



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 novembre 2025

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen – Inscription - MOUNJARO (CT-21349)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va commencer tranquillement MOUNJARO. Pierre voulait nous rejoindre pour l'évaluation, mais il nous rejoindra pendant l'évaluation. On va faire rentrer l'expert, le Professeur Jean-Michel Oppert.

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

(Le Pr Jean-Michel Oppert rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Oppert, je vous remercie et vous souhaite la bienvenue pour nous aider à évaluer le dossier de MOUNJARO. Nous aurons une présentation de notre cheffe de projet. Nous aurons ensuite une présentation de la contribution de l'association CNAO, Collectif national des associations d'obèses. Puis, on écoutera votre rapport. Nous aurons ensuite une évaluation méthodologique par Mathieu Roustit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous voyez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité MOUNJARO, à base de tirzepatide, en solution injectable en stylo pré-rempli.

Concernant l'indication de ce médicament, c'est dans le contrôle du poids, mais je vous détaillerai plus en détail l'indication complète ensuite. Le tirzepatide est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 en prise hebdomadaire. Le laboratoire sollicite une inscription en ville et à l'hôpital.

Pour rappel, que cette spécialité a obtenu sa première AMM d'une procédure centralisée dans le diabète de type 2 en septembre 2022 et a eu une extension d'indication dans le contrôle du poids en décembre 2023. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre restreint que je vous présenterai également dans la diapositive suivante, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un ISP.

L'indication complète de l'AMM, MOUNJARO est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte et le maintien de poids chez les adultes avec un IMC initial supérieur ou égal à 30, ou entre 27 et 30, ce qui correspond au surpoids en présence d'un facteur de comorbidité lié au poids, par exemple une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2.

Pour ce dossier, le laboratoire sollicite la demande de réévaluation dans un périmètre restreint, à savoir uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien, chez l'adulte ayant un IMC initial supérieur ou égal à 35 en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite, ce qui correspond à 5 % de perte de poids à six mois.

Vous aviez déjà évalué la spécialité MOUNJARO l'année dernière, en juillet 2024. Vous aviez octroyé un SMR important uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique chez les patients adultes ayant un IMC supérieur à 35 en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite. C'est le périmètre dans lequel le laboratoire continue de se positionner aujourd'hui.

Vous aviez également conditionné le maintien de ce SMR important à la réévaluation de la spécialité MOUNJARO sur la base des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO qui évaluera l'effet du tirzepatide sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire. Les résultats sont attendus pour 2027. Le SMR était insuffisant en miroir dans les autres situations de l'AMM et vous aviez estimé que cette spécialité ne présentait pas d'impact supplémentaire sur la santé publique.

Concernant l'ASMR, je ne vais pas tout vous détailler, mais vous avez le libellé à l'écran. Vous aviez estimé qu'en l'état actuel du dossier, MOUNJARO n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge des patients. Étant donné les incertitudes sur les bénéfices de MOUNJARO en termes de morbidité, vous aviez également souhaité réévaluer cette spécialité à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO dans un délai maximal de quatre ans à compter de la date du présent avis, de juillet 2024.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, au regard de la stratégie actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, vous aviez situé MOUNJARO en tant que traitement de seconde intention en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite. En l'absence de données comparatives robustes versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, à savoir WEGOVY à base de sémaglutide, SAXENDA à base de liraglutide, vous aviez estimé que MOUNJARO ne pouvait être hiérarchisé versus ces molécules.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai le Professeur Oppert revenir plus en détail dessus.

Comme vous pouvez le voir à l'écran, il y a cinq études à l'appui de cette réévaluation. Je vais vous présenter le résumé des données disponibles, avec majoritairement les résultats sur le critère de jugement principal, et j'aurai les diapositives habituelles avec plus d'informations si vous le souhaitez.

Le laboratoire avait réalisé deux études, l'étude ISA-1 et l'étude ISA-2, qui étaient regroupées sous le nom de l'étude SURMOUNT-OSA, chez les patients avec une apnée obstructive du sommeil. Dans l'étude ISA-1, ce sont des patients qui ne recevaient pas de traitement par PPC et dans l'étude ISA-2, ce sont des patients qui recevaient un traitement par PPC, pression positive continue. Il y avait 234 et 235 patients inclus dans ces études respectivement, et ils étaient suivis pendant 52 semaines. Le critère de jugement principal était le même pour ces deux études, à savoir la variation de l'indice d'apnée-hypopnée. On voit qu'il y avait une variation de -22,5 événements par heure en faveur du groupe tirzepatide pour l'étude ISA-1 et de -24,4 événements par heure pour l'étude ISA-2.

Le laboratoire a également soumis les résultats de l'étude SUMMIT, une étude de supériorité de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, chez des patients avec une fraction d'éjection de ventricule gauche préservée. Il y avait 731 patients inclus et ces patients ont été suivis pendant 52 semaines.

Les critères de jugement principaux étaient la variation sur le questionnaire de qualité de vie KCCQ-CSS. On voit qu'il y avait une variation de 6,9 points du tirzepatide versus placebo sur ce critère. Il y avait également un critère composite de l'insuffisance cardiaque qui comprenait les décès cardiovasculaires et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Le *hazard ratio* global sur ce critère composite était de 0,62 et on voit que le *hazard ratio* pour les décès était de 1,99 et pour les événements cardiaques, il était de 0,54.

Le laboratoire a également présenté les résultats de l'étude d'extension SURMOUNT-1, une étude de supériorité de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo. Vous aviez précédemment évalué les résultats de l'étude SURMOUNT-1 lors de la primo-inscription. Là, il s'agit des résultats chez les patients qui étaient prédiabétiques à l'inclusion. Mathieu reviendra plus en détail là-dessus. Il y avait 1 032 patients qui étaient suivis pendant 193 semaines. Le critère de jugement principal était la variation de poids pour le tirzepatide, avec les trois dosages possibles en doses d'entretien. On voit qu'il y avait une variation de -13,2 pour le groupe 5 milligrammes, de -17,7 pour le groupe 10 milligrammes et de -20,7 pour le groupe 15 milligrammes versus placebo. En second critère de jugement principal, ils avaient le délai de survenue d'un diabète de type 2, avec un *hazard ratio* de 0,06.

Enfin, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude SURMOUNT-5, une étude de supériorité de phase III, en ouvert, versus le sémaglutide. Il y avait 751 patients inclus qui étaient suivis pendant 72 semaines et le critère de jugement principal était la variation de poids. On voit qu'il a diminué de 21,6 dans le groupe tirzepatide, de 15,4 dans le groupe sémaglutide, ce qui fait une variation de -6,2.

Je peux revenir un peu sur le profil de tolérance. Dans l'ensemble des études, il était majoritairement porté par des troubles gastro-intestinaux plus fréquents dans le groupe tirzepatide que dans le groupe placebo. Il y avait un certain nombre d'événements indésirables graves qui étaient majoritairement cardiaques dans l'ensemble de ces études.

J'ai terminé pour ma présentation. Si vous voulez plus de détails sur les études, je pourrai revenir un peu plus tard.

