



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.

La séance est ouverte à 9 heures sous la présidence de Madame Chevreul.

1. Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

M^{me} CHEVREUL.- Je vous propose qu'on commence et je vais laisser la parole aux cheffes de projet pour faire la première présentation, ensuite nous écouterons Gaëtan et Jennifer, que nous remercions d'avoir été rapporteurs sur ce dossier.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Merci à tous de vous être connectés pour cette dernière CEESP avant l'été. Nous allons vous présenter le dossier WEGOVY, sémaglutide. Pour ce dossier, nous remercions nos rapporteurs, à savoir Gaëtan Duport et Jennifer Marger, ainsi que le chef de projet concerné pour son apport méthodologique. Je ne vous présente pas tout de suite la demande de remboursement, nous reviendrons dessus par la suite.

Ce qu'il faut savoir, c'est que sémaglutide a déjà été évalué par la CEESP en décembre 2022, dans une indication un peu différente de celle d'aujourd'hui, puisque c'était en complément d'un régime hypocalorique, et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids chez l'adulte ayant un IMC initial supérieur à 30 et âgé de 65 ans ou moins et non diabétique, en cas d'échec d'un traitement non médicamenteux.

Lors de cette évaluation, la CEESP avait invalidé l'analyse de l'efficacité par une incertitude globale majeure et l'impact budgétaire par une réserve majeure.

Aujourd'hui, le dossier que vous allez voir est une primo-inscription qui a reçu une AMM centralisée en janvier 2022 en complément des règles hygiénodététiques chez l'adulte ayant un IMC initial supérieur à 30 ou supérieur à 27 en présence d'au moins une comorbidité.

À noter que ce dossier est accompagné d'une contribution d'associations de patients, celle de l'association française Ligue nationale contre l'obésité, qui met en avant le besoin de trouver des stratégies thérapeutiques traitant les causes de l'obésité et non pas seulement les symptômes, et la nécessité de moduler le parcours de soins et l'accompagnement des personnes en situation d'obésité en fonction de leurs besoins.

L'industriel revendique un SMR important, une ASMR III et une population cible de [REDACTED] patients par an, mais pas de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Lors de la CT du 23 octobre 2024, sémaglutide a obtenu un SMR important uniquement chez l'adulte ayant un IMC initial supérieur ou égal à 35 en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite, en complément bien évidemment des règles hygiénodététiques. Il a obtenu un SMR insuffisant dans le reste de l'indication. La population cible validée par la CT était entre 1 050 000 et 2 100 000 patients. Aussi, la demande de remboursement est restreinte à l'indication qui a obtenu un SMR important, IMC supérieur ou égal à 35.

Le chiffre d'affaires évalué en deuxième année de commercialisation est de quasiment [REDACTED] d'euros hors taxe.

Concernant la pathologie, l'obésité est une maladie chronique, grave, invalidante, évolutive et récidivante, avec une prévalence en France estimée entre 4 à 5 %, ce qui représente entre 2 et 2,6 millions de Français si on se base sur la population française estimée par l'INSEE. Cette pathologie est associée à plusieurs complications qui sont en grande partie responsables du taux important de mortalité précoce observée chez les patients atteints d'obésité. En France, on estime que 180 000 personnes meurent par an à la suite de complications associées à l'obésité.

Concernant la prise en charge de cette pathologie, les recommandations de la HAS définissent trois niveaux de prise en charge établis selon la sévérité de la maladie. Le niveau 1 propose une prise en charge non médicamenteuse, s'appuyant sur la modification du mode de vie et d'un accompagnement psychologique en première attention.

En cas d'échec de la prise en charge de niveau 1, bien conduite de 6 à 12 mois, alors le patient doit être adressé vers le niveau supérieur de prise en charge, et les niveaux 2 et 3 concernent une prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale de l'obésité, toujours en association à la prise en charge globale.

Je vous propose maintenant de passer aux données cliniques qui seront mobilisées dans l'analyse d'efficience et dans l'impact budgétaire. Pour cela, nous allons vous présenter trois essais cliniques.

Le premier est l'essai STEP-1, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sémaglutide en complément des règles hygiénodététiques par rapport à ces seules règles en termes de perte pondérale, d'amélioration du profil cardiovasculaire et sur la qualité de vie des patients dans le traitement de surpoids ou de l'obésité. Dans cet essai, on voit que quasiment 2 000 patients ont été randomisés et la durée de traitement par sémaglutide était de 68 semaines. Les co-critères de jugement principaux pour évaluer l'efficacité du sémaglutide sur la perte de poids étaient la variation du poids corporel entre la semaine 0 et la semaine 68. Le deuxième co-critère était la proportion de patients avec une réduction du poids corporel supérieure ou égale à 5 % entre l'inclusion et la semaine 68.

Concernant le deuxième essai que nous souhaitons vous présenter, il s'agit de l'essai STEP-5 qui a quasiment le même objectif que STEP-1, sauf que c'est sur une durée qui est portée à deux ans. Comme vous pouvez les voir, les critères principaux sont alignés entre la semaine 0 et la semaine 104, mais on garde les deux mêmes co-critères.

Concernant les résultats de l'essai STEP-1, la variation du poids corporel entre la semaine 1 et la semaine 68 des patients dans l'étude était d'à peu près -15 % dans le groupe sémaglutide et de 2,4 % dans le groupe placebo. Sur la figure de droite est représentée par les deux premières barres du graphique la proportion de patients avec une réduction du poids corporel supérieure ou égale à 5 % entre la semaine 68 et l'inclusion. Dans le bras sémaglutide, cette proportion est de 86,4 % et de 31,5 % dans le groupe placebo. Ces deux résultats sont statistiquement significatifs.

Concernant les résultats de l'essai STEP-5, on voit aussi que la supériorité a été confirmée pour les deux co-critères de jugement principal.

Enfin, la dernière étude que nous souhaitons vous présenter est l'étude SELECT. C'était également une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer cette fois-ci la supériorité de sémaglutide par rapport au placebo, tous deux en association aux règles hygiénodététiques, sur la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires établies.

On voit qu'il y a eu à peu près 18 000 patients randomisés sur un ratio de 1 par 1 pour chacun des deux bras. Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite 3P-MACE. Il est défini par la durée séparant la randomisation de la survenue du premier des trois événements parmi le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal.

Si on s'intéresse aux résultats, on voit que 6,5 % des patients du groupe sémaglutide versus 8 % des patients du groupe placebo ont un événement du critère du jugement principal. Aussi, cette étude démontre que le sémaglutide a réduit le risque relatif des survenus des événements cardiovasculaires de 20 % versus le placebo.

Passons maintenant à l'analyse d'efficience.

L'objectif était d'évaluer l'efficience du sémaglutide chez les adultes ayant un IMC initial supérieur ou égal à 35 en cas d'échec des règles hygiénodietétiques, ici définies comme une perte de poids à six mois inférieure à 5 %. Cette analyse est, je le rappelle, restreinte par rapport à l'AMM, mais cohérente avec l'indication de demande de remboursement. L'industriel a mené une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité dans la perspective système de santé avec un taux d'actualisation de 2,5 %, ce qui est conforme aux recommandations méthodologiques.

L'horizon temporel est de dix ans. Ce choix reposait notamment sur l'âge moyen des patients dans les essais que je viens de vous présenter, sur le caractère chronique de la pathologie et sur l'espérance des vies des patients. Il prenait en compte également l'incertitude relative à l'extrapolation des données d'efficacité. Ce choix nous paraissait acceptable, d'autant que l'industriel a conduit trois analyses de sensibilité en scénario avec des horizons temporels plus ou moins longs. On voit que l'analyse de sensibilité à 40 ans permettant de simuler un horizon temporel vie entière, ce qui est particulièrement intéressant étant donné la pathologie, montre un impact faible sur le RDCR de l'ordre de 1 %.

Concernant les options comparées, l'identification et la sélection des options retenues reposent sur l'avis de la HAS validée en Commission de transparence, les données cliniques du bras comparateur de l'essai STEP-1 et les données en vie réelle. L'intervention évaluée est le sémaglutide en complément des règles hygiénodietétiques. Le seul comparateur retenu est les règles hygiénodietétiques. Tous les autres comparateurs n'ont pas été retenus, principalement car orlistat, XENICAL, et les analogues du GLP-1 ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Concernant la chirurgie bariatrique, elle intervient plutôt en dernier recours par

rapport au sémaglutide. Par ailleurs, cette stratégie a été intégrée en tant qu'événement intercurrent. Aussi, ces exclusions nous paraissaient acceptables.

La population simulée correspond à la population de l'analyse ITT des patients inclus dans l'essai STEP-1. Pour l'analyse de la représentativité, l'industriel a comparé les caractéristiques des patients simulés aux caractéristiques de la population obèse issue de la cohorte CONSTANCES et de la population ayant bénéficié du sémaglutide dans le cadre d'un accès précoce. Cet accès précoce a été octroyé seulement pour les patients adultes ayant un IMC initial supérieur ou égal à 40 en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids.

L'analyse de la représentativité suggère des différences entre la population simulée et les deux sources externes sur l'âge, qui est plus faible dans la population simulée, sur la proportion d'hommes, qui est également plus faible dans la population simulée, mais également des différences d'IMC, mais ceci peut s'expliquer par les critères d'inclusion différents entre les trois sources. Enfin, on a des différences importantes concernant les complications.

Ce que l'on peut dire de cette population simulée, c'est qu'elle diffère de la population d'analyse et de la population de la demande de remboursement, puisqu'elle inclut des patients ayant un IMC supérieur ou égal à 30 ou supérieur ou égal à 27 avec la présence d'au moins une comorbidité. La population de demande de remboursement correspond à 61 % de la population simulée. L'industriel justifie son choix en comparant les caractéristiques et les données d'efficacité de ces deux populations, montrant, il est vrai, des similitudes. Par ailleurs, ce choix permet également de mobiliser des données avec une meilleure puissance et de conserver la randomisation.

Pour autant, il aurait été nécessaire au regard des différences observées lors de l'analyse de la représentativité de mener des analyses en sous-groupe afin de détailler l'impact de l'hétérogénéité des patients inclus dans l'analyse sur l'efficacité du traitement et, in fine, sur les résultats du modèle. Ce point avait déjà été soulevé lors de l'avis précédent de la Commission et nous l'avions demandé en l'échange technique. Par ailleurs, les deux analyses de sensibilité en scénario sont très peu informatives, étant donné les critères d'inclusion sur l'IMC qui diffèrent.

Pour conclure, une incertitude demeure sur la population qui sera traitée par sémaglutide dans la pratique courante et la transposabilité de la population simulée à la population française ne peut être vérifiée. On propose une réserve importante sur la population simulée.

Je laisse maintenant la parole à l'autre cheffe de projet pour vous présenter le modèle.

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Ici, on a un modèle de Markov à 17 états de santé. À l'entrée du modèle, les patients vont être répartis dans trois états selon leur statut glycémique. On va avoir l'état diabète de type 2, l'état pré-diabète de type 2 et l'état tolérance normale au glucose. Sachant qu'à l'entrée du modèle, on va avoir très peu de patients dans l'état diabète de type 2, puisque c'est un critère d'exclusion de l'essai STEP-1. Par la suite, les patients vont soit rester dans leur état, soit transiter vers un état avec une complication. Par exemple, dans les complications, on va avoir l'AVC, les patients vont rentrer dans l'état post-AVC. On peut avoir un syndrome coronarien aigu, les patients vont rentrer dans l'état post-syndrome coronarien aigu SCA. On a également des états de santé qui comprennent le cancer. Les cancers qui sont modélisés vont être le cancer du sein post-ménopause, le cancer de l'endomètre post-ménopause et le cancer colorectal. Le patient peut également cumuler les complications. Par exemple, en bas à gauche, on a un état patient avec un diabète de type 2, un cancer qui a eu un AVC et qui a eu un syndrome coronarien aigu.

Cette structure du modèle nous semble cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie, puisque notamment, il y a une corrélation qui est prouvée entre l'obésité et les complications qui sont modélisées. Ces complications ont un impact important, que ce soit sur les coûts ou sur la qualité de vie des patients. On peut également avoir des événements intercurrents, qui sont l'apnée du sommeil, le remplacement de genou et la chirurgie bariatrique.

Les transitions entre ces états de santé reposent sur des équations de risques. Pour les équations de risques, ce sont les caractéristiques de la population des patients de l'essai STEP-1 qui vont être prises en compte. Par exemple, pour le diabète de type 2, l'équation de risques repose sur l'algorithme QDiabetes-2018, qui a été évalué chez une population issue du Royaume-Uni. Cette équation de risque intègre notamment plusieurs facteurs de risques, tels que les antécédents familiaux de diabète, l'IMC du patient, sa valeur d'hémoglobine glyquée, etc. Pour la probabilité de développer un premier événement cardiovasculaire, c'est l'étude QRISK3 qui a été retenue. Cette étude intègre notamment l'âge des patients, leur diabète, leur IMC, leur pression artérielle, etc.

Une des limites de ces deux algorithmes, c'est notamment le fait qu'ils ont été estimés chez des patients qui avaient un IMC qui était compris entre 20 et 40, ce qui veut dire que les patients qui avaient un IMC supérieur à 40 n'étaient pas pris en compte dans ces équations. L'industriel fait une hypothèse comme quoi, au-dessus de ce seuil, les patients vont avoir un risque constant de développer un diabète ou un premier événement cardiovasculaire. Par contre, c'est vrai que

l'industriel a réalisé des analyses en scénario pour toutes les équations de risques que je vais vous présenter ensuite. Il faut savoir que le fait d'utiliser une source par rapport à une autre a vraiment très peu d'impact sur les résultats du modèle.

C'est pour cela qu'ici, nous vous proposons une réserve mineure ayant comme libellé : L'hypothèse concernant la restriction sur l'IMC dans les algorithmes, estimant les complications liées au diabète et aux événements cardiovasculaires, et non justifiées et non suffisamment explorées en analyse de sensibilité. C'est aussi une réserve qui avait été mise dans l'ancien avis de WEGOVY, pour information.

Concernant la probabilité de développer un deuxième événement cardiovasculaire, l'industriel sépare cette probabilité pour les patients diabétiques et pour les patients non-diabétiques. Pour les patients diabétiques, l'algorithme est celui de UKPDS 82 qui va être utilisé. C'est un algorithme qui intègre notamment l'âge des patients, leur cholestérol, leur statut tabagique. Par contre, une des grandes limites de cet algorithme est qu'il ne prend pas en compte l'IMC des patients.

Pour les patients non-diabétiques, l'industriel va utiliser l'essai SELECT. C'est l'essai qu'on vous a présenté juste avant sur les patients qui ont déjà fait un événement cardiovasculaire. À partir de cet essai, il va estimer ses propres équations de risque. Ces équations vont notamment intégrer le traitement reçu par le patient, l'apnée du sommeil, l'âge du patient, son statut tabagique. Mais encore une fois, l'IMC n'est pas pris en compte dans ces équations. Les équations issues de l'essai SELECT n'ont pas été validées dans la littérature. C'est-à-dire qu'on n'a pas de comparaison des résultats qui sont issus de ces équations avec ce qu'on peut observer en vie réelle. Là encore, l'industriel a testé plusieurs sources en analyse en scénario et l'impact est à chaque fois inférieur à 2 % sur le RDCR.

