

Direction générale en charge des opérations
Modérateurs : Pierre Demolis/ Jean- Michel Race

Comité scientifique temporaire (CST) Analyse de l'usage des analogues GLP-1 (aGLP-1) Séances du 19 décembre 2023 et du 15 février 2024

Ordres du jour

| Points | Sujets abordés | Pour audition, information, adoption ou discussion |
|-----------|---|--|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Introduction aux objectifs du CST | Pour information |
| 1.2 | Rappel des règles déontologiques régissant le fonctionnement des CST | Pour information |
| 1.3 | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | Pour information |
| 2. | Données présentées | |
| 2.1 | État des autorisations de mise sur le marché (AMM), situation actuelle des tensions et état des mesures mis en place | Pour information |
| 2.2 | Description des bonnes pratiques d'usage des aGLP-1 en diabétologie, tour d'horizon des recommandations | Pour information |
| 2.3 | Description des bonnes pratiques d'usage des aGLP-1 face à l'obésité et au surpoids, tour d'horizon des recommandations | Pour information |
| 2.4 | Données de surveillance | Pour information |
| 2.5 | État de l'usage, y compris mésusage et fraude, information de la CNAM | Pour information |
| 2.6 | Adaptation des recommandations aux différentes situations d'approvisionnement | Pour discussion |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent le 19.12.23 | Présent le 15.02.24 |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ABRAMOVICI Francis | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| AVENIN Guillaume | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| CERMINARA Laura | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FAILLIE Jean-Luc | Membre – Évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GERBIER Léonie | Membre en qualité de représentante des associations des usagers du système de santé | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LAROCHE Marie-Laure | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LELLINGER Solène | Membre – Présidente | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MAZENS Yann | Membre en qualité de représentant des associations des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| OPPERT Jean-Michel | Membre | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DE STOPPELEIRE ADIDA Chloé | Membre | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ANGLADE Isabelle | Représentante la Direction générale de la santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GOLLANDEAU Arnaud | Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| COUPAYE Muriel | Auditionnée en tant que spécialiste de la nutrition-endocrinologie | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GLEMOT Jean-Marc | Auditionné en tant que représentant du Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LARGER Etienne | Auditionné en tant que membre du CA de la Société francophone du diabète (SFD) | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| LAVILLE Martine | Auditionnée en tant que spécialiste de la nutrition | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| RACCAH Denis | Auditionné en tant que spécialiste de la nutrition | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SARROCA Marion | Auditionnée en tant que représentante de la Ligue nationale contre l'obésité | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SPINDLER Didier | Auditionné en tant que représentant du Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| THEBAUT Jean-François | Auditionné en tant que représentant de la Fédération française des diabétiques (FFD) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent le 19.12.23 | Présent le 15.02.24 |
|----------------------|--|-------------------------------------|------------------------|
| THERASSE Carole | Auditionnée en tant que représentante de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) | <input checked="" type="checkbox"/> | |

| ANSM | | | |
|----------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| DE LA VOLPILIERE Alexandre | Directeur général adjoint en charge des Opérations (DGAO) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DEMOLIS Pierre | Modérateur (DGAO) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| RACE Jean-Michel | Modérateur (DGAO) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BENSAAD L. Badis | Direction médicale médicaments 1 (DMM1) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| CACHET Mélanie | Directrice adjointe de l'inspection (DI) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DE FRANSSU Axelle | Direction de la communication et de l'information (DIRCOM) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FERARD Claire | Direction de la surveillance (DS) | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| FOSSET Carole | Direction réglementation et déontologie (DRD) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LE SAULNIER Carole | Directrice réglementation et déontologie (DRD) | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| PONS Anne-Cécile | Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| REBISCOUL Baptiste | Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| SACCAL DIAB Dahlia | Direction de la surveillance (DS) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Abréviations

| | |
|------|--|
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| CPD | Conditions de prescription et de délivrance |
| CST | Comité scientifique temporaire |
| DGAO | Directeur général adjoint en charge des opérations Direction générale adjointe en charge des opérations |
| DPI | Déclaration publique d'intérêt |
| GLP1 | Glucagon-like-peptide-1 |
| HAS | Haute autorité de santé |
| SNDS | Système national des données de santé |

Introduction

Alexandre de la VOLPILIERE – DGAO de l'ANSM - rappelle l'importance que constitue cette thématique pour l'ANSM et la nécessité de mettre en place des discussions collégiales avec l'ensemble des parties prenantes (représentants des professionnels de santé et des patients, autorités de santé) dans le but d'établir un état des lieux de l'usage des agonistes GLP-1 (aGLP-1).

Les principaux objectifs de ce comité sont mentionnés, notamment une réflexion sur les utilisations actuelles, à la fois conformes et non conformes aux autorisations de mise sur le marché (AMM) existantes pour ces produits. Il est également nécessaire d'élaborer des conduites à tenir et une information adaptées aux situations de tension d'approvisionnement afin d'en limiter les conséquences sur la santé des patients (bon usage et recommandations d'utilisation). L'identification des canaux de communication pertinents, à même de toucher l'ensemble des parties prenantes, seront aussi un sujet de réflexion. Il est rappelé que les CST ont vocation à éclairer les décisions de l'agence.