M^{me} le Pr CLANET, Vice-Président. - On va écouter la contribution de l'association CNAO, qui est présentée par Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Le CNAO est un Collectif national des associations de personnes en situation d'obésité. C'est une association agréée, qui regroupe plusieurs associations. Les financements, vous les voyez à l'écran, l'association ne souhaite pas qu'ils soient diffusés, et c'est une contribution descriptive.

Le fardeau de la maladie, c'est la quatrième cause de mortalité, et c'est la pandémie de notre siècle. Ça engendre 19 pathologies associées. 50 % de la population se trouve en surpoids en

France. Les enfants, à partir de 9 ans, développent des diabètes et le NASH ; il y a de l'hypertension, des maladies cardiométaboliques, et c'est une grande détresse et un abandon des personnes. Elles se sentent abandonnées, avec un abandon de leur motivation au regard des effets rebonds et des difficultés pour la perte de poids.

Pour les aidants, l'impact est psychologique en premier lieu. Les aidants sont des aidants à long terme, ils demandent vraiment du répit, et c'est très difficile. Souvent, ils délaissent la personne malade, et si c'est un conjoint, ça se termine par un divorce.

Les traitements, c'est une prise en charge médico-chirurgicale. Les inconvénients, c'est que cela ne s'adresse pas à tous les patients et reste insuffisant. Ensuite, il y a le MOUNJARO. La perte de poids est supérieure par rapport au traitement existant, comme le WEGOVY. Il y a un besoin non couvert sur les stades 2 et 3 de l'obésité. L'espoir dans ce médicament est de faire disparaître les comorbidités, notamment les risques cardiométaboliques, les cancers, les problèmes respiratoires, le diabète et les problèmes métaboliques. L'inconvénient, ce sont les problèmes digestifs, les vomissements et les diarrhées.

En synthèse, ils souhaitent que ce médicament soit mis à disposition de tous les patients et, dans la durée de la prise en charge, à vie des patients dans le cadre d'un suivi médical de celui-ci. Il s'agit d'une maladie chronique, multifactorielle et évolutive, qui va grever la santé de ces personnes à moyen et long terme.

J'en ai terminé. Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Monsieur Oppert, vous avez la parole.

M. OPPERT. - Merci de faire confiance pour me demander mon avis. Très rapidement, beaucoup de choses ont été dites et que vous savez bien sûr. Juste pour rappeler qu'en termes de pathologie, la prévalence est en augmentation partout dans le monde. Vous savez qu'en France, la prévalence de l'obésité, IMC supérieur à 30, a doublé dans les 25 dernières années, en insistant sur le fait que c'est surtout l'extrémité droite de la distribution qui a augmenté, puisque si les IMC supérieurs à 30 ont été multipliés par deux, les IMC supérieurs à 40 ont été multipliés par six dans le même intervalle de temps. C'est ce qu'on voit aussi dans d'autres pays. Des publications récentes aux États-Unis ont montré qu'il y avait une augmentation plus particulière des IMC extrêmes supérieurs à 60.

Comme ça a déjà été dit, les déterminants de l'obésité sont multiples. Je vais surtout insister sur l'importance des facteurs socio-économiques et sur le gradient social de l'obésité, qu'on peut estimer par l'écart de prévalence entre les catégories socio-économiquement plus favorisées et moins favorisées, qui a doublé en 25 ans.

Comme ça a été souvent dit, l'obésité est une porte d'entrée des pathologies chroniques les plus fréquentes d'aujourd'hui. Ce sont, bien sûr, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, les pathologies cardiovasculaires, un certain nombre de cancers, sans oublier le retentissement psychosocial de l'obésité. Encore une fois, c'est extrêmement important. Comme ça vient d'être dit, l'évolution naturelle est plutôt une tendance à l'aggravation.

Pour ce qui concerne les complications, j'ai juste collé une figure d'un article récent que je trouvais particulièrement intéressant, parce qu'il essaye de combiner à la fois la prévalence, qui est en fonction de la taille des points, le risque relatif en comparant l'obésité par rapport aux personnes de poids normal, qui correspond à la couleur du point, et la fraction attribuable à l'obésité qui est sur l'axe des Y. Pour la discussion, je trouve ça assez intéressant de voir qu'effectivement, parmi les complications les plus fréquentes et les plus attribuables à l'obésité, on a bien les apnées du sommeil, aussi le poids métabolique dont il n'y a pas d'études aujourd'hui, dans le dossier, et bien sûr le diabète. On voit que, par exemple pour l'insuffisance cardiaque, sa fréquence est plus faible. Bien sûr, c'est plus grave, et le caractère attribuable à l'obésité est un peu moins fort également, mais je trouve la présentation très intéressante.

Un autre point sur lequel je veux insister, c'est qu'il est assez bien établi actuellement que la perte de poids requise pour l'amélioration des complications est variable en fonction des types de complications auxquelles on s'intéresse. On sait par exemple que même une perte de poids minime, au-delà de 2,5 %, va avoir un impact métabolique, la glycémie et les triglycérides. Mais, par exemple, pour améliorer les complications comme les apnées du sommeil, il faut une perte de poids d'au moins 10 %. Cela permet de situer aussi les bénéfices potentiels.

La stratégie thérapeutique a déjà été rappelée. Il s'agit assez spécifiquement d'une médecine de parcours. Les patients sont rarement naïfs quand ils sont pris en charge, dans des situations sévères. Ils ont déjà eu de nombreuses prises en charge, c'est important à prendre en compte, avec des intervenants potentiellement multiples. En sachant que les diététiciens sont pris en charge. C'est une prise en charge de long terme qui est difficile à mener pour les soignants et peut-être difficile à suivre pour les patients. Les piliers de la prise en charge restent les conseils alimentaires, l'activité physique et le soutien psychologique et/ou social. Les médicaments viennent ensuite.

La HAS a surtout insisté sur le fait que les médicaments correspondaient plutôt à une prise en charge spécialisée. Comme c'est indiqué dans différents documents que l'on a déjà vus, il y a un effet insuffisant sur le poids qui a été chiffré ici à 5 % en six mois. Six mois c'est très peu finalement dans une « carrière » de patient en situation d'obésité.

Pour rappel, voici les critères de la chirurgie bariatrique : ils font appel à l'IMC et à la présence de comorbidités, en sachant que l'IMC supérieur à 35 avec une comorbidité améliorée par la perte de poids est une des indications majeures de la chirurgie.

Le comparateur cliniquement pertinent aujourd'hui, c'est d'abord principalement le sémaglutide. On peut poser la question de la comparaison par rapport à la chirurgie. Il y a un article récent fait sur des bases de données d'assurés aux États-Unis, qui montre que, sur trois ans de suivi, l'impact de la chirurgie sur la perte de poids reste plus important que celui des analogues du récepteur GLP-1, qui sont potentiellement plus coût-efficaces, mais le système d'assuré est complètement différent.

