

Direction générale en charge des opérations (DGAO)

Dossier suivi par : Dr Isabelle Yoldjian (DMM1)

Comité scientifique temporaire (CST) Analyse de l'usage des analogues du GLP-1 (aGLP-1) Séance du mardi 4 juin 2024

Ordre du jour

Programme	Horaires
Introduction du CST Introduction de la séance	14h-14h15
Audition de la CNAM Présentation de l'outil d'aide à la prescription	14h15-15h15
Audition d'EpiPhare et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en charge du suivi des aGLP-1 Présentation du programme de travail sur les aGLP-1 d'EpiPhare et présentation des rapports de pharmacovigilance	15h15-16h30
Synthèse et clôture de la séance Validation du compte-rendu de la séance n°3 du CST	16h30-17h

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent le 04.06.24
Membres		
ABRAMOVICI Francis	Membre en qualité de médecin généraliste (Collège de la médecine générale CMG)	<input checked="" type="checkbox"/>
AVENIN Guillaume	Membre en qualité de médecin généraliste (Collège de la médecine générale CMG)	<input type="checkbox"/>
CERMINARA Laura	Membre en qualité de représentant des pharmaciens d'officine (Union des syndicats de pharmaciens d'officine USPO)	<input checked="" type="checkbox"/>
COUPAYE Muriel	Membre en qualité de médecin nutritionniste	<input checked="" type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre en qualité de spécialiste en pharmacovigilance (Centre régional de pharmacovigilance CRPV)	<input checked="" type="checkbox"/>
GERBIER Léonie	Membre en qualité de représentante des associations des usagers du système de santé (Fédération française des diabétiques FFD)	<input checked="" type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre en qualité de spécialiste en pharmacovigilance (Centre régional de pharmacovigilance CRPV)	<input checked="" type="checkbox"/>
LELLINGER Solène	Membre qualifié en sciences humaines et sociales Présidente	<input checked="" type="checkbox"/>
MAZENS Yann	Membre en qualité de représentant des associations des usagers du système de santé (France Assos Santé FAS)	<input type="checkbox"/>
OPPERT Jean-Michel	Membre en qualité de médecin nutritionniste	<input type="checkbox"/>
SPINDLER Didier	Membre en qualité de représentant du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)	<input checked="" type="checkbox"/>
ANGLADE Isabelle	Représentante de la Direction générale de la santé (DGS)	<input checked="" type="checkbox"/>
GOLLANDEAU Arnaud	Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)	<input checked="" type="checkbox"/>
KELLEY Sophie	Auditionnée en qualité de 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"/>
YOLDJIAN Isabelle	Directrice de la Direction médicale médicaments 1 (DMM1)	<input checked="" type="checkbox"/>

BOUCHEZ Mahaut	Centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)	<input checked="" type="checkbox"/>
FARENQ Pierre-Olivier	Centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)	<input checked="" type="checkbox"/>
CAVALIER Julie	Direction réglementation et déontologie (DRD)	<input checked="" type="checkbox"/>
LAURENT Anne	Direction médicale médicaments 1 (DMM1)	<input checked="" type="checkbox"/>
SACCAL DIAB Dahlia	Direction de la surveillance (DS)	<input checked="" type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Direction médicale médicaments 1 (DMM1)	<input checked="" type="checkbox"/>
VOISIN Séverine	Direction de la communication et de l'information (DIRCOM)	<input checked="" type="checkbox"/>
POTVAIN Marie	Direction de la communication et de l'information (DIRCOM)	<input checked="" type="checkbox"/>
RODRIGUEZ Aude	Direction de la communication et de l'information (DIRCOM)	<input checked="" type="checkbox"/>
ZUREIK Mahmoud	Directeur du GIS EpiPhare	<input checked="" type="checkbox"/>

Documentation

- Programme de travail prévisionnel d'EpiPhare sur les aGLP-1 et les nouveaux médicaments anti-obésité (décembre 2023)
- Compte-rendu du CSP de surveillance et de pharmacologie en formation restreinte expertise, séance du 30 janvier 2024, publié le 16 mai 2024, incluant un rapport de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide 1* (a-GLP-1)

Abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNOP : Conseil national de l'ordre des pharmaciens

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Comité Scientifique Permanent

DGS : Direction générale de la santé

DT2 : Diabète de type 2

EMA : Agence européenne du médicament

FFD : Fédération française des diabétiques

FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutiques de France

HAS : Haute Autorité de santé

JO : Jeux Olympiques (JO Paris 2024)

SFD : Société française du diabète

SMR : Service médical rendu

SNDS : Système national des données de santé

UE : Union européenne

USPO : Union de syndicats de pharmaciens d'officine

Introduction

Accueil des membres nouvellement nommés pour siéger dans ce CST : Dr. Spindler et Dr. Coupaye.

Introduction de l'ordre du jour :

- La séance débutera par l'audition de la CNAM sur leur futur outil d'accompagnement à la prescription, qui sera appliqué dans le cadre de la prescription des aGLP-1 en France ;
- Dans un second temps, les représentants des CRPV présenteront l'enquête nationale de pharmacovigilance menée sur les aGLP-1 ;
- Enfin, le directeur d'EpiPhare introduira le programme de travail de son équipe sur les sujets relatifs aux aGLP-1.

