux ans.

On ne peut pas aujourd'hui se cacher derrière son petit doigt en pensant que les personnes obèses pourraient simplement maigrir en faisant un régime ou de l'activité physique, parce que nous sommes une espèce humaine qui ne privilégie pas de manière consubstantielle les efforts. Si on dit qu'il suffit d'arrêter le tabac, l'alcool ou de manger, cela ne résout pas un problème qui est certes en partie civilisationnel, mais qui est également neurobiologique.

François a tout à fait raison. C'est vrai que si on met des freins à la prescription, c'est surtout pour éviter d'être submergé sur le plan financier, ce qui est également compréhensible. On doit garantir, mais ce n'est pas notre rôle, une durabilité du système de soins.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement de ton avis. Le seul état d'âme que j'ai, mais je ne mets pas spécialement en cause les généralistes dans ce que je vais dire, c'est qu'il faut absolument que ce soit associé à une APA bien conduite, c'est-à-dire un régime et une activité physique adaptée. Je crois que, quel que soit le prescripteur, c'est vraiment ma réserve principale.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je peux te dire que sur le plan pratique, parce que j'ai ouvert deux centres d'activité physique dans le cadre de la pneumo, il y a très peu de structures d'accompagnement en ville pour la poursuite de l'activité physique. D'autre part, il se trouve que malheureusement, c'est comme ça, les êtres humains sont ainsi faits, le problème numéro un, ce n'est pas d'instaurer l'activité physique quand tu as un suivi qui fait que tu viens trois fois par semaine dans le centre pendant deux mois. C'est le maintien des acquis. Quand on retombe dans la vie de tous les jours, le maintien des acquis, quel que soit le domaine dans l'activité physique, c'est un défi qui est pour le moment insurmontable. Il est aggravé par le fait qu'on ne s'est pas donné les moyens financiers en France, et ailleurs, c'est un problème occidental global, pour mettre en place des systèmes qui permettent l'accompagnement de manière efficiente.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais la question est de savoir si, en élargissant les prescriptions de ces médicaments, on améliorera cet aspect. Pour moi, la réponse est non, car ce sont deux systèmes et des acteurs complètement différents.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Mais on aura un effet magique de perte de poids de 10, 15, 20 %.

M. le Pr COCHAT, Président.- Qui contribuera à augmenter l'activité physique, je suis d'accord.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Et qui aidera également avec la diminution des morbidités, etc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Une dernière question d'Isabelle.

M^{me} DELOFFRE-Mathieu, DGS.- Bonjour. C'est uniquement une information réglementaire concernant les conditions de prescription au niveau de l'autorisation de mise sur le marché. Je ne sais pas si l'ANSM est là et si elle peut confirmer. Vous pouvez voir sur la base médicaments qu'il y a, au niveau de l'AMM, une prescription initiale réservée à certains spécialistes qui sont décrits dans la base médicaments. C'était une information qui était peut-être utile à donner.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. On va passer au vote.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- On n'a pas besoin de le préciser, si je comprends bien.

Un intervenant.- C'est une prescription initiale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela concerne la prescription initiale, effectivement. Il faut qu'on passe malgré tout au vote. On verra comment on formule cela dans l'avis. Le bureau était assez d'accord pour améliorer l'ASMR. On était parti sur important, V au départ. On hésitait entre IV et V. Personnellement, à la suite des discussions, je suis plutôt favorable au IV, mais on va passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 13 voix pour et 9 voix contre. Concernant le SMR, il y a eu 22 voix pour important. Concernant l'ASMR, il y a eu 17 voix pour le niveau IV et 5 voix pour le niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc c'est ISP, important, IV. Très bien, merci.