En termes de couverture du besoin médical, actuellement, médicalement, il n'est pas couvert. Le comparateur, c'est vraiment le sémaglutide. L'efficacité sur le poids de la molécule

tirzepatide est remarquable, puisque 20 % de perte de poids est effectivement du jamais-vu avec des molécules. En sachant que la tolérance est acceptable. La différence par rapport au sémaglutide, comme c'est montré dans l'étude SURMOUNT-5, qui a été résumée à l'instant, est importante. L'efficacité sur les autres critères, c'est difficile de comparer les produits puisque les critères n'ont pas tous été évalués de la même façon, en particulier pour les critères cardiovasculaires. On sait qu'il existe avec le sémaglutide une étude avec le critère composite MACE, qui a montré une réduction de 20 %. Ce type d'étude n'existe pas encore, à ma connaissance, pour le tirzepatide.

Concernant la tolérance, quand on parle de tirzepatide et de sémaglutide, les effets indésirables sont dominés par les effets gastro-intestinaux. Dans SURMOUNT-5 qui compare tirzepatide et sémaglutide on voit que la prévalence de ces effets et leur incidence est très comparable entre les deux produits. Cela me paraît assez important à prendre en compte. Par contre, l'information sur l'impact de ces traitements en termes de parcours en vie réelle, etc., on ne l'a pas.

Quelques éléments sur ce qu'il y a dans le rapport. La population étudiée correspond assez bien à l'AMM, dans une majorité des cas il s'agit d'IMC supérieur à 30. Les comorbidités qui sont étudiées dans chacune de ces études sont majeures : survenue du diabète, amélioration du syndrome d'apnée du sommeil, amélioration des symptômes ou des événements liés à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée... Ce sont des comorbidités majeures effectivement.

Je trouve intéressant de souligner que, quand on regarde les tableaux d'inclusion, les caractéristiques à l'inclusion des patients dans ces études. Ils ont des IMC moyens élevés. La majorité des études est faite aux États-Unis. L'IMC moyen est de 38 à 39, cela correspond à une population de patients avec obésité plutôt sévère qu'on voit effectivement beaucoup en pratique.

Le comparateur dans les différentes études paraît effectivement bien choisi. Ce sont des études randomisées, le critère principal à chaque fois est pertinent. Sur la quantité d'effet, pour insister encore une fois sur les 20 % de perte de poids avec le tirzepatide versus 13 % avec le sémaglutide, comme c'est souvent mentionné dans les documents de l'industriel et dans les articles, 20 %, c'est ce qu'on peut obtenir avec la chirurgie bariatrique, plutôt avec la sleeve gastrectomie et avec le bypass, qui est plutôt de 20-25 %. Mais obtenir une perte de poids de 20 % avec un produit qui a un profil de tolérance acceptable, c'est tout à fait nouveau.

La réduction du risque de diabète dans l'étude SURMOUNT-1, extension qui a été présentée tout à l'heure, a porté sur une durée extrêmement longue, 172 et encore plus après 193 semaines, est absolument majeure. Il faut savoir qu'effectivement, la réduction de l'incidence du diabète a déjà été montrée pour d'autres produits précédemment. Cela a été montré pour la chirurgie dans l'étude suédoise SOS, avec des chiffres assez importants également. La chirurgie permettait de limiter l'incidence du diabète à peu près dans les mêmes proportions.

Les autres effets sont, je pense, substantiels : la réduction des apnées, cela a été rappelé à l'instant ; la diminution des événements cardiovasculaires, dont la mortalité, mais comme cela vient d'être dit, il n'y avait pas d'effet significatif sur la mortalité de façon indépendante. Il y a

un certain nombre d'effets sur la qualité de vie, en particulier dans l'étude SUMMIT sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Les effets indésirables qui sont d'abord gastro-intestinaux, leur fréquence et leur prévalence sont élevées, avec une tendance à diminuer avec la durée du traitement. Dans ces essais, il n'y a pas de signal nouveau sur les effets indésirables d'après ce que j'ai vu.

La durée de ces essais est toujours d'au moins un an, ce qui est requis par l'EMA, jusqu'à des durées très prolongées, par exemple dans l'étude SURMOUNT-1 extension de prévention du diabète. Il faut tout de même signaler, je ne sais pas si c'est dans le chapitre sur la tolérance, mais c'est un point absolument majeur de la discussion : la reprise de poids à l'arrêt du traitement, qui est documentée à la fois pour le sémaglutide et pour le tirzepatide, ce qui pose des questions sur la stratégie thérapeutique, la durée du traitement, etc.

Très rapidement, ce médicament, il faut bien admettre que c'est un réel progrès par rapport aux alternatives disponibles : l'impact sur le poids est majeur ; l'impact sur le risque de diabète est majeur ; l'impact sur les comorbidités sévères me paraît important ; l'impact sur la mortalité, à partir des quatre études qui ont été rappelées, je ne pense pas qu'on puisse l'identifier en tant que tel ; l'impact sur l'organisation des soins est potentiel, mais pas quantifié ; et l'impact sur la qualité de vie existe et est documenté dans l'étude SUMMIT, c'était un des critères principaux, cela vient d'être rappelé. Il existe aussi dans l'étude SURMOUNT-1 avec le SF-36 et, pour l'ensemble des critères du SF-36, il y avait effectivement un effet plus fort du tirzepatide par rapport au placebo. Dans l'étude de comparaison entre tirzepatide et sémaglutide, l'effet sur la qualité de vie est moins net, dans les documents annexes, que pour un seul critère, cela peut être discuté.

La population cible, d'après l'examen de ces études, cela reste, pour moi, l'IMC supérieur à 35. On peut discuter s'il faut ajouter une condition sur la présence d'une ou plusieurs comorbidités, ce qui a été fait par le NICE au Royaume-Uni. Apparemment, d'après ce que je comprends, cela a été endorsé par le *NHS England* à partir des données du NICE. C'est une restriction par rapport à l'AMM, mais cela correspond à une population cible de patients avec un besoin médical non couvert.

Il y a des recommandations, parce qu'il y a vraiment de grosses questions. Ce n'est pas dans cette étude, mais c'est important à mentionner : l'effet important sur la perte de poids est associé à un effet d'une perte de masse maigre plus important que ce qu'on voit avec les conseils de mode de vie. Cela pose des questions sur une potentielle dénutrition ou un effet nutritionnel sur le statut nutritionnel, qui est l'objet de beaucoup d'attention actuellement. Il y a de grosses questions sur la compliance en vie réelle, étant donné les effets gastro-intestinaux, et de grosses questions, bien sûr, de stratégie générale sur la durée du traitement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. On va écouter maintenant Mathieu Roustit, qui va nous présenter son expertise sur la méthodologie des études.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci. Je vais me focaliser plutôt sur l'essai SURMOUNT-1 extension qu'a rapidement évoqué la cheffe de projet tout à l'heure. SURMOUNT-1 extension, on l'a dit, c'était un essai contrôlé, randomisé, chez des patients obèses ou en

surpoids avec un facteur de risque. Il y avait trois doses de tirzépatide qui étaient comparées au placebo et le critère principal, c'était la variation de poids à 72 semaines.