Les règles déontologiques régissant le fonctionnement des CST (règles de transparence, de communication et de publication de compte rendu) sont rappelées aux participants. Il est précisé que la HAS a indiqué être dans l'impossibilité d'être représentée pour les deux premières séances.

Des participants souhaitent revenir sur les principales difficultés rencontrées avec ces spécialités, et en particulier les difficultés d'approvisionnement conduisant à des situations de perte de chance pour les patients. Des clarifications sur la situation et la gestion de ces tensions d'approvisionnement aux niveaux européen et mondial, sur les problématiques de fabrication et de façonnage de ces produits sont demandées.

Plus globalement, cette première séance permet également d'identifier les sujets et les contours des discussions à mener lors des prochaines séances.

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Solène LELLINGER est désignée comme présidente du CST.

Après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, le modérateur précise que des situations de conflits d'intérêts ont été identifiées ou signalées au regard des thématiques qui seront traitées par le CST. Toutefois, ces situations n'engagent pas de mesures spécifiques compte tenu du caractère informationnel des premières séances.

Des liens de type 2 ont été identifiés pour certains membres nommés mais sans rapport avec l'objet du CST.

Au cours des séances suivantes, des auditions d'experts dont la contribution est indispensable à la conduite des travaux seront réalisées. Ces experts ne sont pas membres du CST en raison des liens d'intérêts qu'ils présentent. Ils seront entendus en qualité de personne auditionnée pour éclairer les débats, mais devront quitter la séance lors des discussions et votes des membres. Seuls les membres du CST valident les comptes rendus et votent le cas échéant.

Données présentées

- *État des AMM, situation actuelle des tensions d'approvisionnement et point sur les communications de l'ANSM, actions / mesures de réduction du risque, situation internationale (Badis Bensaad – DMM1 – ANSM)*
- *Description des bonnes pratiques d'usage des aGLP-1 en diabétologie, tour d'horizon des recommandations (Etienne Larger - PUPH chef de service Diabétologie, Université de Paris René Descartes Cochin)*
- *Description des bonnes pratiques d'usage des aGLP-1 face à l'obésité et au surpoids, tour d'horizon des recommandations (Martine Laville - Nutrition, Professeur Honoraire, Université Claude Bernard Lyon 1)*
- *Données de surveillance (Pr. Jean-Luc Faillie - service de pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Montpellier)*
- *État de l'usage, y compris mésusage et fraude, information de la CNAM (Arnaud Gollandeau (CNAM))*

Discussions

En réponse à la demande des participants de clarifier les mesures mises en place par l'ANSM pour assurer la gestion de ces tensions d'approvisionnement, la responsabilité première des laboratoires pharmaceutiques relative à un approvisionnement approprié et continu des médicaments qu'ils commercialisent en France est rappelée. Les différentes mesures de gestion des tensions d'approvisionnement mises en œuvre, notamment les mesures de contingentement d'ordre quantitatif et qualitatif, sont présentées. Les obligations des laboratoires pharmaceutiques dans la gestion des situations de tension d'approvisionnement présentes dans le code de la santé publique (caractère de médicament d'intérêt thérapeutique majeur, stock de sécurité, plans de gestion des pénuries) sont détaillées.

Les communications et recommandations relatives à la prise en charge des patients sous aGLP-1 en situation de tension publiées sur le site de l'ANSM sont rappelées.

Les éléments d'information et la description des recommandations d'utilisation des aGLP-1 présentés permettent de clarifier l'intérêt et surtout la place thérapeutique de ces spécialités dans la prise en charge de pathologies de santé publique majeures comme le diabète de type 2 et l'obésité.

Les remontées du terrain témoignent d'une utilisation et diffusion très vastes de ces produits, et par conséquent d'une population cible qui pourrait dépasser celle initialement estimée dans les avis de la commission de la transparence de la HAS.

Des praticiens participants à la réunion corroborent ces remontées du terrain et notamment de la satisfaction exprimée par la majorité des patients traités par aGLP-1 vis-à-vis du contrôle de leur diabète d'une part, et de la perte de poids d'autre part.

Un point d'attention ressort de cet état des lieux : la multiplication des indications et des cibles cliniques éligibles à l'utilisation de ces produits.

L'intérêt croissant pour cette classe thérapeutique devra être mesuré au regard de la balance bénéfice-risque.

L'ensemble des participants souligne la nécessité de ne pas opposer diabète et obésité, mais au contraire de systématiquement prendre en compte ces deux axes pour les séances et communications à venir.