C'est pour cela qu'on nous propose une réserve mineure ayant comme libellé : l'estimation de l'incidence des événements cardiovasculaires en prévention secondaire est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêts, telles que l'IMC, et du recours aux données de l'essai SELECT. L'impact sur les résultats est attendu faible. C'était aussi une réserve qui avait été mise dans le précédent avis sur le fait de ne pas avoir intégré l'IMC dans les équations.

Sur la probabilité de développer un cancer, cette probabilité dépend uniquement de l'IMC des patients. Aucune autre variable ne va être prise en compte. Notamment la variable âge n'est pas prise en compte dans la probabilité de développer un cancer, sachant que dans le modèle, pour

rappel, l'âge moyen des patients était de seulement 46 ans, donc ils sont plutôt jeunes. Une des autres grandes limites des études qu'ils ont utilisées pour estimer la probabilité, c'est qu'aucune information concernant les caractéristiques des patients n'est présentée dans ces études, ce qui ne permet pas de vérifier la transposabilité des résultats à la population simulée.

On avait demandé à l'industriel, lors de l'échange technique, de nous faire une analyse en scénario en excluant les cancers du modèle. Cela a un impact sur le RDCR qui est inférieur à 0,01 %. C'est pour cela que même si méthodologiquement l'intégration des cancers pose certaines limites, l'impact sur les résultats est attendu faible.

On vous propose une réserve mineure ayant pour libellé : L'intégration du risque de développer un cancer dans le modèle soulève plusieurs limites, l'absence de prise en compte de l'âge des patients dans les équations et la transposabilité non assurée en l'absence de description des caractéristiques des patients des études.

On va passer à la mortalité. Dans le modèle, l'industriel va modéliser deux types de mortalités. D'une part, il modélise une mortalité spécifique à l'IMC. D'autre part, il va modéliser une mortalité liée aux complications. La mortalité liée aux complications est estimée à partir des équations de risque. La mortalité liée à l'IMC va être estimée à partir de l'étude de Bhaskaran. À partir de cette étude, il est calculé qu'à chaque augmentation de cinq unités d'IMC il existe un surrisque de décès de 1,21.

Le rationnel de l'industriel sur le fait d'appliquer deux mortalités, une liée aux complications et une liée à l'IMC, c'est le fait que si on prenait en compte seulement la mortalité liée aux complications, on allait avoir une sous-estimation de la mortalité dans le modèle étant donné que certaines complications ne sont pas modélisées. Par exemple, c'est vrai que le modèle n'inclut pas certains cancers tels que le cancer du rein ou le cancer du foie. Le fait de rajouter en plus une mortalité liée à l'IMC va permettre de prendre en compte cette mortalité supplémentaire. Sauf que le problème, c'est que l'industriel ne fait aucune validation externe pour nous montrer qu'effectivement, la mortalité liée à l'obésité était sous-estimée avec seulement celle liée aux complications. On n'a donc aucun moyen de savoir si c'était effectivement sous-estimé.

Surtout, l'étude de Bhaskaran intègre la mortalité toutes causes. Cela veut dire qu'effectivement, elle va intégrer la mortalité qui n'est pas modélisée, c'est-à-dire cancer du rein, cancer du foie, mais elle va également modéliser la mortalité qui était déjà modélisée. On va avoir par exemple

un double comptage des événements cardiovasculaires, de la mortalité liée au cancer du sein, etc.

Le problème du fait de modéliser deux mortalités, c'est vraiment cette histoire de double comptage, sachant que l'industriel a réalisé une analyse en scénario en excluant la mortalité qui est liée à l'IMC. Ça a un impact assez important sur les résultats puisque cela augmente le RDCR de 52 %.

C'est pour cela que l'on vous propose une réserve importante qui a comme libellé : La méthode d'intégration de la mortalité n'est pas acceptable en raison du risque de double comptage s'expliquant par l'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part. L'impact sur les résultats est susceptible d'être important.

Maintenant, on va passer à la section sur la gestion de la dimension temporelle. La durée de simulation du modèle est cohérente avec l'horizon temporel, elle est de 10 ans. Les cycles modélisés sont de trois mois la première année ensuite, ensuite ce sont des cycles de un an avec une correction de demi-cycle qui va être appliquée à partir de la deuxième année de simulation.

Concernant l'effet traitement de WEGOVY, l'industriel va modéliser une perte d'effet qui va être progressive et linéaire de WEGOVY et du bras régime-exercice, à partir de l'année 3. Cette perte d'effet va avoir un impact sur l'IMC des patients, mais également sur leurs paramètres biologiques. Cette perte d'effet est mesurée à partir de l'essai à long terme dont dispose l'industriel, c'est-à-dire l'essai STEP-5, qui comprend des données à deux ans. Pour faire ce calcul, l'industriel utilise la perte d'effet observée entre l'année 1 et l'année 2 dans l'essai STEP-5. Il va calculer un ratio qu'il va ensuite appliquer les années suivantes.

Sur les patients qui ont déjà eu un événement cardiovasculaire, les patients de l'essai SELECT, l'industriel fait l'hypothèse que l'effet de WEGOVY va être maintenu tout au long de l'horizon temporel sur les événements cardiovasculaires.

Ce qu'on regrette, c'est l'absence de données à deux ans qui ne permettent pas d'avoir des données robustes sur la perte de l'effet traitement de WEGOVY et le fait que la modélisation d'une baisse de l'effet traitement dans le bras régime-exercice n'est pas forcément justifiée d'un point de vue clinique.

C'est pour cela que nous proposons une réserve mineure ayant comme libellé : les hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement des deux bras sont incertaines au regard de la durée limitée des essais inférieure à deux ans et de l'incertitude liée aux choix réalisés.

Je laisse maintenant la parole à l'autre cheffe de projet pour les événements intercurrents.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Parmi les événements intercurrents modélisés par l'industriel, nous trouvons trois complications liées à l'obésité qui ont un impact sur la qualité de vie et sur les coûts, à savoir : l'apnée du sommeil avec une prévalence estimée en fonction de l'IMC à partir de l'étude de Young et al. ; la prothèse du genou à travers des équations de risque estimées pour différentes catégories des patients : hommes, femmes ou patients ayant un âge inférieur ou supérieur à 65 ans. Ces équations sont également dépendantes de l'IMC et sont fondées sur des données hospitalières. Enfin, la dernière complication est la chirurgie bariatrique, dont l'incidence est modélisée via un calcul à partir de la note de cadrage de la HAS publiée en 2001 et la population cible qui a été estimée dans l'avis de la commission de transparence. Par ailleurs, la chirurgie est appliquée uniquement à partir du quatrième cycle du modèle, ce qui correspond à la deuxième année de l'horizon temporel.

Autant la sélection des complications liées à l'obésité nous paraissait cohérente avec l'histoire de la maladie, autant la méthode d'estimation amène de l'incertitude. Tout d'abord, la majorité des sources mobilisées ne sont pas suffisamment décrites et la transposabilité des résultats de ces études à la population simulée n'est pas vérifiée. En particulier concernant l'apnée du sommeil, l'étude de Young montre une proportion d'hommes presque deux fois plus importante que dans l'essai STEP-1, 47 % versus 26 %, ce qui pourrait entraîner une surestimation de la prévalence de l'apnée du sommeil dans la population simulée en faveur du sémaglutide. Car on sait que la prévalence de l'apnée du sommeil est plus importante chez les hommes que chez les femmes. L'analyse de sensibilité en scénario excluant cette complication montre un impact sur le RDCR de +9,3 %.

De même, concernant l'estimation du taux de chirurgie bariatrique, une sous-estimation de ce paramètre ne peut être exclue au regard de la population cible définie par l'industriel, qui est plus large que la population éligible à cette stratégie. Par ailleurs, le choix d'appliquer cette stratégie uniquement à partir de la deuxième année de l'horizon temporel. L'analyse de sensibilité en scénario menée par l'industriel avec une incidence de cette chirurgie plus importante montre un impact non négligeable sur le RDCR, puisqu'il est de +12 %.

Concernant les événements indésirables, les EI modélisés sont les événements indésirables et graves ayant un taux supérieur à 0,2 % observé au cours de l'essai STEP-1, et seuls les EIG dont le taux était supérieur dans le bras sémaglutide ont été retenus. Les EI sont appliqués à chaque cycle avec un impact sur la qualité de vie et sur les coûts. On remarque que les EI n'ont pas été

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ à $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

rapportés selon une classification par grade 3/4 comme c'est habituellement le cas, mais l'industriel a retenu seulement les EI considérés comme graves d'après ses propres critères. Par ailleurs, le seuil de 0,2 % conduit à intégrer très peu d'EI puisqu'au total 35 % des EIG ont été modélisés dans le bras sémaglutide, et 4 % dans le bras régime-exercice. Par ailleurs, le choix de ne sélectionner que les EIG ayant un taux supérieur dans le bras sémaglutide n'est pas fondé sur un rationnel clinique.

Ainsi, la méthode de sélection des événements indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide. Cependant, l'effet attendu sur le RDCR est faible au regard de l'analyse de sensibilité en scénario, excluant les EI qui montre une variation de -2,2 % sur le RDCR.

Enfin, concernant la durée et les arrêts de traitement, les patients du bras sémaglutide et du bras régime-exercice sont traités tout au long de l'horizon temporel. Ce choix n'est pas cohérent avec ce qui est observé dans le STEP-1 et les données disponibles de l'accès précoce, qui se limitent à un suivi médian de 1,2 mois. D'ailleurs, ce choix n'est pas cohérent également avec les dossiers qui ont été soumis auprès du NICE et de l'agence canadienne. Toutefois, l'industriel a mené une analyse de sensibilité modélisant un arrêt de traitement à deux ans pour l'ensemble des patients et montre un impact en faveur du sémaglutide. Le RDCR diminue de 38 %.

De plus, l'industriel a modélisé un taux d'arrêt de 16,6 % dans le bras sémaglutide à partir de données en ITT de l'essai STEP-1. Il est fait l'hypothèse pour ces patients qu'ils rejoignent au bout de trois ans l'efficacité du bras régime-activité. Ce taux d'arrêt modélisé nous paraissait acceptable et cohérent, même si on aurait aimé une justification plus approfondie concernant le choix de la durée de trois ans pour rejoindre l'efficacité du bras régime-exercice.

Enfin, l'industriel a fait le choix de ne pas modéliser les arrêts de traitement anticipés pour non-réponse ou événements indésirables graves, mais ceci a été exploré au sein d'une analyse de sensibilité et montre que c'est un choix qui n'est pas en faveur du bras sémaglutide. Cela nous paraissait acceptable.

Pour conclure sur les événements intercurrents, nous proposons une réserve importante pour la méthode d'estimation des complications ayant l'intitulé suivant : la méthode d'estimation des complications est incertaine, en faveur de sémaglutide et susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR. Nous proposons également une réserve mineure concernant la sélection des événements indésirables ayant l'intitulé suivant : La méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide.

Passons maintenant à l'estimation des scores d'utilité. Pour estimer les scores d'utilité du modèle, l'industriel se fonde sur les scores du questionnaire SF-36 de l'essai STEP-1 recueillis à l'inclusion. Il a ensuite procédé à un mapping vers l'EQ-5D-3L selon la matrice des préférences anglaises et la fonction de mapping utilisée était celle de Rowen et al., publiée en 2009. L'utilisation d'une régression linéaire multiple permettant d'évaluer la corrélation entre l'utilité associée au score EQ-5D des patients à l'inclusion de l'essai STEP-1 et un certain nombre de variables amène l'industriel à estimer un niveau d'utilité en fonction de l'IMC, du sexe, de l'âge et des complications de ces patients.

Le choix du mapping a été motivé par une revue ciblée de la littérature, mettant en avant l'absence de mapping du questionnaire SF-36 vers un score EQ-5D selon les préférences françaises. Pour nous, le recours au mapping de Rowen et al. est acceptable, même si ce mapping et la prise en compte des pondérations anglaises génèrent de l'incertitude autour de l'estimation des scores d'utilité, mais les limites ont été discutées par l'industriel.

En revanche, l'estimation des scores d'utilité est différente entre les hommes et les femmes et ce point est problématique puisqu'il ne s'appuie pas sur une démonstration statistique. Pour nous, l'industriel aurait pu à minima réaliser un test statistique permettant de démontrer une différence entre les deux sexes. Ce point avait déjà été soulevé dans l'analyse critique de l'avis de la CEESP publiée en 2022, et une demande avait été formulée lors de l'échange technique.

De plus, l'impact de cette différenciation n'est ni discuté ni testé en analyse de sensibilité, mais pourrait avoir un impact non négligeable sur les résultats au regard de la forte proportion de femmes dans la population simulée, 75 % pour rappel.

Enfin, concernant l'ajustement des scores d'utilité sur l'IMC, les désutilités et celles liées aux complications, cette application pose des limites. On ne peut pas exclure un double comptage lié à la corrélation entre l'IMC et la survenue des complications. Par ailleurs, l'industriel n'a pas retenu de modèle mixte à mesures répétées, ce qui aurait pu permettre de tenir compte de la corrélation intra-individuelle au cours des différentes visites, d'autant plus que l'on voit que le questionnaire SF-36 a été recueilli tout au long de l'essai STEP-1, à savoir aux semaines 8, 16, 20, 36, 52 et 68.

Enfin, aucune discussion concernant la plausibilité des scores d'utilité estimés au cours du temps n'a été apportée.

Concernant les désutilités, une prise en compte des désutilités spécifiques aux effets indésirables dans le bras sémaglutide dérivé de l'étude de Sullivan et al., a été faite, ainsi que des désutilités spécifiques à des états de santé, représentant des combinaisons de complications, comme cela vous a été présenté dans le modèle par l'autre cheffe de projet, et également des désutilités liées aux événements intercurrents, qui sont représentés en orange sur le tableau en bas à gauche.

Ce qu'on peut dire sur la méthode d'estimation des désutilités, c'est qu'elle manque de robustesse en raison des éléments suivants. Premièrement, les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive, ce qui est une hypothèse forte en faveur de sémaglutide et non corroborée par des données disponibles.

Deuxièmement, l'Industriel a fait l'hypothèse que la durée associée aux désutilités est équivalente à la durée du cycle de survenue des événements concernés, soit trois mois pour les cycles 1 à 4, qui correspond à la première année de l'horizon temporel, et un an ensuite. Cette hypothèse n'est ni justifiée ni testée en analyse de sensibilité.

Enfin, le choix d'appliquer les désutilités post-événements n'est pas justifié.

Si on regarde de manière plus spécifique les désutilités modélisées pour la chirurgie bariatrique, le recours à une source différente pour l'estimation de ces désutilités par rapport aux autres complications n'est pas justifié, étant donné la disponibilité de cette donnée dans l'étude de Sullivan et al.

On peut remarquer que la désutilité modélisée pour la chirurgie bariatrique est largement supérieure à celle modélisée pour les cancers ou les événements cardiovasculaires, ce qui peut interroger.

Puisque l'industriel n'a pas mené d'analyse de sensibilité. Nous avons mené une analyse de sensibilité en scénario fondée sur le modèle de l'industriel. On voit que le RDCR varie de plus de 20 % lorsque l'ensemble des désutilités est exclu.