La particularité, c'est que cet essai a été stratifié au moment de la randomisation sur le statut prédiabétique à l'inclusion. Ce statut prédiabétique était défini par deux valeurs anormales parmi les variables du tableau : la glycémie à jeun, l'HbA1c et l'HGPO. 1 032 patients prédiabétiques ont été inclus et chez ces 1 032 patients, il y a eu un suivi prolongé jusqu'à 176 semaines, avec deux critères principaux hiérarchisés, on verra cela plus tard, avec ensuite 17 semaines sans traitement.

On avait trois dosages, trois temps d'évaluation, même quatre si l'on compte la semaine 193, il y avait treize critères de jugement, deux populations d'analyse. Bref, cela fait beaucoup de comparaisons. Le plan de gestion de la multiplicité est extrêmement complexe, basé sur une approche graphique que je vous présente, mais qui est tout de même assez difficile à appréhender.

Ce qui va nous intéresser aujourd'hui, c'est ce que l'on voit en orange tout en bas de la hiérarchie : ce sont les critères de jugement chez les patients prédiabétiques. Les deux critères qui étaient contrôlés en termes de risque alpha global, c'était la variation de la masse corporelle totale pour les doses 10 et 15 milligrammes et, cela a été dit, la survenue d'un diabète de type 2 au cours de l'étude qui était analysée comme un temps jusqu'à événement, aux semaines 176 et aux semaines 193, en *poolant* les trois doses. C'est un élément aussi assez important. Les trois doses étaient *poolées* pour cette analyse, du fait d'un nombre d'événements qui était très faible.

Je vais aller très vite, je voulais juste attirer votre attention sur ce *flow chart* qui nous montre qu'il y a eu beaucoup de sorties d'études, jusqu'à environ 30 % des patients des trois groupes de tirzépatide ont arrêté l'étude avant la fin de la phase d'extension et cela concernait 50 % des patients dans le groupe placebo. C'est très largement dû à des arrêts à la demande des patients. On imagine que la différence importante entre les deux groupes est liée à un arrêt pour manque d'efficacité, ce qui expliquerait le pourcentage plus important dans le groupe placebo. Mais vous voyez tout de même que cela fait une proportion de patients importante. Si je souligne ce point, c'est parce qu'il y a eu de l'imputation de données manquantes pour le poids et, effectivement, cela peut poser des questions.

Je vais en venir tout de suite aux résultats. Je ne vais pas répéter ce qu'a dit le Professeur Oppert, mais comme avec tous les autres analogues du GLP1, on voit une perte de poids qui est vraiment majeure, encore plus avec ce produit, avec environ 20 % de perte de poids sur la masse corporelle totale chez des patients qui avaient un poids moyen basal entre 105 et 109 kilos à l'inclusion.

À noter que stricto sensu, ce sont seulement les doses 10 et 15 milligrammes qu'on devrait regarder, qui étaient incluses dans la hiérarchie pour les patients prédiabétiques, le 5 milligrammes est un résultat exploratoire. Mais vous voyez qu'au cours du temps, on a un effet qui semble stable, qui se maintient et qui est à peu près semblable à celui qui était observé sur SURMOUNT-1 à 72 semaines. Cela a été dit aussi par le Professeur Oppert, on a

une reprise de masse assez rapide à l'arrêt du traitement, entre la semaine 176 et la semaine 193.

Un petit élément un peu particulier dans cet essai, c'est qu'on a un *estimand* de type hypothétique. Je ne vais pas passer trop de temps là-dessus parce que ce n'est pas forcément très simple, mais c'est assez particulier pour être souligné. Cet *estimand* hypothétique nous fait imputer des données qui ne sont pas manquantes, des données dont on dispose, mais qu'on va mettre de côté pour imputer des données chez les patients qui ont arrêté le traitement, pour essayer d'estimer l'effet du traitement dans une population qui n'existe pas réellement, mais qui n'aurait pas arrêté le traitement. C'est tout de même quelque chose que l'on ne voit pas si communément, je voulais le souligner. Malgré tout, dans les deux *estimands*, on va imputer des valeurs manquantes et c'est peut-être ça le plus gênant : la proportion de patients qui ont arrêté l'étude avant la fin, ça peut poser question.

Je vais venir très rapidement sur l'autre résultat principal de cette phase d'extension qui était sur la survenue d'un diabète de type 2 chez ces patients prédiabétiques au cours du temps. Vous voyez encore un effet dont l'amplitude est très importante. Cela a été souligné par le Professeur Oppert tout à l'heure. Une petite nuance tout de même : cela repose sur un tout petit nombre d'événements.

Vous voyez qu'on parle de quatre patients sous tirzépatide 5 milligrammes, cinq sous 10 milligrammes et un sous 15 milligrammes. C'est pour cela, d'ailleurs, que les résultats ont été *poolés* dans cette analyse.

En conclusion, on a un effet majeur sur le poids malgré une incertitude liée aux pertes de vue. On a envie de savoir, comme pour le sémaglutide, quel sera le retentissement sur les comorbidités cardiovasculaires, notamment sur les MACE. Ce sont des résultats qui sont attendus pour 2027, résultats auxquels a été conditionné d'ailleurs le SMR, comme l'a rappelé la cheffe de projet tout à l'heure. Sur l'effet sur l'incidence du diabète de type 2, l'ampleur de l'effet semble importante sur un tout petit nombre d'événements avec des censures probablement informatives, mais qui devraient plutôt être en défaveur du traitement, pas a priori de surestimation de la taille d'effet de ce côté.

C'était tout ce que j'avais à dire sur la population de patients prédiabétiques. Après, j'avais une autre question pour l'expert chez les patients apnéiques, mais je vais attendre mon tour parce que je vois qu'il y a beaucoup de mains levées.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci Mathieu. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'avais une question pour Monsieur Oppert et merci à nos deux experts pour leur présentation. N'est-ce pas normal d'observer une réduction du risque de diabète chez un patient qui réduit l'hémoglobine glyquée ? Ou autrement dit, quelle est la part imputable à l'effet sur la perte du glucose, comparativement à la perte de poids ?

M. OPPERT.- Quel serait l'effet indépendamment de la perte de poids, vous voulez dire ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, je sais bien que l'insuline fait prendre du poids, mais les patients seraient placés sous insuline, on n'observera pas de diabète. Il y a quelque chose qui pourrait être lié à l'insulinorésistance. Il y a quelque chose qui est lié à l'effet idiosyncrasique sur les récepteurs du glucose, les transporteurs plus exactement. Je vois aussi le faible nombre d'événements. J'imagine qu'on ne peut pas faire de corrélation d'un effet vers un autre, mais était-ce discuté ? Quel est votre avis d'expert, si on n'a pas de données ?

M. OPPERT.- Je ne suis pas sûr que cela ait été discuté en tant que tel dans l'article. Mais ce qui est connu, c'est que chez des personnes en situation d'obésité avec une intolérance au glucose ou un prédiabète, il y a de grandes études sur le mode de vie, avec des actions intensives sur le mode de vie, qui ont montré au début des années 2000 l'effet de prévention des risques de diabète de type 2 dans cette population. Le critère identifié comme pivot était la perte de poids.