Il apparaît que les recommandations d'utilisation émises par l'ANSM dans le contexte des tensions d'approvisionnement ne sont pas toujours respectées, en particulier s'agissant des consignes portant sur les initiations de traitement (la recommandation dans le contexte actuel étant de réserver les stocks disponibles aux patients déjà traités et de ne pas initier de traitement chez de nouveaux patients). L'ANSM rappelle que ses recommandations visent à guider la pratique médicale dans un contexte de tensions d'approvisionnement mais qu'elles ne sont pas contraignantes pour autant ; elles reposent sur la responsabilité des acteurs concernés.

Certains participants mettent en avant la nécessité de renforcer les canaux d'information vers les parties prenantes afin de faciliter l'application des mesures décidées en cas de tension. Ces mesures n'étant pas contraignantes, un travail pédagogique auprès de l'ensemble des parties prenantes (professionnels de santé et patients) est à mener pour renforcer et appuyer ces recommandations, et rappeler le bon usage.

Il est fait mention d'une enquête en cours de l'Agence européenne du médicament auprès de l'ensemble des agences européennes sur l'usage détourné d'Ozempic, avec demande de partage des résultats de cette enquête aux membres du CST lorsque ceux-ci seront disponibles.

L'utilisation de l'ensemble des vecteurs d'information disponibles à destination des professionnels, académiques, institutionnels ainsi que les réseaux sociaux semble nécessaire pour favoriser l'adhésion de chacun, patients compris, aux messages de bon usage.

Ce point a émergé lors d'un atelier organisé par l'ANSM en octobre 2023 sur la lutte contre le détournement des analogues de GLP-1 à des fins d'amaigrissement. Avec 3 autres ateliers, il s'inscrivait dans le cadre d'une journée de réflexion et d'échanges entre tous les acteurs (représentants des associations de patients, de la société civile, des pharmaciens et des médecins) et en présence de plusieurs institutions sanitaires sur la thématique du bon usage des médicaments.

Les participants soulignent l'intérêt de pouvoir réfléchir aux conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces médicaments.

Les présentations exposées au comité sont suivies de séquences de questions-réponses permettant de dégager les pistes suivantes :

- En diabétologie, les aGLP-1 ont pris une place importante dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2, place soulignée par de multiples recommandations notamment de sociétés savantes. L'efficacité des différents médicaments disponibles à ce jour et de ceux qui vont arriver sur le marché laisse présager un usage potentiellement très large au sein d'une population éligible en évolution croissante. Cette efficacité doit être considérée au regard des effets indésirables, parfois graves, associés à leur utilisation. Cet aspect des données de sécurité fera l'objet d'une séance du CST dédiée.
- L'engouement pour les aGLP-1 dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids est lié aux nombreuses publications suggérant une efficacité importante dans ces pathologies ainsi qu'à sa résonance dans la sphère médiatique. Il existe un fort intérêt des cliniciens et des patients relatif à l'arrivée prochaine de ces médicaments dans ces indications sur le marché français. L'accès précoce de la spécialité Wegovy qui a inclus de l'ordre de 7000 patients français en est notamment une illustration.
- L'étude des données issues du SNDS ne met, à ce jour, pas en évidence que l'utilisation des aGLP-1 chez les personnes non diabétiques contribuerait de manière importante aux ruptures de stock sur cette classe médicamenteuse.

- Les ruptures et tensions d'approvisionnement actuellement constatées sur ces médicaments sont principalement dues à une hausse de la demande mondiale au regard de capacités de production actuellement limitées. A cet égard, les plans de gestion des pénuries (PGP) des laboratoires évoqués en séance par certains participants, sont des documents qui contiennent des pistes d'action établies de façon prévisionnelle pour pallier de potentielles tensions d'approvisionnement. Dans le cas présent, les industriels concernés sont les premiers à mettre ces molécules sur le marché. Ainsi actuellement, seule une augmentation des capacités de production permettrait de répondre à la demande mondiale. Des annonces en ce sens ont d'ailleurs été faites par les laboratoires concernés.

Conclusions du CST

Conclusions

Les points de sortie de ces deux premières réunions sont :

- La situation de tensions d'approvisionnement en médicaments de la classe des aGLP-1 trouve son origine, dans une demande supérieure à ce que les fabricants de ces médicaments avaient anticipé. Les annonces récentes des industriels d'augmentation de capacités de production mettront du temps à prendre effet.
- Les patients diabétiques et les patients en situation d'obésité pouvant bénéficier des aGLP-1 constituent une population numériquement considérable. Leurs maladies sont effectivement des pathologies chroniques qui nécessitent des traitements de long terme.
- Le CST souligne qu'il est nécessaire de ne pas opposer diabète et obésité dans le cadre de ses travaux.
- L'adaptation des recommandations d'utilisation en fonction de l'état de la disponibilité des spécialités concernées sera discutée dans le cadre d'une séance dédiée.
- Les phénomènes de mésusage, fraude ainsi que le profil de sécurité (risques d'effets indésirables) de ces spécialités seront à examiner plus en profondeur afin de dégager notamment les modalités d'information les plus appropriées pour toucher les groupes concernés (patients, grand public, professionnels de santé).