Pour conclure sur l'estimation des scores d'utilité, une incertitude forte concernant l'estimation des scores d'utilité demeure en particulier étant donné l'absence de mobilisation de l'ensemble des données longitudinales à travers un modèle mixte à mesures répétées ; un risque de double comptage en lien avec une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications ; et le faible nombre et la pertinence limitée des analyses de sensibilité en scénario menées.

Pour cela, nous proposons une réserve importante ayant l'intitulé suivant : La méthode retenue pour l'estimation des scores d'utilité est source d'incertitude au regard de l'absence de mobilisation des données longitudinales et d'un risque de double comptage en lien avec une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications.

Nous proposons également une réserve importante pour la méthode d'estimation des désutilités, puisqu'une incertitude demeure en particulier en lien avec l'hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive, la source utilisée pour l'estimation de la désutilité associée à la chirurgie bariatrique et l'absence d'analyse de sensibilité en scénario menée par l'industriel. Je vous propose de ne pas lire le libellé de la réserve qui reprend ces trois points.

Nous souhaitons également souligner pour l'analyse de l'estimation des scores d'utilité que, lors de nos discussions entre nous, avec un chef de projet et nos rapporteurs, la possibilité de mettre une réserve majeure a été soulevée. Pour autant, nous avons, à ce stade, préféré vous présenter deux réserves importantes pour bien dissocier les deux problématiques liées à l'estimation des scores d'utilité. Nous pourrions revenir sur ce point lors de la discussion.

Enfin, concernant l'estimation des coûts, je vous propose de passer succinctement dessus. Ils ont été actualisés en Euros2025 selon l'indice de prix de la consommation de l'INSEE. Les principaux postes de coûts intégrés sont ceux relatifs au traitement médicamenteux, au suivi de la maladie, aux événements aigus liés à l'obésité, à la prise en charge des complications chroniques et des EI. Nous avons soulevé de manière générale un manque de justification dans l'estimation des différents postes de coûts liés à la multiplicité des sources et des méthodes mobilisées.

Nous avons proposé une réserve mineure sur l'estimation des coûts relatifs aux diabètes, car elle est source d'incertitude et pourrait être surestimée, mais vu les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur ce paramètre, on ne s'attend pas à un impact important.

Je repasse la parole à l'autre cheffe de projet pour la suite.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Merci. Concernant l'exploration dans l'incertitude, l'industriel dans les analyses de sensibilité déterministe n'a pas inclus les probabilités de transition qui étaient issues des paramètres des équations de risque. Il n'a pas non plus inclus les scores d'utilité à l'inclusion du modèle. Il nous explique que les probabilités qui étaient issues des équations de risque, ce n'était pas possible de les inclure puisqu'elles nécessitaient une matrice de covariance et que, comme ces équations de risque étaient issues de données externes, la matrice de

covariance n'était pas disponible. Par contre, pour la non-inclusion des scores d'utilité à l'inclusion, l'industriel ne nous donne pas de justification. C'est également un point qui avait été soulevé dans le précédent avis de la CEESP.

On propose donc de reprendre la réserve importante qui avait comme libellé : L'absence d'intégration des probabilités de transition et des scores d'utilité à l'inclusion dans l'analyse de sensibilité probabiliste, réduit la portée de ces résultats.

On va maintenant passer aux résultats de l'analyse de l'efficience. Sur un horizon temporel de dix ans, le RDCR de sémaglutide associé au bras régime-exercice, en comparaison au bras régime-exercice seul, aboutit à un RDCR de 109 000 euros par QALY et de 251 000 euros par année de vie gagnée. Les analyses de scénario qui ont le plus d'impact sur les résultats, c'est en premier lieu l'analyse qui excluait le surrisque de mortalité liée à l'IMC qui vient augmenter le RDCR de 52 %. Les deux autres analyses en scénario qui ont le plus d'impact sont les analyses qui sont en lien avec la population simulée. Lorsqu'on prend les caractéristiques des patients de l'essai SELECT, on va avoir une diminution du RDCR de 49 %. Lorsqu'on prend les caractéristiques des patients de l'accès précoce, on va avoir une diminution du RDCR de 47 %, mais encore une fois, ce n'était pas le même libellé d'indication.

On voit aussi que lorsqu'on diminue le prix de ■ % de WEGOVY, le RDCR va varier de ■ %. Lorsqu'on diminue le prix de ■ %, celui-ci va varier de ■ %.

Sur le diagramme de Tornado, le paramètre qui a le plus de poids, c'est le ratio de la perte de poids sous traitement WEGOVY. On peut voir que pour la borne basse de l'intervalle de confiance, le RDCR va augmenter de 74 %, et pour la borne haute, le RDCR va diminuer de 32 %. La probabilité de 80 % pour sémaglutide d'être efficient va être atteinte pour une disposition à payer de 144 000 euros par QALY.

Je ne sais pas si vous préférez qu'on passe directement aux questions sur l'analyse de l'efficience ou si on enchaîne avec l'analyse d'impact budgétaire.

M^{me} CHEVREUL. - C'est peut-être mieux que l'on passe aux questions et aux rapporteurs sur l'efficience dans un premier temps, parce que c'est déjà pas mal complet. Si jamais les rapporteurs partagent ce point de vue. Vous êtes-vous réparti la parole ?

M. DUPORT. - Non, mais mon rapport est d'ordre général, il ne sépare pas efficience et budgétaire. Cela n'a pas d'intérêt particulier de le faire maintenant.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. Et Jennifer ?

M^{me} MARGIER.- C'est pareil, c'est un peu général, même si j'ai quelques points techniques. Si vous voulez, on peut faire une pause là en faisant un résumé de ce qui me gêne le plus sur cette partie. Ce qui me gêne dans ce dossier, c'est que par rapport au premier dossier 2022, il y a eu quelques points d'amélioration, mais il y a tout de même un point qui reste problématique. On est sur une pathologie, si on veut utiliser ce terme, dont la problématique, c'est surtout quelque chose de long terme. OK, il y a la question de la perte de poids. C'est une première étape, mais la vraie question, c'est le maintien de la perte de poids dans le temps. Or, par rapport à 2022, on n'a pas plus d'informations sur ça, parce que le suivi max qu'on a, c'est deux ans. Je trouve ça un peu décevant qu'ils arrivent trois ans plus tard, avec toujours cet horizon temporel qui est aussi court. Peut-être que pour plein de pathologies, deux ans, ça marche, mais ici, la question qu'on se pose, c'est : dans le temps, cette perte de poids va-t-elle tenir ? On n'a toujours pas la réponse à cette question trois ans plus tard, et c'est très dommageable pour cette évaluation. Même s'ils l'ont prise en compte, ce n'est pas la question. Ils l'ont prise en compte dans leur modèle, mais on se pose tout de même la question de se dire : OK, on va leur donner deux ans, que va-t-il se passer ensuite ? On ne sait toujours pas. On ne le sait pas dans la vraie vie, donc à modéliser, c'est encore plus difficile.

Pour vous donner tout de même une idée de ce que ça soulève, c'est que sur leur premier essai, ils avaient un suivi de 68 semaines, ils avaient 70 % d'efficacité sur le critère de : j'ai perdu au moins 10 % de mon poids. Sur l'essai STEP-5, ils ont deux ans de suivi, 104 semaines, et on tombe à un peu moins de 62 % d'efficacité.

Ma question, c'est si on avait fait un STEP-10 avec trois ans de suivi, avec quatre ans de suivi et cinq ans de suivi, on serait tombé à quoi ? Ça se stabilise à 60 % d'efficacité, 60 % des patients qui arrivent au moins à perdre 10 % de leur poids ? Ou on tombe plus bas que ça ? Dans ce cas, se pose la question de quel est l'intérêt temporaire, transitoire de cette perte de poids ? Ça me gêne qu'ils n'aient pas fait cet effort d'avoir un suivi qui soit plus long, parce que c'est tout de même ça la question qu'on se pose pour ce type de traitement. Ça me gêne.

Après, le deuxième point qui me gêne, c'est qu'on commence à parler d'obésité clinique. Or, ces patients qui aujourd'hui pourraient prendre ce traitement n'ont pas forcément d'autres comorbidités en dehors de leur IMC, qui est un IMC correspondant à de l'obésité, 35 d'IMC. 35 d'IMC, je ne sais pas si tout le monde est familier avec ça, mais pour quelqu'un de 1,70 mètre, ça

correspond à peu près à un poids de 100 kilos. Ces patients, qui n'ont par ailleurs aucun autre effet, peuvent prendre ce traitement.

Ce qu'ils ont compté, c'est que dans leur utilité et dans leur survie, on vide l'IMC de toutes les comorbidités et on associe à ces comorbidités de la survie et de la qualité de vie. Mais indépendamment de ça, même si on enlève toutes les comorbidités associées à l'obésité, il reste de la survie et de la qualité de vie qui va être dégradée du fait intrinsèquement que de l'IMC. C'est quelque chose qui est de plus en plus remis en question. On parle d'obésité clinique et d'obésité non clinique, et c'est mis dans le modèle. On vous a parlé en termes techniques de double comptage, mais on n'a pas vraiment de données qui nous diraient que quelqu'un qui a un IMC de 35, indépendamment de toutes les comorbidités, aurait malgré tout une qualité de vie dégradée et une survie dégradée. On n'a pas vraiment d'informations sur ça.

Ce sont des choses qui viennent depuis assez récemment dans les discussions entre les experts. Cela crée un double comptage potentiel, dont on ne sait absolument pas mesurer l'ampleur. Peut-être que c'est très important, peut-être que ce n'est pas si important que ça, mais on voit dans leur analyse de sensibilité que quand ils enlèvent ces effets, ça joue de façon très importante sur les RDCR. Ça crée une incertitude pour moi qui est très importante. C'est le deuxième point qui pose un souci.

Après, il y a des questions plus d'ordre générales, dont on reviendra à la fin, qui sont liées notamment à la représentativité de la population, avec l'ouverture aux médecins généralistes, etc. Mais je pense qu'on va d'abord parler de l'analyse impact budgétaire avant de parler de tout ça.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup Jennifer. Gaëtan, réserves-tu ton rapport après l'impact budgétaire ?

M. DUPORT.- C'est ça.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. On laisse la parole aux cheffes de projet pour continuer. Merci.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'objectif de l'impact budgétaire était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de sémaglutide dans son indication de remboursement. La perspective, c'est l'assurance maladie obligatoire. L'horizon temporel retenu est de trois ans. La population d'analyse est identique à celle de la demande de remboursement. Les scénarios comparés sont identiques à ceux de l'efficience, c'est-à-dire un scénario sans WEGOVY où l'on a juste le bras régime-exercice et un scénario avec WEGOVY où le sémaglutide

est disponible à côté du bras régime-exercice. Le modèle repose sur une approche de multi cohortes ouvertes.

Maintenant, on va passer à l'estimation de la population cible qui est vraiment un point majeur dans le modèle d'impact budgétaire. Cette estimation va être issue dans un premier temps de l'avis de la CT, ensuite des recommandations de la CT de restreindre les prescriptions de WEGOVY aux médecins spécialistes de la prise en charge de l'obésité. La commission de la transparence a estimé sa population cible en prenant dans un premier temps les patients obèses qui sont définis par un IMC supérieur à 35. Elle va appliquer un premier filtre à ça, sur les patients qui sont en échec d'un régime. Ce qui donne selon l'avis de la CT une population cible potentielle pour WEGOVY qui est entre 1 et 2 millions de patients.

Sauf que l'industriel n'a pas retenu la population cible de la CT et a décidé d'appliquer de nouveaux filtres sur cette population. Pour ce faire, il est parti du principe que la CT avait restreint les prescriptions de WEGOVY aux médecins spécialistes. Il a regardé le nombre de médecins spécialistes qui pouvaient initier le sémaglutide. Selon les données de la [REDACTED]. Ensuite, il a regardé le nombre de prescriptions d'analogues de GLP-1 qui étaient faites par mois par ces prescripteurs. Selon le prescripteur, on aurait [REDACTED]. On arrive, selon l'industriel, à une population qui va recevoir WEGOVY de [REDACTED] patients par an.

On a une forte sous-estimation de la population cible, puisque dans un premier temps, il faut savoir que l'ANSM a ouvert les prescriptions de WEGOVY à tous les médecins. Maintenant, ce n'est plus seulement réservé aux médecins spécialistes, c'est vraiment ouvert à tous. Ensuite, le fait que l'industriel utilise un filtre pour réduire la population cible de l'avis CT, en regardant le nombre d'analogues de GLP-1 qui sont prescrits par an par prescripteur, ce n'est pas acceptable comme raisonnement, puisque cela va correspondre directement aux arguments relatifs aux parts de marché.

On aurait voulu que l'industriel retienne la population cible qui est estimée par la CT et qu'il n'applique pas des filtres par la suite.

C'est pour cela que nous proposons une réserve, qui est a minima importante, ayant comme intitulé : La population cible est sous-estimée en lien avec une restriction sur les patients initiant un parcours de soins déjà intégré dans l'estimation des parts de marché. L'impact sur les résultats est attendu important.

Effectivement, en interne, nous avons réalisé une analyse en scénario sur l'impact budgétaire en prenant en compte la population cible qui est estimée par la CT, c'est-à-dire une population médiane de 1,8 million de patients. Comme je vais vous le présenter après dans la partie résultat, cela va avoir un impact très important sur les résultats de l'impact budgétaire.

Sur les parts de marché dans le scénario avec WEGOVY, on va avoir pour le WEGOVY, en année 1, une part de marché de ■ % et de ■ % pour le bras régime-exercice. Ensuite, cette part de marché de ■ % ■ au cours du temps, sous le rationnel qu'il y a d'autres concurrents qui vont arriver dans la prise en charge de l'obésité d'ici un an ou deux, ce qui fait qu'en année 3, les parts de marché pour WEGOVY ne seront plus que ■ %. Cette part de marché en année 1 de ■ % est calculée sur la proportion de patients obèses qui font la démarche d'aller voir un médecin et qui vont ensuite rentrer dans un parcours de soins dédié, ce qui est déjà un peu pris en compte dans les restrictions sur la population cible.

Sur les données cliniques intégrées, elles font l'objet de la même analyse critique que l'analyse de l'efficacité, je ne vais pas revenir sur les réserves, mais on a les trois réserves mineures de l'efficacité et la réserve importante sur la mortalité en cohérence avec l'efficacité également.

Maintenant, on va passer aux résultats. En cumulé sur trois ans, on va avoir ■ patients qui vont être traités par WEGOVY, et la majorité des patients vont rester dans le bras régime-exercice, c'est-à-dire ■ patients.

L'impact budgétaire total s'élève à 600 millions d'euros sur trois ans et ces 600 millions sont liés en grande majorité aux coûts d'acquisition du WEGOVY, qui s'élèvent à ■ d'euros. Ils sont un peu contrebalancés par une diminution des coûts qui sont liés aux complications de l'obésité.