Bien sûr, il y a des aspects métaboliques sur l'insulinorésistance et tout ce que peuvent faire ces produits au niveau métabolique, mais cela a été bien identifié dans ces études, qui sont absolument majeures. Le *Diabetes prevention program* aux États-Unis avait plus de 3 000 patients suivis pendant 3 ans, arrêt prématuré de l'étude à cause de l'importance de l'effet, qui était une réduction de 60 % du risque de devenir diabétiques chez les intolérants au glucose obèse.

Une partie est liée au mode de vie, probablement, une partie est liée au critère pivot qui est le poids, mais peut-être qu'il y a un effet additionnel. Je ne sais pas si cela répond à votre question. Mais la question de savoir quelle est l'importance de la perte de poids par rapport aux autres effets du produit ne peut être analysée qu'en regardant des catégories de perte de poids variées, pour voir si on a un effet croissant par exemple. Mais cela n'a pas été fait, à ma connaissance, dans ces études.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, merci pour vos présentations. J'ai un complément à apporter : l'association ne l'a pas dit dans sa contribution, mais je connais très bien la Présidente et il y a tout de même de la discrimination des personnes à l'école, au lycée, à l'université et dans le monde du travail pour ces personnes en situation d'obésité.

Je voudrais poser deux questions. La première : ce traitement évite-t-il la chirurgie ? Suite à la chirurgie, il peut y avoir de grosses séquelles. On sait que la chirurgie, dans ces cas d'obésité, au bout de deux ou trois ans, parfois, il y a un effet de réversibilité puisque les gens oublient les conseils diététiques et reprennent du poids.

Ainsi que la prévention avec « Retrouve ton cap », qui est portée par l'assurance maladie, est évaluée : c'est-à-dire repérer d'abord les personnes en surpoids pour éviter qu'elles sombrent dans l'obésité. Les médecins auraient intérêt à prendre en charge cette prévention pour justement ne pas arriver à ces cas qui génèrent plein de comorbidités.

Merci pour votre réponse.

M. OPPERT.- Honnêtement, je ne pense pas qu'on puisse répondre précisément à la question : ces produits permettent-ils d'éviter la chirurgie ? On n'a pas de données là-dessus. Par contre, ce que l'on sait à propos de la chirurgie, c'est que le nombre de procédures pratiquées est actuellement en diminution, en particulier depuis le Covid. C'est vrai en France, c'est vrai dans le monde, et, possiblement, peut-être, la mise à disposition de ces produits joue un rôle. C'est ce que pensent les chirurgiens, mais il n'y a pas de données.

Après, bien sûr, il y a des situations cliniques, là, c'est l'avis d'expérience, avec des patients candidats à la chirurgie, chez qui le médicament peut être testé et qui, peut-être, n'ont plus besoin de la chirurgie. À l'heure actuelle, les indications sont différentes : à ma connaissance, il n'y a pas vraiment de données qui nous permettraient de dire que ces médicaments vont retarder ou remplacer la chirurgie.

Il faut voir que la chirurgie est pratiquée depuis 60 ans, qu'il y a des données avec un recul de plus de 20 ans. Par exemple, dans des études comme l'étude suédoise, qui n'était pas une étude randomisée, mais une étude avec un appariement très sérieux, on sait qu'après 20 ans, il y avait 20 % de perte de poids avec la chirurgie pas à trois ans à 20 ans. C'est remarquable. Le recul, l'expérience et les données sur la chirurgie restent, pour l'instant, sans comparaison avec ce que l'on a sur le médicament.

La deuxième question, c'est sur la prévention : pour moi, le médicament n'est pas un instrument de prévention. La prévention de l'obésité ou la prévention de l'aggravation du surpoids, ce sont des mesures de santé publique. Cela fait complètement référence à un autre domaine de prise en charge médicale. Ça fait référence au système alimentaire, à l'organisation des villes, au système de transport. Il ne faut pas tout faire reposer sur le consommateur et le nutriscore.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. Je suis bien d'accord, on n'est pas en train d'évaluer la prévention, mais la prévention a un rôle à jouer dans ces situations pour les anticiper, justement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Catherine. Nous accueillons notre Président Pierre Cochat, et je donne la parole à Geric Maura pour sa question.

M. MAURA, CNAM.- Merci d'abord au Professeur Oppert pour sa présentation sur un sujet difficile, parfois hystérisant. C'était très concret. Merci.

Dans le projet d'avis qu'on a reçu, la chirurgie n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent. Vous avez laissé la porte ouverte dans votre présentation. Ma question est : dans l'indication que l'on évalue aujourd'hui, c'est-à-dire un IMC supérieur à 35 en seconde intention, y a-t-il une place, et si oui laquelle, pour la chirurgie dans la prise en charge des patients ? Merci.

M. OPPERT.- Les indications de la chirurgie ont été mises à jour récemment par la HAS, justement dans le document de 2022 sur la prise en charge de niveau 2 et 3. Ce sont des précisions qui ont été apportées. Les indications restent à un IMC supérieur à 40, ou supérieur à 35 avec une ou plusieurs comorbidités susceptibles d'être améliorées par la perte de poids.

Ces comorbidités, qui ont été beaucoup mieux définies que précédemment dans le document de 2022, incluent les différentes comorbidités discutées aujourd'hui, à savoir le syndrome d'apnée du sommeil, l'insuffisance cardiaque et le diabète. Ce que j'ai compris de la demande, c'est supérieur à 35 sans mention de comorbidités. La chirurgie, c'est supérieur à 35 avec comorbidités susceptibles d'être améliorées par la perte de poids. Il y a une différence.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Etienne Lengliné.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, merci pour votre rapport. J'avais une question concernant les arrêts de traitement, notamment dans les cohortes de patients traités hors essai. Il commence à y en avoir un certain nombre, qui ne sont pas forcément dans un contexte français, mais les taux d'arrêt de traitement dans la première année sont parfois extrêmement plus importants que ceux décrits dans les études cliniques, pouvant être deux à trois fois supérieurs. Et ce n'est pas seulement pour des problèmes d'accès ou de prix. Je voulais savoir ce que vous en pensiez, et dans quelle mesure cela pourrait impacter des critères de jugement, comme ceux qu'on cherche à prévenir, notamment de mortalité cardiovasculaire, apnée du sommeil, etc., tous ceux qui ont été décrits, puisque les patients qui arrêtent reprennent du poids et donc probablement n'auront pas bénéficié de la prévention attendue. Dans certaines cohortes, il y a quasiment une personne sur deux, voire plus, qui arrête dans la première année, ce que je trouve énorme personnellement. Est-ce que vous pouvez commenter cela ?

M. OPPERT.- Je ne suis pas pharmacologue, mais le premier commentaire est que, le domaine de l'obésité est un des domaines dans lequel l'attrition est la plus élevée, même dans les essais. C'est tout de même une partie importante des personnes qui arrêtent, même dans les essais. Dans la vraie vie, je ne connais pas très précisément les données auxquelles vous faites allusion, mais il me semble qu'il aurait avoir une estimation précise en vie réelle des effets secondaires gastro-intestinaux, pour voir quelle est la différence par rapport aux essais.