Se pose aussi le problème du SMRI en miroir, étant donné le périmètre, parce que le périmètre dont on parle n'est pas celui de l'AMM. Etes-vous d'accord pour qu'on vote globalement un SMR insuffisant en miroir, pour éviter de refaire un vote individuel ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je m'abstiens.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ça pose tout de même le problème que tu avais soulevé, Pierre, initialement, des comorbidités. Ça mérite un débat, plutôt que de traiter comme ça rapidement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Ce qu'on avait proposé éventuellement, c'est une réévaluation ou une initiative du ministère. Mais c'est vrai que c'est compter sur les autres pour un problème qu'on pourrait aborder nous-mêmes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- A-t-on besoin de faire un miroir ? On ne peut pas le laisser dans le flou ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, on ne peut pas le laisser dans le flou. Il faut qu'on mette un avis, au moins. La question, c'est que le miroir n'est pas forcément un SMRI. Par contre, on est obligé de compléter la globalité de l'AMM, on le doit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Cela a été fait lors de la primo-évaluation, un SMR important avait été attribué à la population ayant un IMC supérieur à 35. Une restriction d'âge avait également été appliquée pour les patients de moins de 65 ans. Dans les autres indications de l'AMM, le SMR avait été jugé insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je me souviens. La question soulevée concernant le périmètre, c'était de savoir s'il fallait maintenir cette posture ou non. Personnellement, comme je vous l'ai dit, je suis sensible à la requête de l'association, car elle concerne une population peu importante, mais qu'on ne peut pas dissocier des autres comorbidités. Cela impliquerait de modifier le périmètre en termes d'IMC en présence d'une comorbidité.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Mais pas uniquement lié au poids. Dans l'AMM, il est mentionné : « facteur de comorbidité lié au poids », si je ne me trompe pas, par rapport à ce que rapportait l'association, ce n'est pas une comorbidité liée au poids.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas une comorbidité liée au poids, le poids est iatrogène.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais s'il est iatrogène, il n'y a pas de différence d'une population différente d'une autre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je ne dis pas ça. Ce n'est pas pour les exclure. La requête de l'association, c'est qu'il faut attendre qu'ils aient un IMC à 35 pour qu'ils bénéficient de ce traitement. C'est vrai que dans une population où l'obésité est purement iatrogène, on pourrait espérer commencer plus tôt. C'est ça, la requête de l'association.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Le problème de l'IMC, c'est que cela n'a jamais été bien expliqué, je crois que c'est un mauvais biomarqueur. Mon IMC est à 28 et chez les personnes d'origine asiatique, populationnellement, quand ils sont à 25, ils sont souvent en obésité. Les collègues qui font des études le savent bien, je peux donner des critères comme ça.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais on ne va pas discuter du critère, Jean-Christophe, sinon, on y sera encore demain. D'autre part, c'est le critère qui est associé à toutes ces études.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne veux pas changer ce point, mais je dis juste que le problème, c'est qu'on est obligé d'attendre que... En théorie, cliniquement, tu es capable de juger si le patient est en difficulté ou pas, s'il est en surpoids ou pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il faut une expertise assez fine, notamment liée à la pharmacovigilance et aux effets de ces médicaments. Il faudrait demander à des psychiatres s'il y a des troubles de conduites alimentaires ou d'autres aspects à considérer, il faut être peut-être un peu prudent sur les indications.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si on mettait l'IMC à 30 pour s'aligner sur l'AMM ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était une de nos idées dans la discussion pour les comorbidités.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce serait chez les patients avec un IMC supérieur à 30 avec des comorbidités. On n'abaisserait pas à 27, qui est l'autre pendant de l'AMM. L'AMM, c'est soit un IMC supérieur à 30, soit un IMC compris entre 27 et 30, mais avec des comorbidités.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'AMM, c'est IMC à 30 sans comorbidités, et 27 avec comorbidités. Ça ne me choque pas, mais on va tripler la population traitée.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, parce qu'il y a l'hypertension dans les comorbidités, de mémoire. C'est tout de suite la moitié de la population.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que je dis, oui.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour le coup, nous manquons de recul sur l'innocuité du médicament à long terme pour une prescription aussi large.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je m'adresse un peu à tout le monde, mais peut-être surtout à Charlotte et à Thierno, si on spécifiait le type de comorbidités, c'est-à-dire sans parler de ces patients précisément, mais si on parlait des obésités iatrogènes, pourrait-on restreindre au point d'aller jusqu'à une obésité iatrogène, en sachant que malheureusement, on n'a pas de données sur cette population dans les études dont on dispose ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il n'y a pas de données en préventif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. C'est pour rejoindre en partie l'AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une cohorte qu'il faudrait surtout suivre et proposer une étude de cohorte.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Il y avait un signal faible sur les pensées suicidaires qui a été éliminé, mais enfin.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a beaucoup de publications sur ce sujet qui sont totalement contradictoires. J'en ai vu une récemment, hier ou avant-hier, qui contredit un peu cette hypothèse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On joue à la roulette russe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