Comme je vous l'ai dit précédemment, nous avons réalisé en interne une analyse en scénario en prenant en compte la population cible de la CT, en prenant 1,8 million de patients en année 1. Lorsqu'on prend cette population cible, on va avoir un impact très important sur les résultats puisqu'on va augmenter l'impact budgétaire de 364 % et il va passer de 600 millions à 2,7 milliards d'euros.

Concernant les analyses de sensibilité, on a très peu d'analyses en scénario qui ont été réalisées par l'industriel malgré des demandes lors de l'échange technique. Sachant qu'on avait demandé des analyses sur la population cible notamment et également sur les parts de marché.

C'est pour cela que nous vous proposons de mettre une réserve importante ayant comme libellé : les analyses de sensibilité en scénario présentées par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude générée par les choix de modélisation de l'AIB, telles que celles relatives aux parts de marché. Dans les analyses en scénario qui ont été réalisées par l'industriel, celle qui a le plus d'impact sur les résultats, ça va être lorsqu'on prend un horizon temporel de cinq ans, ce qui est logique, ce qui va augmenter l'impact budgétaire de 122 %.

Maintenant, on peut passer à la synthèse des réserves. Pour l'analyse de l'efficacité, on va avoir six réserves importantes et sept réserves mineures. Pour l'impact budgétaire, on aura quatre réserves importantes, deux qui sont liées à l'impact budgétaire et deux qui sont en cohérence avec l'analyse d'efficacité. On va également avoir quatre réserves mineures.

Pardon, je crois que j'ai oublié de le dire, mais la population cible qui était estimée par l'industriel est de [REDACTED] patients par an.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. On avait bien entendu le nombre. Jennifer, si tu veux faire ton complément de rapports sur l'impact budgétaire, ensuite on passe la parole à Gaëtan, si cela vous convient.

M^{me} MARGIER.- Ça marche. Déjà je remercie les cheffes de projet et Gaëtan parce qu'on a eu énormément d'échanges sur ce projet. Ce n'est pas un dossier qui est facile parce qu'on sait qu'il y a des enjeux qui sont extrêmement importants et notamment on les voit avec l'analyse d'impact budgétaire où on parle potentiellement en milliards d'euros pour ce traitement.

La question qui se pose au global et pour l'AIB, c'est la question de la population en nombre, mais aussi qui va prendre ce traitement parce qu'on est bien embêté par rapport à d'autres pathologies. Il y a notamment la cohorte CONSTANCES qui nous dit qu'en France, il y a tel pourcentage d'obésité et leurs caractéristiques. Mais on ne peut pas vraiment se comparer à ces patients parce qu'on sait qu'il y a des populations qui sont plus enclines à prendre en charge leur obésité par rapport à d'autres, notamment on sait que les femmes sont surreprésentées par exemple en chirurgie bariatrique par rapport aux hommes. On est bien embêté de projeter finalement l'efficacité et l'AIB sur l'ensemble de la population.

D'autant plus qu'aujourd'hui, il va y avoir un accès ouvert aux médecins généralistes comme ça a été dit, mais ce n'était pas le cas forcément avant. On ne sait pas combien de patients vont prendre ce traitement, qui sont ces patients en termes d'âge. Parce que l'âge va beaucoup jouer aussi sur la projection de l'efficacité.

On voit que sur l'AIB, il y a un gain qui est assez important en termes de réduction des comorbidités. Or aujourd'hui, dans la demande de remboursement, il n'est pas forcément obligé d'avoir une comorbidité pour prendre ce traitement. Il suffit d'avoir un IMC de 35 sans comorbidité pour prendre ce traitement. Potentiellement, les bénéfices escomptés, au moins en termes de dépenses d'économie, vont être bien moindres que ce qui est potentiellement ici projeté dans leur analyse d'impact budgétaire.

Donc potentiellement la population est très sous-estimée avec notamment l'ouverture aux médecins généralistes. Les bénéfices, les gains, les économies potentielles peuvent être surestimées parce que, déjà dans leur façon dont ils ont compté les choses, il y a un risque de surcomptage des économies, mais aussi parce que, potentiellement, la population qui va bénéficier du traitement a moins de comorbidités, puisque ce n'est pas un critère nécessaire, que la population qu'ils ont simulée. On a un impact budgétaire qui pourrait atteindre plusieurs milliards d'euros. En gardant en tête que l'impact budgétaire ne concerne que la part assurance maladie obligatoire, donc 65 %, et qu'il va y avoir 35 % qui va être à la charge des patients et de leur mutuelle. On est vraiment sur des sommes qui sont extrêmement importantes.

C'est ça le point majeur de ce dossier pour moi : le fait qu'on ne sait pas en termes de population et en termes de nombre qui va prendre ce traitement. On ne sait pas quels sont les bénéfices escomptés sur du plus long terme par rapport à ce qui nous a été présenté dans le dossier où on a des données qui sont solides à deux ans, mais ensuite on ne sait pas ce qui va se passer pour ces patients.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup, Jennifer. Gaetan, je vais te laisser la parole avant d'ouvrir à l'ensemble de la commission.

M. DUPORT.- Je vais prendre la suite. Je tiens à remercier les cheffes de projet et bien évidemment Jennifer, parce que comme Jennifer l'a dit, on a eu de nombreux échanges, c'est un gros dossier.

Il est intéressant de rappeler à l'ensemble des experts ici dans quelle situation on se situe. C'est un dossier qui a déjà été évalué par la CEESP il y a quelques années, et qui revient ici parce qu'il y a eu des nouvelles données qui ont été versées au dossier sur des données de cardioprotection. Du coup, il y a eu un nouvel avis de la commission de transparence le 23 octobre dernier.

On fait une CEESP *on line*, c'est très rare. Pourquoi on l'a fait *on line* ? Parce qu'il y a une notion de calendrier à aussi prendre en considération. Le ministre de la Santé a annoncé la sortie d'un

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

plan obésité pour le mois de septembre, qui fait que l'on se retrouve ici aujourd'hui à rendre un avis pour la CEESP.

L'indication est intéressante à regarder parce qu'on est sur une indication beaucoup plus restreinte que l'autorisation de mise sur le marché européenne. Cela veut dire que les médecins aujourd'hui peuvent prescrire le WEGOVY dans une indication qui n'est pas prise en charge par la Sécurité sociale avec des restes à charge qui atteignent ■■■ euros par mois. Ce sont des chiffres qui sont assez similaires dans les autres pays européens.

Si on s'intéresse à ce qui se passe en Europe, il est intéressant aussi de voir le Danemark, je prends le Danemark par essence parce que vous savez que c'est le pays du *manufactureur*. Le Danemark ne rembourse pas et ne remboursera pas le WEGOVY. Cela a été jusqu'à fin 2023 par un système assurantiel privé. Ce n'est plus le cas aujourd'hui. En Allemagne, il n'y a pas de remboursement non plus, puisque c'est un débat en Allemagne, mais les traitements anti-obésité sont considérés comme des traitements de *lifestyle*, il y a eu un rappel de la Cour de la sécurité sociale de Mainz du 25 juin dernier qui le rappelle. C'est un débat un peu différent, mais même un grand marché comme le marché allemand n'a pas de remboursement public pour ce type de médicaments.

On a parlé dans l'impact budgétaire de la question de la population cible avec l'analyse en scénario, je ne vais pas revenir dessus, mais il y a un fort risque de dérapage budgétaire.

Au-delà de ça, il y a la question de l'élargissement aux médecins généralistes qui pose plusieurs questions. On a une nécessité d'avoir des patients qui sont accompagnés par leur médecin de proximité et on n'a pas budgétisé ça, on n'a pas évalué ça dans ce rapport parce qu'il n'y a pas eu d'informations soumises par rapport à ça. L'industriel le justifie en disant que ce n'était pas encore ouvert aux médecins généralistes au moment où ils ont déposé le dossier.

Autre point à noter, c'est que le PRAC de l'EMA a sorti un avis le 6 juin dernier sur la question d'effets indésirables très rares qui apparaissent dans l'utilisation en vie réelle, il s'agit de neuropathie optique ischémique, qui sont aussi des choses à prendre en considération.

Tout ça pour dire que l'élargissement aux médecins généralistes fait qu'on a une population beaucoup plus grande que celle qui a été étudiée ici qui peut arriver, et sur laquelle il faut être, je pense, très vigilant.

Enfin, un dernier point, c'est très intéressant, je remercie Jean-Pierre Thierry de m'avoir donné l'information, je ne l'avais pas vue en amont, c'est sur ce que propose le *NHS England*, sur le cas de MOUNJARO qui est un traitement assez similaire dans l'indication de l'obésité supérieure ou

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

égale à 35 avec au moins une comorbidité, le *NHS England*, en accord avec le NICE, propose un déploiement de ce type de traitement, non pas sur une ouverture rapide et généralisée, mais sur dix ans pour des justifications qui sont très intéressantes.

Bien évidemment, il y a une justification sur la question de l'impact budgétaire, mais il y a aussi une justification qui est sur la question de la formation des professionnels de santé. Le NICE estime que si l'ouverture se fait de façon généralisée aujourd'hui, jusqu'à 18 % des consultations de médecine générale pourraient être monopolisées uniquement à de la prescription de médicaments anti-obésité. Il y a aussi la question de l'absence de formation des professionnels de santé sur le suivi de ce type de traitement. C'est une question qui est vraiment à considérer.

Voilà pour mon avis, je vous remercie. Je remercie les experts qui m'ont écouté, je remercie aussi les services puisque j'ai vu que la DSS et la DGS étaient présentes. La discussion peut être ouverte maintenant.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup Gaëtan. Je vais laisser la parole aux membres de la commission qui souhaiteraient intervenir dans la suite. Il y a plusieurs points à voir. Parmi les réserves qui ont été émises, on voit bien que certaines sont des hésitations entre importante et réserve majeure, surtout si on considère justement l'estimation des utilités et désutilités. Cela nous a été très bien présenté. Ensuite, il faut aussi qu'on voie comment on veut présenter les résultats. L'avis que vous avez proposé met déjà bien en exergue justement ces difficultés d'impact budgétaire et tout cela. Ce sont des points qu'il faut valider ensemble et voir.

Avant qu'on ouvre la discussion, je tiens vraiment à remercier les cheffes de projet qui ont fait ce travail dans un temps assez record, parce qu'on a eu une demande d'express, et pour la clarté de la présentation et du premier avis qu'on va discuter maintenant.

Antoine, je te laisse la parole en premier.

M. BENARD.- Je me suis un peu précipité à lever la main. C'était juste parce que je voulais avoir un éclaircissement qui me semble important. Ce n'est pas très clair pour moi et peut-être pour d'autres membres de la commission. Ce traitement est prévu de façon continue.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui.

M. BENARD.- C'est-à-dire qu'on le prend à vie, jusqu'à quand ? C'est quoi l'objectif ? Une perte de poids de combien ? À partir de combien on peut arrêter le traitement ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je peux peut-être revenir dessus. Effectivement, pour l'instant, les données qu'on a pour le maximum, c'est l'essai STEP-5, et c'est une prise du traitement pendant deux ans. Le choix pour l'instant de l'industriel dans ce dossier sur l'horizon temporel, c'est de maintenir le traitement tout au long de l'horizon temporel, mais il y a tout de même un arrêt de traitement qui a été modélisé, qui est le même observé dans l'essai STEP-1. Les arguments de l'industriel, c'est de dire que comme c'est une pathologie chronique, il n'y a pas de raison de l'arrêter.

C'est vrai que c'est un choix qui n'avait pas été retenu lors du dépôt du dossier auprès du NICE et de l'agence canadienne où ils ont gardé un traitement jusqu'à deux ans. Ils nous ont tout de même proposé une analyse de sensibilité où l'ensemble des patients a arrêté le traitement à deux ans. Pour répondre concrètement et pour rejoindre un peu la conclusion de Jennifer, pour l'instant, on ne sait pas trop ce qui va se passer sur du long terme pour la prise de ce traitement chez les patients.

Par contre, normalement, un des points que je peux tout de même apporter, c'est que s'il n'y a pas une perte de poids supérieure ou égale à 5 % au bout de 6 à 12 mois, dans ce cas, on considère que le traitement ne marche pas, et on pourrait envisager un arrêt de traitement.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sachant aussi, pour compléter, que si les patients arrêtent le traitement, on a un risque d'effet rebond, c'est-à-dire que les patients vont reprendre tout leur poids, voire plus. Effectivement, le traitement est censé être pris en continu.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On voit également, comme l'avait souligné Jennifer, qu'on a une diminution de l'effet du traitement dès la deuxième année. C'est-à-dire qu'il y a encore une perte de poids, mais qui est moins importante dès la deuxième année par rapport à la première année.

M. BENARD.- OK. Ma deuxième question est aussi en lien avec cela. Dans la modélisation, les problèmes d'observance ont-ils été pris en compte ? Parce qu'on peut imaginer aussi que des patients qui n'ont pas atteint leur objectif de réduction de poids peuvent arrêter le traitement. L'observance n'a pas été prise en compte ?

M^{me} CHEVREUL.- Non, pour des raisons de reste à charge.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a une analyse en scénario sur les patients qui avaient une perte de poids inférieure à 5 %, pour qui le médicament n'était pas assez efficace.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le point sur l'observance, on l'a soulevé dans l'analyse critique. Ça n'avait pas été pris en compte.

M. BENARD.- Ça renforce aussi l'incertitude de l'impact budgétaire du traitement.

M^{me} MARGIER.- Juste pour rappel, dans les essais, ■ % arrêtent le traitement.

M^{me} CHEVREUL.- Alors qu'ils n'ont aucune contrainte financière.

M. BENARD.- Oui, dans un essai clinique.

M^{me} CHEVREUL.- Je sais, mais c'est pour cette raison que c'est important.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'était le cas aussi pour l'accès précoce.

M^{me} CHEVREUL.- OK. Merci. Antoine, si tu as terminé à ce stade, je vais passer la parole à Jean-Christophe.

M. MERCIER.- Oui, je crois qu'Antoine Benard a soulevé un grand point. C'est finalement l'effet en fonction du temps. Il vient d'être publié un remarquable article dans le *New England*, du 10 juillet, qui montre que le risque de *cardiovascular disease*, de mortalité par cause cardiovasculaire, est lié à cinq facteurs qui sont : l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'obésité, le diabète et le tabac. En fin de compte, on voit que dans ces essais monothématiques, les autres considérations n'ont pas été prises en charge. La chose qui est très intéressante dans ce papier, c'est que la modification de l'hypertension entre l'âge de 55 et 60 ans joue un rôle non négligeable. Le fait d'arrêter de fumer entre 55 et 60 ans va jouer un rôle non négligeable. En d'autres termes, il y a un impact temporel de ces facteurs de risque sur la mortalité globale.

Quel est le but de ce genre de modificateurs de GLP-1 et d'autres encore ? C'est l'impact sur la mortalité. La mortalité précoce permettrait hélas une réduction de la productivité en faveur de la société. Quelque part, cette équation est infiniment plus subtile et plus complexe que celle que l'on nous a présentée.

Ce qui me frappe aussi, c'est la décision déraisonnable d'élargir à tous les médecins généralistes ce type de traitement, lorsque d'autres pays, peut-être plus sages que nous, ont mis des barrières et des restrictions parce que l'on voit que les coûts de santé peuvent exploser si l'on a des prescriptions absolument déraisonnables.