Il me semble que, dans notre expérience, le facteur du prix et du remboursement est un facteur majeur. Comme vous le savez, il y a eu un accès précoce pour le sémaglutide qui va s'arrêter le 31 décembre 2025. Il y a toute une population, quelques milliers de patients peut-être, qui ont bénéficié de ce produit sémaglutide pendant deux ans, une fraction infime va pouvoir continuer à le payer. Je pense que ce facteur est très important. Après, les effets secondaires sont très fréquents, il faut tout de même les prendre en compte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, j'ai été frappé par l'un des résultats de l'étude SUMMIT qui s'adresse à des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection conservée, qui est la mortalité. C'est le double dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Cela porte sur des petits nombres, mais cela interroge. Pensez-vous que c'est un effet lié au hasard ou faut-il avoir une prudence particulière avec ce traitement chez les patients qui ont une comorbidité cardiovasculaire ? C'est un peu contre-intuitif, d'ailleurs.

M. OPPERT.- Oui, mais ce critère n'était pas significatif quand on l'isolait. C'est important à prendre en compte.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais c'est double, deux fois plus.

M. OPPERT.- Vous savez que la question du poids et de l'insuffisance cardiaque, c'est vraiment un sujet très débattu, parce que, pendant longtemps, on a parlé du paradoxe de l'obésité, à savoir que les personnes en insuffisance cardiaque et en obésité avaient, d'après différentes données une meilleure survie que les patients en insuffisance cardiaque et non en obésité. En sachant qu'effectivement, la cachexie et la dénutrition peuvent vraiment être un des problèmes.

Cette question est complexe, parce qu'il semble bien qu'il y ait un bénéfice à perdre du poids quand on est obèse et insuffisant cardiaque, mais c'est vraiment une question très délicate. Possiblement, les produits ont des effets qui sont au-delà des effets sur le poids, c'est très possible, mais je ne peux pas répondre plus précisément, n'étant pas cardiologue, à votre question. Je suis d'accord que ça interroge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va profiter de votre présence pour deux dernières questions, celle de Dominique Trégourez, d'abord, et de Thierry Pacon, ensuite.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour et merci pour cet exposé. Je voulais parler des femmes qui risquent d'être enceintes ou qui peuvent l'être à l'instauration de ce médicament, et je voulais savoir quels étaient les risques et les recommandations. D'autre part, les troubles digestifs apportent aussi une modification de l'absorption de certains médicaments à marge thérapeutique étroite comme le LEVOTHYROX et les contraceptifs oraux. Quelles sont aussi les recommandations à ce sujet ?

M. OPPERT.- Pour la première question, par rapport aux femmes enceintes, le médicament n'est pas à prescrire pendant la grossesse. Au-delà de ça, je n'ai pas de données. Je ne connais pas les données sur ce sujet en détail.

Ensuite, la pharmacocinétique ou la pharmacologie des contraceptifs oraux en situation d'obésité, c'est une problématique. La pharmacocinétique peut être modifiée, leur efficacité peut être diminuée indépendamment des troubles digestifs. Les troubles digestifs ajoutent certainement quelque chose. Cela a été vu en particulier dans le cas de la chirurgie qui modifie l'absorption. Il y a des questions sur l'efficacité des contraceptifs dans ces situations de modification digestive. Je crois qu'il faut être effectivement prudent.

Ce n'est probablement pas une bonne idée d'entamer une grossesse quand on est en train de perdre beaucoup de poids. Ce sont les recommandations qui sont faites dans le cadre de la chirurgie. On recommande au moins douze à dix-huit mois après la chirurgie pour démarrer une grossesse, sachant que, malgré tout, quand il y a des grossesses dans l'espace de perte de poids majeure, elles se passent plutôt pas si mal par rapport à l'ensemble des grossesses chez les femmes en situation d'obésité. Il y a une vigilance, bien sûr, pour tous les médicaments, s'il y a des troubles digestifs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière question Thierry.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Je suis perdu avec le sémaglutide, avec le statut. Pouvez-vous m'éclairer, parce que, pour moi, dans le périmètre qui nous concerne aujourd'hui, le sémaglutide avait été évalué par la CT et il était important, IV. Puis un accès précoce a été donné, qui a été retiré, à ma connaissance. Aujourd'hui, il n'y a pas d'accès au sémaglutide ou y a-t-il un accès au sémaglutide ? Si oui, pour quels patients ?

M. OPPERT.- Le sémaglutide est commercialisé. On peut se le procurer dans les indications de l'AMM, c'est IMC supérieur à 30, ou supérieur à 27 avec une comorbidité. Les deux produits sont disponibles. Pour l'accès précoce, il a été prolongé jusqu'au 31 décembre 2023, à ma connaissance. L'accès précoce ne concerne que le sémaglutide. Les indications de l'accès précoce étaient très restrictives, parce que c'était IMC supérieur à 40 avec une comorbidité. C'est encore plus restrictif que les différents cas de figure qui ont été évoqués.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Monsieur Oppert. On va vous remercier pour votre éclairage, votre présentation très claire et vos réponses aux questions. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons statuer sur notre évaluation. Merci à vous, bonne journée.

(Le Pr Jean-Michel Oppert quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour à tout le monde. Je suis désolé, je suis arrivé il y a quelques minutes, je n'ai pas pu participer au débat et je remercie Michel de l'avoir fait. Avez-vous des questions ou des commentaires suite à la discussion qu'il y a eu avec l'expert ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Marnieu, tu voulais poser une question.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais une question, mais on y a répondu partiellement. C'était vraiment sur le périmètre de la demande de remboursement par rapport au périmètre de l'AMM. C'est vrai que je suis assez frappé de cette différence et c'est quelque chose qui me semble important à souligner. Si on se base sur les données qui ont été soumises, notamment chez les patients apnéiques, ce sont des patients qui avaient un IMC à 39. L'AMM dit IMC supérieur à 27 avec comme comorbidité le syndrome d'apnée du sommeil. Le gain, le bénéfice espéré chez des patients qui ont un IMC à 27 et qui sont apnéiques me semble être assez différents de ceux de l'essai clinique. C'était là-dessus que j'aurais aimé entendre l'expert. Mais si j'ai bien compris, là on fait une réévaluation uniquement chez les patients dont l'IMC est supérieur à 35. Cette question est un peu moins applicable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quand tu disais que l'IMC était à 39, c'est l'IMC moyen, je suppose ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- L'IMC moyen, oui, dans SURMOUNT-OSA.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quels étaient les IMC les plus bas ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Le critère d'inclusion, c'était l'IMC supérieur à 30. On est déjà au-dessus de l'AMM, mais la population est très différente.