M^{me} MASIA, pour la HAS ou Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut suivre la stratégie similaire à celle adoptée pour l'hépatite C. L'idée serait de rester sur un périmètre peut-être plus restreint là où nous disposons de données. Ensuite, au regard du recul que nous aurons à l'usage, nous pourrions juger s'il est possible d'élargir successivement. Cela pourrait également faire l'objet d'une auto-saisine de la CT dès l'année prochaine fois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ça ne me choque pas, mais il faudrait le faire dans un délai pas trop long.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais faire un parallèle. Quand on a une perte de cheveux liée à la chimiothérapie, on a une prise en charge d'une prothèse capillaire qui ne s'étend pas à tous les chauves de sexe masculin. Pourquoi ne pas faire ce parallèle pour les obésités d'origine iatrogène ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les obésités iatrogènes ne sont même pas dans l'AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils ne sont pas exclus non plus.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- 30 ce n'est pas un surpoids majeur.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu dis ça parce que tu es à 28, Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous avez compris que cela décrit une variabilité très forte sur les morphotypes. Cependant, ce n'est pas 35, ce n'est pas 40. 30 d'IMC, ce n'est pas un handicap. On peut continuer à avoir une activité, monter les escaliers.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous sommes tout de même, médicalement parlant, dans une démarche préventive au sens large. Qui dit préventif, dit qu'il n'est peut-être pas utile d'attendre une obésité morbide.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est en train de couper les cheveux en quatre pour des données que nous n'avons pas, dans le cadre d'une demande qu'on peut entendre, mais pour laquelle il faudrait probablement une réévaluation et proposer une étude de cohorte ou quelque chose de différent. Il faut qu'on revienne un peu dans les cadres dans lesquels nous sommes. Je suis d'accord pour qu'on revoie rapidement le sujet, mais là, on est en train d'inventer quelque chose pour lequel on n'a rien de précis.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Exactement, c'est ça. La cheffe de projet a affiché sur l'écran le récapitulatif des profils de patients qui ont été inclus dans les études et sur lesquels nous avons des données susceptibles de nous aider à définir le périmètre dans lequel nous pourrions donner un SMR suffisant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Lors de la primo-évaluation, dans les études STEP 1 à 8, on constate que les IMC étaient majoritairement autour de 35, avec le plus bas en moyenne à l'inclusion à 32,8. Ce n'est pas moi qui avais fait le dossier à l'époque, mais c'était une des raisons pour lesquelles on avait restreint le périmètre à 35, car ce sont ces patients sur lesquels on a des données. Dans l'étude SELECT, on voit que 71,5 % des patients avaient un IMC supérieur à 30. Une des possibilités serait d'élargir jusqu'à 30 avec des comorbidités, puisqu'on a des données. Étant donné l'objectif de l'étude SELECT, on a des données sur les comorbidités, les patients avaient un IMC à partir de 30, ce qui pourrait être un compromis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Ce que je voulais vous proposer, c'est qu'on abaisse à 30 pour les comorbides et qu'on fasse aussi une réévaluation dans un an.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Quelles sont les comorbidités précises dans SELECT ? Il faut peut-être être précis sur les comorbidités.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce sont des critères cardiovasculaires secondaires, c'est-à-dire des patients qui avaient une maladie cardiovasculaire établie, ou artériopathie symptomatique des membres inférieurs. Ce sont des critères habituels pour toutes les études de prévention cardiovasculaire secondaire.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je rappelle que dans ces populations hyper-morbides, les effets observés sont tous petits.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- 1,5 % de réduction du risque absolu, mais c'est ce qu'on est habitué à voir.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est ça. On parle de risque, de bénéfice, c'est 1 % d'absolu. Il faut mettre des milliers de patients pour observer les effets. Vous vous rendez compte ?

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Oui, mais comme cela a été dit, le risque cardiovasculaire n'est pas le bénéfice recherché par les patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va s'en tenir au périmètre que l'on avait défini initialement avec le vote en miroir. Il faut que, de notre côté, on réfléchisse à une EPI.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ils ne pourront pas inclure de patients qu'on n'a pas autorisés au remboursement.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La réflexion de l'EPI, on l'aura quand on reverra l'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais comme dit Charlotte, on ne peut pas l'EPI puisque ce serait une EPI sur des patients qui ne sont pas inclus. Cela ne tient pas la route, on ne peut pas. Je ne vois pas comment on va s'en sortir.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Mais ces patients atteints de troubles psychiatriques qui deviennent obèses en iatrogénie vont atteindre, au bout d'un moment, l'indice de masse corporelle correspondant à l'indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est ce qu'ils ne veulent pas. C'est justement ce qu'ils ne veulent pas. Ils ont raison. Ils les voient grossir à vue d'œil, et certains deviennent non observants par rapport à leur traitement psychotrope uniquement à cause de l'obésité, donc ce n'est pas possible.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- L'AMM était tout de même donnée à partir d'un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30. Ne peut-on pas se conformer à l'AMM ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Le problème, c'est que nous n'avons pas les données. Je suis d'accord avec vous, c'était ma tentation. Mais, nous n'avons pas les données pour abaisser à 30. C'est là que se situe le problème.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais ça rejoint le problème qu'on rencontre quand on a des essais avec des ECOG 0 et 1, et que, par la suite, ce ne sont pas les mêmes types de patients qui prennent le médicament. Dans ce cas, on ne peut plus rien en conclure.