Ce sont les deux choses qui m'ont frappé.

Dernier point. Le tirzepatide, MOUNJARO est un médicament qui semble plus efficace en termes de réduction du poids et de la taille, mais il y a un effet tout à fait considérable entre les hommes et les femmes, au point qu'on a un effet sur la masse grasseuse, mais y a-t-il d'autres effets sur la masse osseuse ? Le critère poids et périmètre ombilical, c'est-à-dire la ceinture, ne sont pas suffisants pour explorer la subtilité et la complexité des modifications à long terme de ce genre de traitement.

Dernier point. Dans *Nature* de cette semaine, les Chinois sont en train à toute vitesse de faire un certain nombre de médicaments équivalents qui, par conséquent, devraient diminuer le prix des médicaments actuellement évalués.

On a toute une série de contraintes contradictoires qui risquent de diminuer le prix du médicament. Il me semble absolument déraisonnable de prescrire ce genre de traitement à l'ensemble de la population qui est malheureusement frappée d'obésité, sinon les coûts vont exploser.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup, Jean-Christophe, de cette mise à jour de la littérature. On l'apprécie à chaque fois. Hassan, je te passe la parole.

M. SERRIER.- J'ai plusieurs remarques et questions. Je vais essayer d'être bref. La première, lors de la présentation, à plusieurs reprises, les cheffes de projet ont dit que cela avait été demandé à l'échange technique, mais que ça n'avait pas été fait. Pouvez-vous nous dire, globalement, ce qui a été mis en avant ? Un problème de *timing*, des justifications ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Généralement, ils ne nous ont juste pas répondu. Dans l'AIB, on leur avait demandé pour les parts de marché. Ils ont justifié les parts de marché, mais derrière, on leur avait aussi dit de faire des analyses en scénario avec d'autres dynamiques. Cette partie, ils n'ont juste pas répondu, mais sans donner d'explication, notamment pour l'AIB.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais mettre un peu de nuances. Lors de l'échange technique, on avait posé énormément de questions sur ce projet. On s'attendait aussi à ce que l'industriel n'ait pas forcément le temps de répondre à toutes les questions. Après, comment il a fait pour prioriser la réponse aux questions ? On n'a pas d'éléments.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Après, les analyses en scénario ne nécessitaient vraiment pas beaucoup de temps.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La population cible était déjà modélisée dans le modèle proposé par l'industriel, et on n'a pas compris pourquoi ils ne l'avaient pas fait.

M. SERRIER.- C'était surprenant d'entendre à plusieurs reprises sur des points qui n'avaient pas l'air forcément compliqués et qu'ils n'avaient pas répondu. C'est pour que tout le monde soit au clair.

J'ai une remarque. Je suis d'accord que l'utilité, il y a beaucoup de points qui ne vont pas. On a mis des réserves majeures pour moins que ça, pour dire les choses clairement. Finalement, il y a aussi un gros impact de l'utilité sur les résultats parce qu'on voit une grosse différence en termes de ratio par année de vie gagnée ou par QALY. A-t-on plus de raisons de croire dans le ratio par année de vie gagnée ? Je vois Jennifer qui fait non. Je sais qu'il y a des impacts sur la mortalité, j'ai vu dans les réserves et autres. J'ai ma réponse, je ne vais pas aller plus loin. C'était pour voir si on ne pouvait pas contourner la chose.

M^{me} MARGIER.- Le double compte est vrai pour les deux. C'est-à-dire que quand on a expurgé l'IMC de toutes les comorbidités et qu'on met tout de même une comorbidité associée à l'IMC alors qu'on n'a pas vraiment d'infos sur ça, il y a un risque de double compte. La problématique, c'est que quand on enlève les désutilités et la perte d'années de vie liées à l'IMC, on sous-estime par rapport à la population réelle. Mais quand on les met, on pense qu'on surestime par rapport à ce qui se passerait en vie réelle par rapport aux incidences dans la population.

M. SERRIER.- Très clair. Merci Jennifer. Ce qui me fait dire que ça va être dur de tirer quelque chose des ratios, mais peut-être plus de l'analyse d'impact et notamment celle qui a été faite par le service.

Justement, sur ce point, peut-être un élément. Je ne sais pas si vous avez tous vu, mais on est dans un contexte où il y a un gros risque de dérive budgétaire pour les raisons qu'on a évoquées jusque-là. Parce qu'on ne sait pas pendant combien de temps ça va être donné, parce que ce qui va être prescrit par les médecins généralistes et autres. Il faut être franchement conscient de ça.

Se rajoute à ça la communication. Je ne sais pas si vous avez vu, je trouve ça personnellement très limite. Ça rentre dans les clous, mais des publicités, j'appelle ça comme ça, de la communication qui dit : si vous voulez être suivi pour obésité, etc., allez sur ce lien, NOVO NORDISK. Je suis désolé de le dire franchement, mais ça contourne juste la réglementation parce que quand on voit aujourd'hui qui est disponible sur le marché pour faire ça et le timing, c'est

clairement de la publicité cachée. On peut imaginer que ça peut aussi avoir un impact sur cette potentielle dérive de dépenses. Parenthèse fermée.

Dernier point, le fait que ce soit remboursé à 65 %. Peut-on revenir deux secondes sur le coût du traitement mensuel ? Avez-vous un ordre d'idée du coût du traitement mensuel ? Autrement dit, du reste à charge des 65 %. Une question qui n'est pas anodine, vous verrez mieux, je pense. A-t-il été démontré un lien entre IMC et CSP, catégories socioprofessionnelles ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour la deuxième question, oui. Ils nous présentent en contexte un petit diagramme. Effectivement, en fonction de la catégorie socioprofessionnelle, on n'a pas la même population atteinte d'obésité selon la catégorie sociale entre 2000 et 2020. On voit effectivement qu'en 2020, il y a plus de personnes atteintes d'obésité chez les ouvriers et les employés que chez les cadres supérieurs.

Pour la première question, je n'ai pas eu le temps d'aller chercher dans le rapport.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le coût de traitement annuel, on est à ■■■ euros par an par patient.

M. SERRIER.- C'est ce que j'avais à peu près en tête. On est à ■■■ euros par mois à peu près. En gros, il y a un reste à charge de ■■■ euros pour le patient. Vous me voyez venir.

M^{me} CHEVREUL.- Pour ceux qui n'ont pas de complémentaires.

M. SERRIER.- Oui, pour ceux qui n'ont pas de complémentaires ou pour une complémentaire qui ne prendrait pas en charge ces ■■■ euros. J'avoue que je ne sais pas comment les complémentaires ont prévu de prendre en charge ce traitement, mais c'est à avoir en tête tout de même.

M^{me} CHEVREUL.- Les complémentaires prennent en charge les traitements en fonction du taux de remboursement. Les différences entre les contrats, le plus souvent, c'est sur les médicaments, ceux qui ne sont pas pris en charge du tout.

M. SERRIER.- Ce type de médicaments est-il pris en charge par les complémentaires ? C'est ma question.

M. DOURGNON.- Oui, mais cela aura un impact sur les primes des complémentaires, c'est évident.

M^{me} CHEVREUL.- C'est ça, un impact secondaire.

M. DUPORT.- On parle bien ici dans l'indication IMC supérieur ou égal à 35 et pas de l'ensemble de l'AMM. Sur le reste de l'AMM, il n'y a pas de prise en charge.

M^{me} CHEVREUL.- Globalement, la prise en charge par les complémentaires est complémentaire au taux qui est proposé pour ceux qui sont remboursés par la Sécurité sociale. Il n'y a pas de différence spécifique de contrat là-dessus, parce qu'effectivement, ils ont des types de contrats qui s'engagent à couvrir le reste à charge après assurance maladie obligatoire, selon les taux de remboursement, mais pas pour ceux qui sont en dessous de 35 d'IMC, si je me souviens bien, Paul. Par contre, quand ça n'est pas du tout couvert, alors là, ça va dépendre de votre contrat.

Effectivement, si on est dans les indications qui ne sont pas couvertes par le taux de remboursement et donc par ce qui a été proposé par la CT pour le remboursement, tout est à la charge du patient en intégralité, sauf si votre complémentaire s'est engagé dans un contrat spécifique dessus.

M. SERRIER.- C'est tout pour moi. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Jean-Pierre.

M. THIERRY.- Bonjour justement, si on se réfère à l'international, il faut bien distinguer le marché remboursé du marché non remboursé. Là, on discute du marché remboursé, a priori, si on reste dans le champ de la CT, la primo-prescription restera réservée aux spécialistes, que ce soit dans les CSO, endocrinologue, etc. Ce qui est assez important parce que l'accompagnement hygiénodététique est essentiel, y compris sous traitement sémaglutide. Puisque vous ne l'avez pas dit, mais il y a 30 à 40 % de perte musculaire si on ne fait pas attention. À la fois l'ajustement alimentaire et l'exercice physique notamment résistant, c'est vraiment très important.

De plus dans l'effet yoyo, s'il y a un effet yoyo, les gens vont reprendre du poids en ayant perdu de la masse musculaire. Il y a un facteur de risque qui est éventuellement à prendre en compte à ce niveau. C'est bien une confirmation.

Quand on parle de l'extension médecin généraliste, on ne parle pas du champ remboursé qui correspond à celui de la CT avec la primoprescription par des spécialistes. Or, par rapport à l'international, c'est le marché le plus important et la propension à payer de la population, y compris en absence de remboursement, ne doit pas être sous-estimée.

En Angleterre, c'est 200 000 personnes qui seront prises en charge de façon remboursée avec une primoprescription, et un accompagnement spécialisé, mais ils sont déjà 500 000 hors remboursement à prendre du MOUNJARO, puisque l'Angleterre sera plutôt du MOUNJARO.

C'est vraiment deux marchés différents, et on ne peut pas raisonner sur l'un comme on raisonne sur l'autre. Pour l'instant, l'ensemble des travaux de la CEESP a porté sur le marché remboursé avec une population estimée à 2 millions, ce qui interroge, puisque même l'industriel ne s'intéresse visiblement pas trop à ce marché, puisqu'il est restreint [REDACTED]. On imagine que le marché non remboursé est beaucoup plus attractif. Pour parler de la population cible du marché non remboursé, il est de 10 millions en France.

M^{me} CHEVREUL.- Les cheffes de projet ont-elles des remarques ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y a un point sur lequel on va inverser les rôles, c'est moi qui vais poser une question. Comme c'est prévu par l'ANSM, nous n'avons pas vu que la primo-inscription était limitée aux spécialistes, mais que l'ouverture de la prescription des analogues GLP-1 dans l'AMM était ouverte à l'ensemble des prescripteurs.

M. THIERRY.- C'est bien ça.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On est d'accord.

M. THIERRY.- Oui, mais c'est le marché non remboursé qui est attractif. C'est 50 % d'un marché de 40 milliards aux États-Unis et c'est 90 % du marché anglais aujourd'hui non remboursé. Après, il y a l'interrogation à mon avis la plus intéressante de la CEESP, c'est la discussion sur la population cible en France de la CT et le fait que l'industriel s'est limité à [REDACTED]

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ça me va, on a les mêmes informations.

M. THIERRY.- Sachant aussi que dans d'autres pays, la primoprescription passe largement par la téléconsultation.

M. BENARD.- Jean-Pierre, si je te comprends bien, cela veut dire que la sous-estimation de la population rejointe dans l'analyse d'impact budgétaire n'est pas si importante que cela. C'est-à-dire que le marché remboursé ne devrait pas être aux alentours de 1,5 ou 2 millions. On n'arrivera pas à ça.

M. THIERRY.- Si on considère que c'est un médicament efficace dans l'indication, même si je suis tout à fait d'accord, on n'a pas assez de recul. On a une population cible qui a été estimée à 2 millions. Aujourd'hui, on est sur des scénarios à [REDACTED]. Là, on s'interroge dans les deux sens.

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

On voit bien que l'impact budgétaire à la charge de la collectivité est minimisé, y compris par l'industriel qui table sur le marché ouvert libre, parce que c'est celui qui se développe dans le monde et qui est nettement supérieur au marché remboursé. On peut faire cette hypothèse, y compris pour la France, sauf une régulation différente.

La question, c'est comment on répond aux besoins. Gaëtan en a parlé. Je pense que les Anglais sont partis de la capacité à traiter la file active de l'indication dans le schéma spécialisé qui doit obligatoirement s'accompagner aussi d'un suivi hygiénodietétique et d'exercices physiques adaptés. On a une capacité à traiter qui est faible dans le champ remboursé, même si l'indication va au-delà des [REDACTED] estimés. Pour moi, c'est une interrogation de santé publique dans la population cible si la molécule est efficace sur le long terme.

M^{me} CHEVREUL.- La cheffe de projet peut-elle bien remettre la diapositive que tu avais mise au début de l'impact budgétaire sur les populations pour que ce soit plus parlant pour suivre ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je viens de vérifier, juste pour qu'on soit tous avec les mêmes informations, l'estimation d'entre 1 et 2 millions, il y a eu un filtre sur l'IMC à plus ou égal à 35 déjà.

M^{me} CHEVREUL.- J'aimerais bien qu'on revienne par rapport à ce qui vient d'être dit pour être sûr que j'ai bien compris. On est tout de même dans une situation où l'avis de la CT, c'est 1,5 à 2,1 millions de patients, comprenant ceux qui vont être dans le champ de la sphère remboursée et ceux qui vont être dans le champ de la sphère non remboursée. C'est ça ?

M. THIERRY.- Non-rembourser, c'est l'AMM, ils démarrent à 27 d'IMC s'il est accompagné d'hypertension, de prédiabète, d'un peu de cholestérol, c'est là où l'on arrive où on arrive à une population cible de...

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le 1 à 2 millions, c'est remboursé. C'est vraiment la population cible de la commission de la transparence.

M^{me} CHEVREUL.- C'était juste pour qu'on revienne à ce qui avait été discuté. Aujourd'hui, ils ont considéré les [REDACTED] patients, mais après avis de la CT, cette population qui serait dans la sphère des indications qui sont remboursées est plutôt située entre 1 et 2 millions et quelques. Il me semble que c'est important qu'on retienne ça de la discussion qui vient d'avoir lieu pour repositionner l'impact budgétaire. Comme tu le dis, Jean-Pierre, on est bien au-delà certainement de cette utilisation dans le cadre de l'AMM européenne.

Aujourd'hui, ce qui est considéré pour la mise au remboursement et donc pour l'évaluation, c'est ce qui est décrit ici, qui suit l'avis de la CEESP, plutôt une population entre 1 et 2,1 millions de personnes. C'est là-dessus certainement qu'il faut qu'on porte notre avis sur l'imprécision de l'impact budgétaire et sa remise en question. Est-on d'accord dans la suite de nos discussions ? Sachant qu'effectivement, comme tu le précises, il y aura des effets bien plus importants sur la population et, comme l'a dit Paul, certainement aussi sur les primes de ceux qui vont vouloir intégrer le remboursement du WEGOVY dans les autres indications, même si ça ne nous regarde pas.