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

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Oui, merci de vos présentations. Je voulais vous poser la question du positionnement par rapport au sémaglutide. J'aurais bien aimé poser la question à l'expert, mais je ne sais pas si méthodologiquement, Mathieu, tu as regardé cette étude aussi et si, pour vous, la réponse est claire ou pas.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- La comparaison directe dont tu parles, je ne l'ai pas regardée en détail, mais c'est vrai que, comme l'avait souligné la cheffe de projet, il y avait tout de même pas mal de limites à cette étude. La grosse différence que l'expert a évoquée, c'est que le sémaglutide a démontré un effet sur les critères cardiovasculaires majeurs, ce que n'a pas encore démontré le tirzépate. On attend les résultats de l'étude pour 2025.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Le tirzépate a démontré un bénéfice sur le diabète ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Oui, avec les limites que j'ai notées. On parle de dix événements au total. Pour moi, ce sont plus de premiers résultats très prometteurs, mais ça reste des résultats assez préliminaires tout de même.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Geric.

M. MAURA, CNAM.- Je reviens avec ma question sur les CCP et la chirurgie. L'expert considère qu'avec les données de recommandation de la HAS, il y a une indication chez les plus de 40 ou les plus de 35 en termes d'IMC avec une comorbidité, ce qui tombe dans l'indication. Pourquoi avoir exclu la chirurgie ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- J'imagine que c'est chez les plus de 35 sans comorbidité, entre 35 et 40.

M. MAURA, CNAM.- Ceux qui sont avec plus de 35 et une comorbidité, et ceux qui sont à plus de 40, sont forcément inclus dans l'indication actuelle de seconde intention avec IMC supérieur ou égal à 35, donc la chirurgie, dont on connaît les bénéfices. Il a rappelé l'étude américaine, il a rappelé les effets à 40 % de perte de poids à plus de 20 ans. La chirurgie, dans l'avis actuel, n'est pas considérée comme un CCP. Pourquoi ? Alors qu'on sait que, d'après tout ce qui est dit aujourd'hui par les experts, elle a une place, peut-être encore à préciser, mais elle a une place dans l'indication. Je ne sais pas si je suis clair.

Je ne comprends pas parce qu'à un moment donné, c'est la question qui va aussi se poser : comment on stratifie la prise en charge des patients en fonction de leur poids, de leur comorbidité, mais aussi de l'opportunité de faire une chirurgie. Parce que dans l'avis, il est mentionné les limites que l'on connaît bien de la chirurgie, en termes d'effets indésirables et de possibles échecs. Mais ces limites pourraient être appliquées également à MOUNJARO. On n'a pas de recul à long terme. Il y a des arrêts, il y a la question de la tolérance. Je ne comprends pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis assez d'accord avec toi, Geric. Quelles sont les recommandations pour la chirurgie ? La cheffe de projet peut nous le rappeler ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qu'on avait mis dans l'avis, c'est que la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez tous les patients et, selon le profil, ils ne sont pas

forcément éligibles à la chirurgie bariatrique selon l'âge, l'état de santé physique ou psychologique aussi. Après, j'ai trouvé que l'expert était assez clair là-dessus. Pour moi, les deux indications ne se superposent pas.

M. MAURA, CNAM.- Si.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Elles se chevauchent, mais elles ne sont pas complètement...

M. le Pr COCHAT, Président.- Elles se chevauchent. Si je peux me permettre, j'ai assisté à plusieurs débats sur cette chirurgie de l'obésité. La composante psy est tout de même extrêmement importante.

M. MAURA, CNAM.- Oui, mais cela fait partie des options thérapeutiques et vous l'excluez de la prise en charge médicamenteuse uniquement de l'obésité. Quand on parle de prise en charge de l'obésité, on ne parle que du médicament. Alors qu'on a une option thérapeutique éprouvée au cours du temps avec des effets, et des effets indésirables comme pour MOUNJARO, qui n'apparaît plus dans la prise en charge de l'obésité. C'est tout de même un signal hyper fort, là.

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

M. DIATTA, pour la HAS.- Il faut le préciser.

M. MAURA, CNAM.- Surtout, ce n'est pas le laboratoire qui va faire une comparaison alors qu'elle aurait tout lieu d'être avec cette technique. On n'aura pas des données d'essais cliniques là-dessus, mais des données de vie réelle avec toutes les limites qu'on peut connaître.

M. le Dr BONNET, membre de la CT.- Si je peux me permettre, la comparaison avec la chirurgie est complexe parce que la chirurgie n'est pas juste un axe avec une certaine efficacité, mais c'est aussi, par exemple, de la chirurgie plastique derrière. C'est aussi un traitement substitutif à vie. C'est à comparer avec le traitement médical pour lequel on a une reprise de l'obésité à l'arrêt. Ce n'est pas une comparaison.

M. MAURA, CNAM.-, Mais il y a plein d'implications pour le MOUNJARO derrière.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi. Dernière intervention, Albert. Désolé Catherine, mais on s'arrêtera après Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Justement, on a vu plein de données, pour certaines, on les avait déjà. Aujourd'hui, c'est le laboratoire qui demande une réévaluation pour une amélioration de son ASMR de V à IV, si j'ai bien compris. Mathieu, en deux mots, qu'a-t-on de nouveau qui nous laisserait penser qu'on peut passer de V à IV ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Ce que nous avons de nouveau, c'est l'étude chez les prédiabétiques qui montre qu'on diminue l'incidence du diabète. C'est l'étude chez les apnéiques qui montre une diminution de l'index apnée-hypopnée qui est tout de même très

importante, y compris chez les patients traités par CPAP. C'est l'étude SUMMIT chez l'insuffisant cardiaque qu'on a évoquée aussi. En gros, je n'étais pas dans la CT, mais pour avoir un peu vu les échanges, je pense que ce qui avait motivé l'ASMR V initialement, c'était uniquement sur le poids, avec des doutes aussi en termes de toxicité, qui était mentionnée dans l'avis précédent, me semble-t-il. Aujourd'hui, on a tout de même un peu plus de recul sur le profil de tolérance, mais les données supplémentaires concernent ces quelques sous-groupes. Les vraies données supplémentaires qu'on attend, ce sont les données de l'essai de morbi-mortalité qu'on aura en 2027.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on doit le comparer au sémaglutide, le sémaglutide avait montré des effets sur les MACE.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Oui, tout à fait.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il veut le même niveau que le sémaglutide, mais sans avoir montré un effet sur les événements cardiovasculaires.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Après, c'est vrai que, par rapport au sémaglutide, il y a une cohérence à maintenir cet ASMR V. C'est vrai qu'une ASMR V, cela veut dire aussi : aucune amélioration. Considérer qu'on n'a aucune amélioration, pas même mineure, au vu des effets, c'est aussi une position assez forte.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il faudrait IV et demi.