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'est pas que la prise de poids, c'est la puissance, ce sont des troubles cognitifs. Je ne suis pas sûr que les gens l'arrêtent uniquement pour la perte de poids.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais ça nous est présenté comme ça par l'association. Je ne vais pas au-delà.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On n'a jamais entendu Sylvie Viaux sur le sujet.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- J'essaye de lever la main. On sait qu'il y a des effets métaboliques dans les psychotropes qui entraînent ces obésités, mais il y a aussi l'impact sur la satiété. Ça diminue la satiété, c'est aussi un trouble alimentaire, en particulier l'olanzapine. Oui, il y a beaucoup d'arrêts de ce fait, bien sûr à cause des autres effets secondaires, mais surtout chez les jeunes, on a diminué la prescription d'un certain nombre de psychotropes, parce que ça les faisait trop grossir et ça donnait des troubles cardiovasculaires trop importants à l'âge adulte. Je pense à l'olanzapine en particulier, qui a été prescrit à un moment donné. On a beaucoup (*inaudible 2.40.22*) de ce fait.

Après, je trouvais que la composante accompagnement psychologique était un peu négligée. Il y a les CMP, mais c'est sûr que la filière devrait être proposée systématiquement. On sait que c'est une des causes de l'obésité aussi. Pour voir suffisamment de patients qui ont été abusés, qui ont eu des problèmes corporels, etc., on sait que cela donne de l'obésité. Ils n'en ont parlé que dans la comorbidité, mais on sait que cela fait aussi partie des étiologies.

Je trouve que cet accompagnement devrait être systématique, et obligatoire dans tous les centres, ne serait-ce que pour pouvoir continuer après l'arrêt des médicaments. C'est vrai qu'il y a cette tentation de prendre le médicament et de simplifier les choses, plutôt que de faire un travail de fond. Je ne dis pas qu'il ne faut pas de médicaments. Ils sont utiles pour lancer les choses et permettre, comme on l'a bien dit, d'accéder aussi aux règles hygiéno-diététiques, parce que quand ils sont trop en surpoids, ils ne vont pas faire du sport, c'est trop difficile. Il faut aussi les aider. Mais si on ne met pas cela en place de manière associée, on sait bien que cela revient systématiquement.

M. MAURA, CNAM.- Cela explique aussi pourquoi, comme Pierre le disait tout à l'heure, on a des études observationnelles contradictoires sur le risque suicidaire, etc. C'est un biais d'indication. On donne ces produits à des gens qui ont des comorbidités psychiatriques ou qui ont eu, comme le disait Madame Viaux, des raisons psychiatriques. C'est normal qu'on retrouve après ces effets par la suite, mais c'est probablement l'effet inverse. On a probablement une réduction de la morbidité psychiatrique.

M. le Pr COCHAT, Président.- On n'a aucune donnée là-dessus. C'est une hypothèse gratuite.

M. MAURA, CNAM.- Si, on a des données publiées.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Ça diminue les complications.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils montrent que cela réduit la mortalité psychiatrique ?

M. MAURA, CNAM.- On constate une diminution des tentatives selon les dernières données. La deuxième vague d'études a montré qu'on n'avait absolument pas d'effets psychiatriques ou de tendances suicidaires, etc. Dans les dernières données observationnelles, certaines études vont même jusqu'à montrer qu'on a une réduction du risque de la morbidité psychiatrique, car on fait diminuer le poids de ces patients qui se sentent mieux, etc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Excuse-moi, j'avais mal compris. Je croyais que tu parlais du mauvais suivi des traitements. Je suis d'accord avec ce que tu dis. J'ai eu les mêmes lectures. Oui, tout à fait. Je suis d'accord.

M. MAURA, CNAM.- C'était à la base un biais d'indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons tranché avec Charlotte et Thierno. Nous proposons d'en rester là pour aujourd'hui en votant un SMRI en miroir, et de demander directement aux laboratoires de WEGOVY et de MOUNJARO d'essayer de nous fournir des données de stratification ou des données centrées sur cette population. Nous allons leur adresser un courrier spécifique à cet effet. Nous en tiendrons compte dans une réévaluation qui est également souhaitée.

Je reformule ma question, qui reste la même : quelqu'un s'oppose-t-il au SMRI en miroir dans l'autre population ? Serge s'abstenait. Nous en restons là.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Moi également.

M. le Pr COCHAT, Président.- Deux abstentions.

M. MAURA, CNAM.- Le médicament d'exception a été noté, mais je ne sais pas s'il faut que je le répète. Nous demandons bien le statut de médicament d'exception.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'était déjà fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est noté. Merci, Géric.

M. DIATTA, pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

évidents16

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