Il y aura des impacts certainement beaucoup plus importants sur la population parce qu'on voit que ceux qui prennent aujourd'hui ce genre de médicaments dans le cadre non remboursé arrêtent souvent aussi pour des raisons financières. Il y a une prise qui n'est pas seulement de l'observance : à la fin, ça coûte trop cher, donc j'arrête même si ça a marché, et je recommencerai peut-être plus tard avec les potentiels effets rebonds. Mais ce n'est pas dans notre considération aujourd'hui. Je ne sais pas si vous avez une prolongation à faire.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je peux me permettre, dans la conclusion, suite aux discussions, notamment avec Gaëtan, on a bien rappelé le périmètre de la conclusion de la commission.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, j'ai vu, mais c'était juste pour qu'on soit tous au clair dessus après cette discussion. Je t'en remercie beaucoup. Clémence.

M^{me} THEBAUT.- Il me semble que c'est important. Il y a deux risques qui seraient de se laisser impressionner par les enjeux financiers et d'autre part par des dimensions normatives. J'entends le point des Allemands sur la dimension *lifestyle* qui exclurait finalement ce produit d'une légitimité de remboursement. Se laisser impressionner par ces deux dimensions, nous amènerait à ne pas utiliser l'outil qui est le RDCR dans toute la potentialité d'aide à la décision publique. Il y a tout de même beaucoup de choses qu'on peut faire avec le RDCR pour continuer de raisonner avec notre outil, un RDCR qui évidemment tiendrait compte des hypothèses conservatrices, comme ce que normalement n'importe quelle démarche scientifique nous impose de faire.

C'est-à-dire que là, si j'ai bien compris et j'arrive dans le dossier, d'abord, on a le fait qu'il y a un surrisque de mortalité qui peut être supprimé dans l'analyse de référence pour avoir une approche encore une fois plus conservatrice et qui déjà amène à une augmentation, si j'ai bien

noté, de presque 50 % du RDCR. Pourquoi ne pas avoir intégré ce choix de ne pas tenir compte de ce surrisque dans l'analyse de référence ?

Deuxièmement, quelle justification ne pas avoir mis l'EQ-5D dans l'essai clinique, étant donné que toutes les agences le demandent et que les enjeux d'efficience étaient majeurs pour les pays, européens, qui recommandent l'EQ-5D ? Cela me semble un deuxième point vraiment très problématique dans les choix de l'industriel, qui fait que, on n'a pas les utilités françaises. Et vous avez évoqué le fait que ça conduisait à une surestimation.

Troisième point sur cet effet rebond qui me semble absolument central : pourquoi les industriels n'ont-ils pas intégré l'effet rebond pour tous les patients qui vont arrêter le WEGOVY ? On sait bien qu'on ne va pas tous prendre du WEGOVY pour ceux qui sont dans l'indication. Les gens ne vont pas le prendre pendant 40 ans de leur vie, puisqu'on sait très bien que d'après ce que vous avez dit, si on arrête le WEGOVY, on reprend. Forcément, il y a un pourcentage d'arrêts qui est même documenté. Cet effet rebond a des effets de santé publique très importants, puisque les personnes se retrouvent avec un IMC à nouveau plus élevé. Je ne comprends pas pourquoi ils ne l'ont pas intégré dans la modélisation.

Si on prend tous ces éléments, on se retrouverait bien avec un RDCR qui approximerait les 200 000, voire plus, ce qui pose un vrai problème en termes d'acceptabilité de cette dépense, puisque la population étant importante, accepter un RDCR plus élevé que ce qu'on accepte habituellement est partiellement problématique.

Je vous laisse réagir, mais je pense que c'est vraiment super important de revenir au RDCR. Dans l'absolu, tel quel, je me dirais presque « Réserve majeure et revenez avec un modèle que vous pouvez paramétrer de sorte qu'il soit conservateur et de sorte qu'on ait un RDCR plus raisonnable ». Compte tenu des enjeux d'impact budgétaire, cela me semble souhaitable.

Idem pour l'AIB, c'est exactement le même raisonnement quand je vous écoute. Revenez avec un AIB qui est plus raisonnable, c'est-à-dire plus adéquat par rapport aux données institutionnelles et aux règles de calcul.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Clémence.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je peux juste apporter une précision sur ce que vient de dire Clémence ? Pour l'effet rebond, les patients qui arrêtent le traitement, ils rejoignent le bras régime-exercice au bout de trois ans. Ils ont tout de même modélisé un effet rebond. Ces trois

ans ne sont pas suffisamment justifiés, on l'a bien souligné. Par contre, il y a tout de même cet effet rebond qui est pris en compte pour les patients qui ont arrêté.

M^{me} THEBAUT.- Combien de gens arrêtent dans le modèle ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- 16 % par an.

M^{me} THEBAUT.- 16 % par an. Ça vous semble crédible ce 16 % ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ce sont les données de l'essai STEP-1. Ils ont également fourni une analyse de sensibilité où l'ensemble des patients arrêtent le traitement à deux ans.

M^{me} LOUBIERE.- Excusez-moi, mais je ne suis pas sûre que le fait de revenir dans le bras régime soit un effet rebond. L'effet rebond, c'est qu'il y a une reprise de poids. Là, c'est juste qu'il y a un arrêt de l'effet traitement, mais il n'y a pas une réaugmentation du poids, ça n'est pas l'effet de traitement.

M^{me} MARGIER.- Si, ils l'ont pris en compte, il y a l'équation. Ils ont pris en compte l'effet rebond. Après, ils n'ont pas pris en compte ce que disait tout à l'heure Jean-Pierre sur l'histoire des masses musculaires, par exemple. Sur les 200 pages du dossier, ils n'en parlent jamais, sur le fait que ce qu'on voit dans les régimes, c'est que parfois, on prend plus que ce qu'on avait perdu au départ, potentiellement, il y a 25 %... Là, sur l'effet rebond, ils se limitent au poids de départ. Ils avaient perdu 10 kilos, ils en reprennent 10. Mais vu qu'il n'y a pas de suivi, de toute façon, on ne sait pas ce qu'il se passe. Généralement, en réalité, on en perd 10, on en prend 15, mais ça n'y est pas.

M^{me} THEBAUT.- Oui, c'est de ça (*inaudible 1.43.40*) comme effet.

M^{me} MARGIER.- Il n'y a rien dans leur étude qui nous montre ça. C'est ça le truc. De toute façon, on s'arrête à deux ans et eux font l'hypothèse qu'ils reprennent leur poids, pas plus, sur trois ans. En trois ans, ils ont repris leur poids initial pour tous ceux qui arrêtent le traitement. Mais même les autres, puisque de toute façon, le traitement s'arrête à deux ans pour tout le monde. Pour ça, c'est conservateur.

Ce qui est plus dommageable, c'est le fait qu'effectivement, comme d'habitude, ils n'ont pas l'EQ-5D sur leur population, c'est le cas quasiment tout le temps, et qu'il y a ce double comptage. Il y a à la fois une partie conservatrice sur justement la perte d'efficacité sur le poids et sur les paramètres biologiques, puisque tout le monde s'arrête à deux ans, mais il y a cet aspect plutôt très favorable sur : je compte deux fois, la qualité de vie qui s'améliore, je compte deux fois, la survie qui s'améliore.

M^{me} THEBAUT.- Mais ça, on peut le supprimer. Il y a des analyses de sensibilité là-dessus.

M^{me} MARGIER.- Oui, qui augmentent le ratio de 50 % à peu près.

M^{me} THEBAUT.- C'est juste qu'à chaque fois, ils le font après.

M^{me} MARGIER.- Ce n'est pas qu'on est frileux, c'est qu'on a toujours cette question qu'on se pose : si on met une réserve majeure, on ne peut pas donner autant d'informations que ce qu'on voudrait, et que finalement, il y a tout de même un ratio qui existe qu'on sait qui, potentiellement, pourrait atteindre les 200 000 euros. On est sur ce choix de se dire que le ratio n'est sûrement pas représentatif de ce qui va se passer, une partie est conservatrice, l'autre l'est beaucoup moins. Le vrai, on ne sait pas dans quelle fourchette.

M^{me} THEBAUT.- Mais si on avait mis tous les curseurs sur le conservateur ?

M^{me} MARGIER.- Il aurait été très élevé.

M^{me} THEBAUT.- C'est ça qu'on aurait voulu avoir. Si on avait mis le curseur, par exemple, sur tout ce que tu évoques sur les désutilités, sur les doubles comptes, etc., conservateur.

M^{me} MARGIER.- Là, ça aurait été 200 000 ou plus.

M^{me} THEBAUT.- Et on devrait conclure en disant : on est à ça. C'est juste du calcul. C'est juste un choix des paramètres. Il n'y a pas de travail supplémentaire à faire.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sur la mortalité, juste pour compléter, il faut savoir que l'agence canadienne avait refait tourner le modèle en enlevant justement la mortalité liée à l'IMC et n'avait gardé qu'une mortalité. On a aussi insisté dans la conclusion, on a redit le RDCR en prenant en compte que la surmortalité liée aux complications, et en enlevant celle-là liée à l'IMC. On l'a bien remis dans la conclusion, il me semble.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, vous l'avez remis et on l'a vu. Je remercie Jennifer et Clémence d'avoir introduit le débat. Effectivement, se dit-on qu'il y a une incertitude globale majeure et on la qualifie ainsi et dans ce cas aucune information ne va circuler ? Ou on se dit qu'il y a des réserves importantes qui sont multiples, qui nous permettent tout de même d'avoir une estimation, de pouvoir donner des informations. Y compris si on a été totalement conservateur sur cette valeur qui serait maximale et en discuter aujourd'hui justement à cause de la qualité du modèle des choix qui ont été faits, les réserves seraient maximales et discutables. On veut tout de même la signifier aux décideurs publics, parce que c'est une bonne façon aussi de pouvoir communiquer

des informations. On a un vrai questionnement sur cette incertitude globale majeure ou plus rien n'est communiqué.

Là on se dit qu'on n'est peut-être pas dans cette condition, et ce n'est pas le choix qui a été fait dans l'avis, mais il faut qu'on puisse le discuter. Je vous remercie de l'avoir introduit. Si vous êtes d'accord, je vais donner la parole à Anne-Gaëlle et à Paul. Je ne sais pas si d'autres personnes veulent prendre la parole derrière. Après on peut aborder ce sujet si vous le voulez.

Anne-Gaëlle.

M^{me} LE CORROLLER.- Oui, je vais aller assez vite. Je rejoins tout à fait ce qu'ont dit Clémence et Jennifer. Je suis très gênée par les données disponibles qui sont des données à court terme et on sait que le rebond ou la rechute ou l'effet yoyo est un problème absolument majeur dans la prise en charge de l'obésité. Et s'il est nécessaire de prendre du WEGOVY à vie en plus, a-t-on la moindre idée des effets retardés qui pourraient être engendrés ? On ne sait pas grand-chose.

Au niveau du ratio coût-efficacité sur une modélisation à vie, ce serait peut-être explosif. C'est un vrai problème et je rejoins tout à fait Clémence et Jennifer sur la nécessité d'avoir une idée du ratio avec les hypothèses les plus conservatrices possibles.

Enfin, effectivement, la réserve de l'impact budgétaire sur la population cible est un problème très important, faut-il le dire. Important ou majeur, c'est à nous tous d'en discuter ensemble.

J'ai beaucoup aimé dans la conclusion qui était présentée dans l'avis la demande d'apporter des données en vie réelle que je trouve extrêmement intéressante, voire absolument nécessaire dans ce dossier où on est vraiment sur des très gros paquets d'incertitude absolument de toutes parts.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup, Anne-Gaëlle. Paul.

M. DOURGNON.- J'avais une question pour Gaëtan. Je voulais revenir sur un point qu'il a souligné et qui m'a fait un peu bondir. Ai-je bien compris que l'étude NICE indique que les prescriptions liées à ces nouveaux traitements chez les médecins représenteraient 20 % des prescriptions de médecins généralistes, 20 % des séances ? Ai-je bien compris cela ? Parce que si c'est le cas, cela veut dire qu'il y a une externalité potentielle sur les autres patients en termes d'impact sur les durées d'attente, le renoncement en soins, l'accès aux soins, tout cela, c'est énorme. Sans même parler de l'accès aux spécialistes concernés. Il y a des effets d'externalité dingue, il me semble

Question associée, il me semble que cela fait partie des problématiques sur lesquelles on est censé se positionner, nous la CEESP ? Au-delà de ce que tu disais, Clémence.

CEESP

Du mardi 15 juillet 2025

Validation - Avis économique – WEGOVY indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : ? ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ? ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. (NOVO NORDISK) – ECO-EFFI 881

M. DUPORT.- Sur l'avis du NICE, ils parlent de 18 % d'embolisation des consultations de médecins généralistes, c'est pour faire de la prescription sur MOUNJARO. Mais ils considèrent au plus large sur la question du suivi de l'obésité s'il y a une prescription qui se fait sur un élargissement sans qu'il soit précisé quel type d'élargissement, sur quelle indication. Ils suivent l'indication d'IMC à partir de 30, même si dans le cadre de MOUNJARO, c'est un IMC à partir de 35 pour les Britanniques. Tout cela pour dire qu'ils estiment que l'impact organisationnel est tellement majeur qu'on ne peut pas le déployer comme ça pour tout le monde. On parle de MOUNJARO, mais l'indication étant tellement similaire, on est sur une situation extrêmement proche.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Gaëtan. Antoine.

M. BENARD.- Je voulais juste revenir sur l'analyse d'impact budgétaire. Je ne suis pas très inquiet par ces informations, parce qu'il y a une relation quasiment linéaire entre la taille de la population cible et l'impact budgétaire. Il me semble que le CEPS sait bien manipuler ces données, quitte à mettre des restrictions si les prescriptions atteignent une limite que le CEPS pourra fixer. Sur l'analyse d'impact budgétaire, ce ne sera pas très difficile d'expliquer à la fois nos doutes et la façon de le prendre en compte.

Sur l'analyse d'efficience, il faut réussir à avoir une estimation qui soit conservatrice. Cela demande sans doute encore un peu de travail. Je ne pense pas qu'on ait le temps de le faire en séance pour pouvoir transmettre un résultat qui soit plus réaliste. On a l'impression que les choix de l'industriel dans la modélisation vont à chaque fois dans une volonté d'avoir un RDCR qui ne soit pas trop élevé dans les choix de modélisation qui ont été faits.