M. le Pr COCHAT, Président.- On a manifestement un effet sur le poids. On a un effet sur les éléments de sommeil, l'action sur l'état cardiaque, mais on n'a pas les données de la mortalité ni la morbidité cardiovasculaire. Ce sont les données intermédiaires qui nous mettent en difficulté. Je suis assez d'accord pour le IV et demi. C'est vrai que cela va dépendre du poids que chacun donne à ces éléments. Je propose qu'on passe au vote.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est versus quoi ? C'est versus sémaglutide ou dans la stratégie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que c'est dans la stratégie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La question qui se pose, Pierre, c'est tout de même que nous avons aussi un SMR conditionnel. La question, c'est de savoir si on change. Si on change, cela veut dire qu'on lève la conditionnalité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui et on ne pourrait pas, pour aller dans ton sens Michel, pour ceux qui auraient envie de mettre un IV, ce n'est pas très cohérent de garder un SMR conditionnel avec un IV. Au-delà des éléments discutés avec Albert.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ou on maintient notre évaluation ou on change l'évaluation et, à ce moment-là, on lève la conditionnalité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On l'avait conditionné sur les résultats de 2027, non ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui de SUMMIT.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela reviendrait à changer.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était conditionné aux résultats de l'étude SURMOUNT-MMO. On n'a pas encore les résultats disponibles qu'en 2027. Ce n'était pas les résultats de l'étude. On n'attendait aucune des études présentées aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était formulé comme cela. Autrement dit, la conditionnalité, on ne peut pas la remettre en question. Quelque part, on est un peu limité parce que je ne vois pas de SMR conditionnel avec une ASMR IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si. On peut la remettre en question, si on considère que les éléments qui sont des éléments cliniques, mais qui ne sont pas ceux que nous attendions, peuvent être considérés tout de même comme des éléments.

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

M. le Dr FACON, membre de la CT.- On peut lever la conditionnalité en gardant V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Ce que je vous propose dans ce cas, ce n'est pas de voter maintien ou pas, c'est de revoter l'ensemble.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Pierre, tu disais qu'on ne peut pas avoir de SMR conditionnel avec une ASMR autre que V ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas interdit par la loi, mais ce n'est pas logique. Intellectuellement, ce n'est pas logique.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si vous pouvez tout de même maintenir la conditionnalité pour revoir ce dossier quand ces données seront disponibles, je ne pense pas que cela soit lié au niveau de SMR ou d'ASMR ces données. Vous voulez ces données, et comme vous le faites parfois, exigez de revoir le médicament dès que ces données seront disponibles.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'ASMR qu'on améliorerait le serait sur des données qu'on n'avait pas demandées au départ. Je ne dis pas que ce n'est pas possible, mais intellectuellement, cela vous paraît bizarre.

M. DIATTA, pour la HAS.- Comme l'a dit Michel, vous avez de nouvelles données aujourd'hui que vous évaluez. Ce sont des données qui n'étaient pas forcément attendues, mais vous les avez. Si ces données apportent des réponses à des questions que vous attendiez dans le cadre du dossier précédent, ces éléments permettent aujourd'hui de revoir votre vote. Maintenant, si vous estimez que ces données ne sont pas suffisantes pour lever la conditionnalité, vous pouvez maintenir la conditionnalité et revoir le dossier en 2027 quand vous aurez ces données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a un deuxième point, Thierno. Si l'on met une ASMR IV dans la stratégie, cela veut dire que l'on considère effectivement que cela fait mieux que le sémaglutide.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, ce sont des développements concomitants ces produits. Aujourd'hui, si vous le positionnez dans la stratégie, cela sera forcément au même titre que le WEGOVY que vous avez vu récemment. Par contre, si vous estimez que les éléments dont vous disposez ne permettent pas de le situer par rapport au WEGOVY, vous pouvez maintenir votre V, dans l'attente des données supplémentaires attendues par la commission.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est très clair pour moi.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sinon, une des possibilités, ce serait aussi pour refléter le fait qu'on a un certain nombre de nouvelles données qui sont cliniquement pertinentes, il ne faut pas les balayer, on pourrait être le positionné dans la partie Place dans la stratégie thérapeutique et le moduler à ce niveau, en disant que, comme il y a des données chez les patients avec atteinte du sommeil, etc. On peut le mentionner à cet endroit pour que ces patients puissent être privilégiés, et de garder un SMR conditionnel axé sur les données cardiovasculaires, mais de l'implémenter tout de même pour montrer qu'on a pris en compte ces données, en gardant un V lié à la conditionnalité.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Un V, cela ne change pas.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais V par rapport à quoi ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est bizarre parce que, si on dit que chez les patients apnéiques, par exemple, il n'y avait aucune donnée et que c'est le premier à montrer un effet, un V, cela semble paradoxal.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord sur le fait que cela pourrait être un IV. Personnellement, je me questionne encore, pour ne rien vous cacher, mais cela m'ennuie de mettre un IV par rapport à un IV de WEGOVY.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne peut pas mettre un IV par rapport à WEGOVY, qui a montré un effet sur le critère MACE, ce n'est pas possible. Je ne vois pas comment. On est obligé de le mettre dans la stratégie puisque WEGOVY a l'AMM. Je crois que c'est la stratégie que l'on est obligé d'aborder. La question est de savoir si on lève par rapport aux éléments que l'on a. On a l'apnée, on a l'insuffisance cardiaque, on a le diabète, on a vu que c'était fragile. La question est de savoir si c'est suffisant pour dire que c'est mieux que sémaglutide.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est dans un autre registre. On change de registre, mais on ne joue pas sur la morbi-mortalité. C'est tout de même moins robuste.

M. DIATTA, pour la HAS.- La mortalité n'était pas significative. Je vous rappelle que la mortalité était non significative dans ces études.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était un critère composite, dans lequel il y avait le composite tout de même. Même si on sait très bien que...

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Michel, si on met IV, ça ne veut pas dire que c'est mieux que le sémaglutide, parce que le sémaglutide a déjà un IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on met dans la stratégie, obligatoirement, si on met un IV dans la stratégie, WEGOVY y est déjà. Par conséquent, on dit que ça fait mieux que...

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais le problème, c'est que c'est concomitant sur les études, non ?

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, c'est concomitant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais vous pouvez dire, au même titre que, on a déjà rencontré ce cas, au même titre que WEGOVY.

M. le Pr COCHAT, Président.- Avec un IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut mettre au même titre que WEGOVY actuellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que chacun se sente libre, parce que c'est un problème complexe. D'où l'intérêt de la commission, que chacun revote chacun des critères. On n'aligne pas sur WEGOVY ou sur l'évaluation précédente de MOUNJARO. On revote ISP. MOUNJARO, la première fois, va-t-il à l'ISP ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- WEGOVY en a-t-il un ?

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous laisse voter sur ISP, SMR, ASMR.

Un intervenant.- Et la conditionnalité ?

M. le Pr COCHAT, Président.- La conditionnalité, absolument, du SMR.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il est arrivé qu'une ASMR IV soit accompagnée de SMR conditionnel, c'est rare, mais c'est arrivé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je sais que ce n'est pas interdit, mais intellectuellement, ce n'est pas très logique. Je ne veux pas influencer votre vote, mais, sur un plan logique, je garderais le SMR conditionnel, puisque les éléments de conditionnalité qu'on a donnés ne sont pas levés.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- On vote dans la restriction et en miroir ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix pour. Concernant le SMR, j'ai 22 voix pour important, dont 1 voix qui a levé la condition. Pour l'ASMR, j'ai 15 voix pour IV, 7 voix pour V. Pour le SMR en miroir, 22 voix pour insuffisant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est SMR important, conditionnel, avec IV, au même titre que WEGOVY

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous.

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

INDEX

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude du terme suivant :

endorsé.....9

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