M^{me} CHEVREUL.- Je suis absolument d'accord avec toi, Antoine. Si on considère que les analyses en scénario qui ont été faites, dont celle qui est tout de même assez majeure, c'est-à-dire qu'est-ce qui influence le plus le RDCR aujourd'hui, c'est effectivement ce double compte qui est fait entre l'IMC et les comorbidités. Dans l'analyse de sensibilité qui est faite, c'était 62 ou 52 %, je ne me souviens plus, mais on voyait l'augmentation. Cela nous suffit-il en disant : c'est au moins ça, et si on doit être plus conservateur, on peut estimer que ce sera supérieur à ça ? Cela nous suffit ? Parce que si cela ne nous suffit pas et que l'on veut refaire ce scénario le plus conservateur possible et ce calcul, alors il faut que la CEESP se réunisse pour voter l'avis. Nous sommes le 15 juillet, et cela ne me pose pas de souci de faire cela un mardi matin. Je ne sais pas quelles sont les vacances des cheffes de projet. Mais cela en vaut-il le coup par rapport à ce que l'on pourra dire actuellement sur ce scénario ? Est-ce 62 ou 52 % ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- 52 %.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous laisse l'appréciation. Vous l'avez mis dans l'avis et c'est peut-être une façon de reformuler l'avis où l'on dit que ce qui nous semble crédible, c'est au moins ça en étant plus conservateur, et on voit si cela convient à tous. Sinon, il faut qu'on se réunisse à nouveau pour voter l'avis parce que là, on ne pourra pas le faire en bureau dans ces conditions. En tout cas, je ne le souhaite pas. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Je rejoins tout de même la remarque que Hassan a faite tout à l'heure en disant que sur l'ensemble des réserves qui sont mises, on est tout de même sur ce dossier en train de jouer sur : on voudrait que les résultats et toutes nos réserves soient mis à la connaissance des instances, mais dans l'ensemble, on aurait déjà, depuis longtemps, mis des réserves majeures et on aurait invalidé que ce soit le ratio ou que ce soit l'analyse d'impact budgétaire. On a un recul de deux ans par rapport à l'évaluation de 2022 où, justement, on s'était mis dans cette situation. On avait invalidé le RDCR et on avait invalidé l'analyse d'impact budgétaire. A-t-on pu avoir un retour du CEPS sur comment ils ont pris en compte, justement, le fait qu'on avait invalidé à l'époque, en 2022, ce traitement et quelles avaient été les conséquences pour l'industriel en termes de négociation de prix ? Je ne sais pas si c'est une information qu'on peut avoir.

M. THIERRY.- Il n'a pas voulu négocier le prix à l'époque. Ils n'ont pas pu négocier.

M^{me} MARGIER.- Ils n'avaient pas été remboursés de toute façon puisqu'il avait eu l'ASMR insuffisante.

Par contre pour l'analyse d'impact budgétaire, juste un point. Pour moi, dans ce cas, elle ne doit pas être invalidée. Je ne sais pas si tu te rappelles, Sandrine, ça date, on l'avait invalidée parce qu'il y avait eu, ils s'en sont rendu compte depuis, une surestimation des gonarthroses qui arrivaient. Grosso modo, c'est comme si les patients avaient quatre genoux chacun et qu'ils avaient tous eu des gonarthroses. Or, sur une analyse d'impact budgétaire à trois ans, ce n'est juste pas possible. Ils s'en étaient rendu compte et ils ont corrigé ça. Il reste une surestimation des bénéfices sur l'apnée du sommeil, mais pour moi, ça n'a pas lieu de faire une invalidation.

M^{me} LOUBIERE.- Oui, mais sur la population ?

M^{me} MARGIER.- Sur la population, on peut facilement borner en disant qu'ils ont sous-estimé et le calcul a été refait. Ce n'est donc pas problématique. C'est juste qu'ils ont sous-estimé la population. On a refait le calcul, il est dans le rapport. Mais ce n'est pas quelque chose de fond. Comme disait Antoine, c'est linéaire quasiment. C'est le traitement qui porte quasiment tout. On

augmente la population et on a une idée de ce qui va se passer. Ce n'est pas problématique par rapport au premier dossier.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Antoine, avant de te repasser la parole, il est aussi bon de se rappeler que les conditions d'utilisation d'évaluation d'efficience en 2022 ne sont pas forcément les mêmes qu'en 2025. Là, ça n'avait pas été le cas.

Le deuxième point, c'est qu'il faut tout de même qu'on se rappelle qu'on n'est pas tout à fait dans les mêmes conditions. Même si l'effort, on n'est pas totalement satisfaisant parce qu'il reste des choses qu'on a demandées qui n'ont pas été faites, il y a une amélioration du dossier entre les deux.

Antoine.

M. BENARD.- Ce qu'on pourrait faire comme exercice là ensemble, on l'a déjà fait pour certaines, ce serait de reprendre les réserves importantes de l'analyse d'efficience et pour chacune d'entre elles, voir dans quel est l'effet sur l'estimation du RDCR : cette réserve a-t-elle tendance à sous-estimer le RDCR ou à le surestimer ? Si on peut faire cet exercice, comme tu disais, Karine, on peut sans doute avoir une estimation. Réestimer le RDCR global et dire à quel point on pense qu'il est sous-estimé dans l'analyse de l'industriel.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais répondre assez rapidement à cette question. Généralement, quand on a eu des sources d'incertitudes de par la doctrine et ce qui est fait habituellement en CEESP, quand le choix est en défaveur de sémaglutide, je pense notamment à l'effet de traitement ou à l'arrêt des traitements à deux ans, dans ce cas, on ne met pas de réserves importantes. Quand on met des réserves importantes, c'est que forcément, le choix qui a été fait en analyse de référence est en faveur de sémaglutide, qu'il y a un impact positif.

M^{me} CHEVREUL.- C'est quelque chose qu'il faut qu'on vérifie tous ensemble, parce que ce n'est pas toujours ce que j'ai entendu et ce n'est pas ce qui est écrit dans la doctrine. C'est quel que soit le sens de l'erreur. La réserve est qualifiée à partir du moment où il va y avoir un impact sur le résultat. Son importance est qualifiée en fonction de l'importance de l'impact que pourrait avoir le résultat, quel que soit le sens. C'est justement une des progressions vers lesquelles on veut aller pour que ce soit plus facile d'avancer.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, c'est vrai. Après, il y a aussi le fait que, normalement, on demande que le choix le plus conservateur soit fait en analyse principale.

M^{me} CHEVREUL.- Je sais bien.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il faut faire le choix le plus conservateur. Si cela vient pencher vers une option, il faut privilégier celle-là.

M^{me} CHEVREUL.- Je sais bien, mais pour le coup, ce n'est pas aussi clair que cela. Il serait tout de même important, et même certaines qu'on a vu passer, je ne m'en souviens pas par cœur, mais pour certaines vous avez clairement dit que vous ne saviez pas dans quel sens était l'effet, n'est-ce pas ?

Pour répondre à la demande d'Antoine, ce qui peut être assez facile à faire, c'est en reprenant le tableau de synthèse des réserves sur l'efficacité, reprendre la case réserve importante et les qualifier en bleu si c'est conservateur, en rouge si ça ne l'est pas, et peut-être en rien si on est entre les deux. Cela peut aider puisqu'il y en a six. Très rapidement, ça peut répondre à la demande d'Antoine. Le double comptage, on est d'accord que vous avez trouvé que ce n'était pas acceptable. Je pensais à la première réserve sur la méthode d'intégration de la mortalité. Pour commencer par celle-ci, vous avez considéré qu'elle n'était pas acceptable justement parce qu'elle n'était pas conservatrice.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, effectivement. Celle-là aura tendance à sous-estimer le RDCR.

M^{me} CHEVREUL.- Du coup, celle-ci est plutôt rouge, on est d'accord. Il y a toujours un souci avec ce que vous nous envoyez, c'est qu'on ne peut rien faire dans la mise en forme, on ne peut pas surligner et tout ça. C'est un souci technique qu'il va falloir qu'on arrive à résoudre, parce que je ne sais jamais ce qu'il faut changer dans la maquette pour le faire. Cela n'a rien à voir avec la CEESP, mais si vous pouviez le faire d'emblée, ce serait super, parce que comme ça, quand on lit les textes, on pourrait le faire. Il faudra juste qu'on voie qui peut voir cela pour qu'on puisse faire des modifications de format dans le texte pour nous-mêmes.

J'ai pris le texte de l'avis, mais si on peut rester sur la diapositive, cela n'a pas beaucoup d'importance.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On avait dit la mortalité, effectivement, ça vient sous-estimer le RDCR.

M. BENARD.- Il faudrait l'écrire aussi.

M^{me} CHEVREUL.- On va le prendre comme ça.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est plus 52 %.

M^{me} CHEVREUL.- On a vu aussi que la façon d'estimer les complications était incertaine et là aussi, c'est en faveur du RDCR.

M^{me} THEBAUT.- De combien de pourcents ça augmente le RDCR, celle-ci ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On ne sait pas. On a pour chaque complication une analyse qui vient exclure cette complication. C'est à peu près de l'ordre de 10 % par l'exclusion de chaque complication.

M^{me} THEBAUT.- C'est là qu'on voit le problème du fait d'analyser réserve par réserve. C'est-à-dire qu'après, au bout d'un moment, si on additionne tout et c'est en ça que, dans l'idéal, on aimerait avoir le résultat quand on a mis à chaque fois l'hypothèse conservatrice pour ces réserves importantes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, c'est toutes choses égales par ailleurs à chaque fois, donc cela n'a pas de sens.

M^{me} THEBAUT.- Oui, c'est ça le problème.

M. BENARD.- Sauf si toutes les réserves sont indépendantes les unes des autres. À ce moment-là, on peut les additionner.

M. SERRIER.- C'est rare. J'ai l'impression qu'on est surtout dans la définition d'une incertitude globale majeure, parce qu'on commence à avoir du mal à dire dans quel sens ça va aller.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le problème, c'est qu'il y a des réserves qui vont diminuer de 50 % le RDCR, d'autres qui vont l'augmenter de 50 %. C'est très compliqué d'avoir une idée précise.

M^{me} CHEVREUL.- C'était pour cela que je proposais qu'on continue de répondre à la demande d'Antoine pour arriver à cette conclusion.

M^{me} THEBAUT.- Oui, excusez-moi.

M^{me} CHEVREUL.- Pas de souci Clémence, merci beaucoup de ton intervention. C'est juste qu'on travaille pour faire autrement et cela justifie effectivement tous les travaux qui sont mis en place aujourd'hui pour essayer de rendre nos avis plus explicites et certainement plus lisibles, sans impacter la qualité de ce qui est produit aujourd'hui. C'est juste une histoire de restitution. Aujourd'hui, on est vraiment dans la norme de ce qu'on fait actuellement et on voit comment on

peut progresser. Juste pour répondre sur ces six points, on peut les regarder rapidement. On est d'accord sur les complications, on est plutôt dans le rouge, parce que c'est en faveur du produit.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour les utilités, c'est la même histoire de double comptage et de surestimation sûrement de la qualité pour WEGOVY.

M^{me} CHEVREUL.- Le seul pour lequel on ne sait pas ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est la population simulée. On ne sait pas dans quel sens ça peut aller, puisque c'est vrai que les analyses en scénario ne sont pas forcément transposables. On n'est vraiment pas sur les mêmes restrictions d'IMC. Mais si les patients traités ont un IMC plus élevé en vie réelle, ça viendrait diminuer le RDCR, mais de 50 %, encore une fois. Les deux analyses en scénario ont un impact de 50 %.

M^{me} CHEVREUL.- Pour l'impact budgétaire ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, là on est dans l'analyse de l'efficience sur la population simulée.

M^{me} CHEVREUL.- Je n'ai pas vu sur lesquelles tu étais.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est la réserve importante sur la transposabilité de la population simulée à la population en vie réelle.

M^{me} CHEVREUL.- Il y a aussi la dernière réserve, c'est sur les analyses de sensibilité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela vient limiter la portée des résultats, mais cela ne va pas dans un sens ou dans un autre sur le RDCR.

M^{me} CHEVREUL.- On est d'accord. Antoine, une fois que l'on a fait l'exercice, on peut se dire qu'effectivement, si l'on prend celle pour laquelle dans les analyses de sensibilité, il y avait le plus d'impact et qui était peut-être la plus discutable, c'était sur le double compte, n'est-ce pas ? Là, on a une idée. Par contre, effectivement, pour les utilités et désutilités, on n'a pas trop d'idées. Je laisse la cheffe de projet confirmer.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- D'un autre côté, ce n'est pas dans les réserves importantes, mais on a aussi les choix conservateurs qui ont été faits par l'industriel, notamment le fait de partir du principe que les patients vont être traités sur tout l'horizon temporel. C'est un choix conservateur, puisque s'ils avaient pris une durée de traitement à deux ans, on venait diminuer leur RDCR de 30 %.

M^{me} CHEVREUL.- C'est pour cela que l'exercice actuellement, comme on ne l'a pas mis dans la règle, est tout de même assez difficile à faire. Je vous propose, parce que je n'ai pas l'impression que cela changerait grand-chose à l'émission de l'avis et à son utilisation, que l'on reste dans le cadre habituel. Il faudrait que ce soit vraiment une réflexion qu'on réserve pour nos prochaines estimations, quand ce sera certainement plus formalisé : comment on peut le faire dans le cadre du groupe de travail qui est mis en place ? Cela vous convient ?

M. BENARD.- Oui, c'est un bon cas d'école.

M^{me} CHEVREUL.- Puisque nous cherchons des cas d'école, on pourra repartir de celui-là. Clémence, cela te convient-il également ?

M^{me} THEBAUT.- Oui, très bien.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Avant qu'on conclue, puis-je présenter la conclusion de l'avis ?

M^{me} CHEVREUL.- J'y arrivais, justement. On n'était pas encore en vote. Ce que je voulais proposer, c'était qu'on regarde la conclusion de l'avis et sa formulation, parce que vous reprenez assez bien ces éléments. Avant qu'on y arrive, le seul point que vous aviez proposé à la discussion dans l'intensité des réserves, c'était celui sur les utilités et désutilités, puisque vous aviez dit qu'il aurait été possible de mettre une réserve majeure, mais que vous aviez choisi de garder deux réserves importantes. Je voulais être sûre que tout le monde était d'accord sur ce point, puisque ce sont deux réserves importantes qui se cumulent, ou si quelqu'un voulait les discuter. Si ce n'est pas le cas, on passe à la lecture de l'avis. Quelqu'un voulait-il discuter de cette requalification des réserves qui était sur la mesure des utilités et désutilités ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Peut-être qu'on peut descendre sur le tableau des réserves pour qu'on valide.

M^{me} CHEVREUL.- J'ai l'impression que personne ne se manifeste pour intervenir sur la requalification de ces réserves. Je vous propose donc qu'on passe à la lecture de la conclusion de l'avis, comme la cheffe de projet vient gentiment de le suggérer. Ça vous convient ? Merci beaucoup.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais vous lire la conclusion. La commission rappelle que la demande de remboursement est restreinte par rapport à l'AMM. En conséquence, les patients

ayant un IMC entre supérieur à 30 ou inférieur à 30, ou entre supérieur à 27 et inférieur à 30 en présence d'au moins une comorbidité liée au poids sont exclus des analyses.

Étant donné ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que : au prix revendiqué, sur un horizon temporel de dix ans et selon les choix retenus par l'industriel dans la modélisation, l'analyse de l'efficacité de sémaglutide en association à un régime-exercice aboutit à un RDCR de 109 000 euros par QALY et de 251 000 euros par année de vie gagnée versus le bras régime-exercice seul.

Ces résultats sont entachés d'une très forte incertitude et doivent être lus en tenant compte de :

- la population simulée qui correspond aux patients de l'essai STEP-1, c'est-à-dire les patients de l'indication de l'AMM, ce qui n'est pas cohérent avec la population de la demande de remboursement, incluant seulement les patients avec un IMC supérieur ou égal à 35 avec ou sans comorbidité. Un doute persiste sur la population qui sera traitée en pratique courante ;
- une potentielle surestimation de l'effet de sémaglutide sur la survie, les complications liées à l'obésité, notamment l'apnée du sommeil et la qualité de vie des patients ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de la durée des essais.

Dans l'impact budgétaire et selon les hypothèses retenues, l'introduction de sémaglutide dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses de l'assurance maladie d'environ 598 millions d'euros cumulés à 3 ans. Les résultats de cette analyse sont très incertains en raison d'une population cible fortement sous-estimée, dont l'incertitude n'est pas explorée.

Il est rappelé que dans cette pathologie, la part de prise en charge de sémaglutide par l'assurance maladie est de 65 % du prix toutes taxes comprises. En se fondant sur l'estimation de la population cible de la CT, l'impact budgétaire à 3 ans s'élève à environ 2,8 milliards d'euros, considérant les parts de marché de l'analyse de référence. Cette analyse, bien que plus plausible, reste incertaine en l'absence de données robustes sur le nombre de patients qui seront traités par sémaglutide.

La Commission regrette le manque d'analyse de sensibilité en scénario concernant la population cible et les parts de marché associées à sémaglutide, en particulier dans un contexte d'extension de prescription de sémaglutide à l'ensemble des médecins généralistes. Par ailleurs, cette extension soulève également la problématique de l'impact des coûts en lien avec la formation des prescripteurs et la prise en charge de manière plus globale des patients.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Par rapport aux discussions que vous venez d'avoir, peut-être qu'au niveau de l'analyse d'efficience, quand on dit « une potentielle surestimation », on peut mettre entre parenthèses : l'analyse de sensibilité sur la mortalité, qui est l'analyse de sensibilité ayant le plus de poids.

M^{me} CHEVREUL.- Vas-y Antoine.

M. BENARD.- Pourquoi on écrit « potentiel » ? Ne peut-on pas dire surestimation ? Parce que l'on sait que c'est une surestimation. On peut se passer de l'adjectif potentiel ou pas ?

M^{me} MARGIER.- On n'est pas sûr. Ça reste le fait qu'on ne soit pas sûr qu'on ait surestimé malgré tout.

M. BENARD.- C'est sur les histoires de double comptage. Là, on n'est pas sur les histoires de double comptage. On surestime l'effet du sémaglutide sur la survie, c'est ça ? J'ai du mal à comprendre.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- De manière plus générale, on a essayé de sortir un peu du côté technique. En parlant de survie, effectivement, on fait référence à ce double comptage.

M^{me} CHEVREUL.- Avant de passer la parole, Sandrine, j'ai une question assez importante que je veux soumettre à la commission. Veut-on le présenter comme ça ? Ou comme vous le dites au départ, c'est empreint tout de même d'une forte incertitude et qu'il nous paraît raisonnable de considérer pour l'efficience qu'on est plus proche du chiffre avec les plus 52 % ? Et dans l'impact budgétaire, qu'il nous paraît raisonnable de considérer qu'on est plus proche de celui qui est recalculé par la HAS avec la population cible de la CT ? Je ne sais pas si vous partagez cet avis, mais si on ne va pas vers une incertitude globale majeure, ce qui semble être le cas, à ce moment-là, il faut qu'on affiche tout de même les chiffres qui nous semblent les plus raisonnables qu'on a pu sortir du dossier.

M^{me} LOUBIERE.- C'est exactement ce que je voulais dire. Cela ne me convient pas si on ne revient pas sur des chiffres sur l'analyse d'efficience. Je n'ai rien dit sur l'utilité parce que j'ai compris qu'on ne voulait pas aller vers des réserves majeures. Mais si on ne veut pas aller vers des réserves majeures, il faut qu'on soit plus incisif sur le fait qu'on ne croit pas à ce RDCR de 100 000 euros. Parce que là, la façon dont c'est écrit, ce qu'on retient, c'est un RDCR de 100 000 euros. On le questionne un peu, mais sans être assez incisif.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais passer la parole aux autres. Je vous répète la proposition que Sandrine partage : on écrit qu'effectivement, c'est empreint d'une forte incertitude qui nous amène à trouver plus raisonnable la prise en compte d'un RDCR qui soit au moins ou aux environs de celui qui est calculé dans l'analyse de référence avec plus 52 % pour le double compte. Parce qu'on sait que c'est moins acceptable que de se dire qu'il y a peut-être justement un gain supplémentaire en prenant aussi une partie de l'IMC, mais que celui-ci, on ne peut pas du tout le qualifier. C'est vraiment ce qu'a décrit Jennifer en parlant d'obésité clinique ou non.

Le deuxième, c'est en présentant l'impact budgétaire exactement de la même façon, c'est empreint d'une forte incertitude, et que par rapport aux chiffres proposés par l'industriel, il est plus raisonnable en prenant en compte la population définie par la Commission de la transparence, de penser qu'il sera plutôt autour de.

Cela vous paraît acceptable ou pas ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je me posais la question, c'est du pratico-pratique, mais c'est pour être sûr qu'on fasse ce qui est demandé par la Commission. Dans l'analyse d'impact budgétaire, on avait mis l'estimation de la population cible de la CT. Voulez-vous que ce point on le mette là, mais en gras, ou qu'on remonte à la même échelle que l'autre résultat ?

M^{me} CHEVREUL.- Je n'ai pas compris. Peut-être que quelqu'un a compris.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En termes de mise en page, dans l'impact budgétaire, on a effectivement mis le résultat avec la population cible qui avait été validée par la CT. Dans la mise en place, est-ce quelque chose comme ça que vous souhaitez, et dans ce cas, on se fonde sur cette manière de faire pour l'efficience ? Ou le résultat de cette analyse de sensibilité, souhaitez-vous qu'on le mette à la même hauteur que le résultat de l'industriel ?

M^{me} CHEVREUL.- Exactement, c'est ma position, mais je vais laisser intervenir les autres membres de la Commission. Si on reprend un peu plus haut, il y a : « Étant donné ce qui précède, la CEESP conclut que », et là, vous dites « au prix revendiqué », et il faut qu'on dise carrément : « ces résultats sont empreints d'une très forte incertitude ». Je pense que c'est ici qu'il faut qu'on dise : « il nous semble plus crédible que ce soit autour de ce chiffre », pour telle et telle raison, en le réexpliquant. Cela conviendrait-il à tous de le remonter directement ici ?

Un intervenant.- Oui.

M. BENARD.- Oui, OK.

M. SERRIER.- Oui, juste attention dans la formulation, je ne dirais pas qu'on croit plus en 165 000, mais on pense qu'il est à minima de 165 000.

M. BENARD.- Oui, c'est ce que j'allais dire aussi.

M^{me} CHEVREUL.- En expliquant la raison pourquoi, parce que là, le double compte, c'est ce qui nous semble le plus inacceptable. Ça vous convient si on fait comme ça ? Ça reprend la nature de nos discussions. Il est absolument important qu'on fasse exactement la même chose dans l'impact budgétaire, qu'on dise que le résultat en prenant la population de la CT est celui-ci.

Morgane.

M^{me} MICHEL.- Oui, c'était sur un deuxième point, donc je peux vous laisser le temps de finaliser les modifications. C'est sur la dernière partie. Je me demandais si on ne voulait pas ajouter une chose en lien avec les discussions qu'on a eues sur l'impact sur l'organisation des soins dans la dernière phrase où l'on dit : par ailleurs, cette extension soulève également la problématique de l'impact des coûts en lien avec la formation et la prise en charge, et de façon plus globale avec la capacité du système de soins primaires à faire face à la demande. Veut-on l'afficher ici ou pas ? C'est ma question.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On avait essayé de faire que cette phrase prenne en compte cela. C'est vrai qu'encore une fois, comme l'impact organisationnel, c'est quelque chose que la HAS n'arrive pas à estimer, on a du mal à le mettre en critique.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais passer la parole à Paul. Non, tu n'avais pas de réponse par rapport à cela. Hassan.

M. SERRIER.- Paul n'a pas eu de réponse claire tout à l'heure, mais sur la question : est-ce à nous de faire un message ou pas ? Je suis totalement d'accord sur le fait que si on veut faire passer un message, on peut le faire passer.

La réponse sur l'impact organisationnel est un peu à côté. La question est qu'on est une commission des évaluations économiques et de santé publique. Si on juge qu'il y a un point de vigilance économique et/ou de santé publique, on a toute légitimité à le dire ici. Après il faut voir la formulation, ça ne me choquerait pas du tout qu'on le prenne en compte et qu'on ait une remarque de ce type et de dire : Attention, la CEESP alerte sur le fait qu'il y a un risque là-dessus.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais tout à fait dans ton sens, Hassan. On est la seule commission à pouvoir le faire réellement à la HAS et au-delà de ne pas nous choquer. Je pense qu'il serait bien que nous le fassions, parce que c'est tout de même un message assez important dans ce cadre spécifique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il s'agit de rajouter une phrase à la fin sur la prise en charge de manière plus globale des patients, c'est ça ?

M^{me} MICHEL.- Ce n'est pas tant la prise en charge, c'est la capacité du système de soins, en particulier au niveau des médecins généralistes, qui est déjà dans une situation pas top de faire face à la demande si on considère, comme le NICE, qu'il va y avoir 18 % des consultations qui vont être en lien avec ça et des conséquences que ça va avoir largement sur les autres patients qui consultent en soins primaires. Je pense que « prise en charge », c'est un peu trop restrictif. Je ne l'avais pas compris comme étant cet impact dont on veut parler.

M^{me} CHEVREUL.- C'est d'autant plus important que, comme vient de le préciser Hassane, il y a tout de même une espèce de *pushing* sur l'utilisation dans un parcours normal des patients sur leur surpoids. C'est les diabétiques dont tu parlais, Hassane, c'est ça ? C'est important qu'on arrive à le qualifier ou à l'écrire. Il est déjà 11 heures 30. L'avis rédigé en ce sens vous conviendrait-il ? Dans ce cadre, et comme c'est tout de même des modifications qui ne sont pas substantielles, mais plutôt des remontées pour l'impact budgétaire et l'efficacité sur la formulation, qui sont écrits ici, mais peut-être de façon non définitive, ce que je vous propose, c'est de voter l'avis comme on vient de le proposer, à moins qu'il y ait d'autres propositions de modification ou d'ajout. On dit bien qu'on présente en premier les chiffres qui nous semblent les plus raisonnables ou les plus proches, on rajoute cette phrase et qu'ensuite, ce soit validé.

Hassan.

M. SERRIER.- Oui, je suis totalement d'accord avec ça, juste une petite précision de procédures par rapport au dernier bureau. À partir de maintenant, aujourd'hui, on est juste dans le temps, il faudra vraiment qu'on formalise très clairement ou qu'il y ait un compte-rendu des modifications qui sont demandées derrière, puisqu'on modifie au nom de la commission derrière. On avait dit qu'on invitait systématiquement les rapporteurs à ces bureaux pour qu'ils valident avec nous les modifications, parce que c'est tout de même particulier de valider dans un second temps des modifications comme ça. Aujourd'hui, c'est le galop d'essai, on ne va pas modifier la façon de procéder, mais peut-être une prise de note ou un compte-rendu sur les modifications attendues, et l'invitation des rapporteurs.

M^{me} CHEVREUL.- Ce que je propose, c'est qu'on en parle à la prochaine CEESP, justement de façon générale, quand on va refaire le point sur nos GT, les avis et la façon dont on prend des décisions. Après, je vous le soumetts. On n'est pas dans le cadre d'une validation par le bureau de la modification, dans une réunion de bureau, puisque là, on est vraiment sur la remontée d'une formulation qui ne modifie pas l'avis, mais qui juste change de place une phrase ou la met plus en exergue. Si vous êtes d'accord, ce que je propose, c'est qu'on la fasse circuler et valider par mail, auprès des membres du bureau et des rapporteurs qui ont été associés à ce travail.

Yann.

M. VIDEAU.- C'est peut-être une remarque qui tombe à côté, mais on a parlé des questions d'observance tout à l'heure qui remettaient un peu en cause l'efficacité du traitement. J'ai l'impression qu'on n'en parle que dans les données complémentaires, mais qu'on n'a pas cet élément dans la conclusion sur l'incertitude autour de l'efficacité. Je ne sais pas si c'est pertinent ou pas.

M^{me} CHEVREUL.- On en avait parlé avec Jennifer, et je vais lui laisser la parole à Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Cela a été pris en compte dans le modèle de façon conservatrice, a priori. Après, il n'y a pas l'effet rebond pour tout le monde. On en a parlé à l'échange technique, ils ont fait la modification.

M^{me} CHEVREUL.- Si ça convient, on laisse comme ça.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas le traitement qui a été pris en compte, ce sont les arrêts de traitement.

M^{me} MARGIER.- Mais l'observance est déjà prise en compte dans l'efficacité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans la partie qui concerne l'efficacité, on a rajouté une phrase en disant que l'incertitude demeurerait sur le maintien de l'effet traitement et la tolérance du sémaglutide en lien avec l'observance.

M. VIDEAU.- OK. Merci.

M^{me} THEBAUT.- Peut-être, sur ce sujet, pourrait-on être plus incisif en indiquant que de nouvelles données qui arriveraient sur l'observance et sur d'éventuels effets rebond, à formuler, devraient faire l'objet de préoccupations particulières, parce qu'elles seraient amenées à potentiellement conduire une augmentation du RDCR ? Parce qu'on pourrait très bien imaginer que dans six mois, on ait des données qui arrivent.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est quelque chose que l'on met dans les données complémentaires. Dans ce dossier, on a particulièrement insisté sur l'ensemble des données complémentaires qui étaient attendues. C'est vrai qu'on ne l'a pas mis dans la conclusion, parce que ce n'est pas forcément là où on le met habituellement. Dans la conclusion, on a simplement dit qu'on regrettait l'absence de données à plus de deux ans. Dans les données complémentaires, on avait vraiment listé ce qu'on attendait en données complémentaires, et pourquoi on attendait aussi ces données. C'est comme cela qu'on a présenté les choses.

M^{me} THEBAUT.- Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Je vous invite à remettre à l'écran les modifications, les remontées et les phrases proposées. Ça convient à tout le monde si à partir du moment où ce sont des modifications qui ne sont pas forcément substantielles, car on remet en exergue plutôt certains résultats, ce soit validé par mail ou en bureau. Mais il me semblait que comme c'était peu important, on pourrait faire une validation par mail des membres du bureau et des rapporteurs. Ça convient si on procède comme ça ? Fabienne, ça te convient si on procède comme ça ?

M^{me} MIDY, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Je vous invite à faire attention avec les gens qui se déconnectent au fur et à mesure, on est descendu à 19 personnes.

M^{me} CHEVREUL.- Si vous en êtes d'accord, on vote maintenant ? Merci beaucoup. Fabienne, je te laisse la parole en commençant où tu veux dans la liste, mais pas au début.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MIDY, pour la HAS.- J'arrive à 18 voix favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Tous les présents ont voté, c'est ça ?

M^{me} MIDY, pour la HAS.- Oui.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. Merci beaucoup à tous. Peut-être que ce dont on peut convenir, c'est qu'on envoie un petit mail récapitulatif sur ce qu'on va modifier pour que tout le monde soit d'accord. Ensuite, on envoie la partie modifiée. Parfait. Merci à tous.

(La séance est levée à 11 heures 35.)