Des temps d'échanges sont prévus pour donner la possibilité aux membres d'interagir avec les intervenants et de réagir aux données présentées.

Aucun lien d'intérêt n'a été identifié pour les membres du comité.

L'objectif de cette quatrième séance est d'initier une réflexion au sein du comité sur les moyens disponibles pour sécuriser l'usage des aGLP-1. Cette séquence a également vocation à présenter les résultats de la surveillance menée jusque-là, et ainsi, d'investiguer les pistes de recherches complémentaires sur les effets indésirables associés à la prise d'aGLP-1.

Audition de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

Présentation de la CNAM

Représentants de la CNAM :

- Sophie KELLEY

La CNAM constate une augmentation importante des ventes de Trulicity et d'Ozempic en 2023 (+18% par rapport à 2022). Elle rappelle que la part de l'usage hors-AMM des aGLP-1 indiqués dans le diabète a été évaluée, à partir du SNDS, à 1,3% des patients (sans diabète). Par ailleurs, 4,5% de patients traités par aGLP-1 sont en monothérapie, ce qui, hors ceux présentant une intolérance à la metformine, ne devrait pas être le cas.

Pour encourager le bon usage des médicaments, et le respect des ITR (indication thérapeutique remboursable), la CNAM a développé un nouvel outil d'accompagnement à la prescription. La classe des aGLP-1 sera la première classe de médicaments pour lequel il sera déployé.

Dans un premier temps, il a vocation à distinguer les cas de diabète et les cas d'utilisation hors-indication, chez des patients non diabétiques, ou dont le profil ne correspond pas aux recommandations en vigueur. Introduit par la LFSS 2024, la mise en œuvre de ce dispositif nécessite un décret en Conseil d'Etat. Les produits de santé concernés seront fixés par arrêtés. Ce dispositif est prévu pour être dynamique avec des entrées et sorties de produits concernés. Il pourra en outre être rapidement mis à jour par la CNAM qui l'adaptera en fonction des publications aux JO des arrêtés d'inscription au remboursement.

Techniquement, ce dispositif sera déployé via un téléservice sur le site Ameli Pro, et consistera en un court formulaire de quelques cases à cocher, à remplir par le prescripteur au moment de la prescription d'un a-

GLP-1 selon le cas de figure de leur patient. Un formulaire papier sera également disponible pour les médecins qui n'ont pas accès à Ameli Pro comme les praticiens hospitaliers.

Au regard d'un logigramme décisionnel préétabli en fonction des recommandations en vigueur, cette action du praticien produira un justificatif que le patient devra systématiquement présenter en officine. Le justificatif mentionnera uniquement si la prescription est réalisée dans le cadre d'une indication thérapeutique remboursée ou non, ou dans le cadre de l'AMM ou hors-AMM. Le pharmacien devra tracer la vérification du justificatif à chaque délivrance et faire payer au patient le reste à charge dans le cas où la prescription n'a pas lieu dans l'ITR ou est hors AMM.

A ce stade, 3 logigrammes ont été construits pour 3 produits : Byetta, Trulicity/Victoza et Ozempic .

Le formulaire caractérisera la prescription de « Hors-AMM » ou « Dans l'AMM », en fonction de la réponse aux deux questions suivantes :

- Le patient est-il en situation de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une gestion de l'alimentation et une activité physique ?
- La prescription de ce produit se fait-elle en association avec d'autres médicaments antidiabétiques ou en monothérapie dans le cas où la metformine n'est pas une option envisageable (allergie, non supporté) ?

Un 3^{ème} critère, l'âge du patient, sera renseigné automatiquement par le NIR de l'assuré ou la carte vitale de l'assuré.

Le formulaire devra être renseigné pour :

- Les initiations de traitement ;
- Lors du premier renouvellement après l'entrée en vigueur du dispositif ;
- Lors d'une nouvelle prescription après une interruption de traitement.

L'objectif est de permettre au prescripteur de vérifier s'il est ou non dans l'ITR ou dans ou hors-AMM et qu'il confirme ou ajuste sa prescription en fonction du résultat donné par le logigramme.

Les données recueillies seront transmises au service médical de la CNAM pour information et pourront être soumises à des contrôles *a posteriori*.

En termes de calendrier, les tests de ce nouvel outil sont prévus pour Septembre 2024, suivis d'une campagne de communication vers les professionnels de santé envisagée en septembre pour accompagner le lancement généralisé du dispositif.

Echanges avec les membres du Comité

Devant les craintes d'une contrainte administrative supplémentaire pour les médecins ainsi que la perception d'un manque de confiance à leur égard soulevées par plusieurs membres du comité, la CNAM rappelle que le principe de la liberté de prescription demeure mais que le remboursement de l'Assurance Maladie des médicaments est conditionné à certaines indications. La CNAM rappelle qu'il s'agit d'un outil d'accompagnement et non de contrôle, mais que des vérifications pourront être réalisées *a posteriori* comme cela existe déjà. Par ailleurs, ce dispositif fait partie des objectifs de pertinence proposés dans la convention médicale qui vient d'être signée. Le formulaire ne sera à remplir qu'une seule fois par patient par les médecins au moment de la primo-prescription et se remplit en deux clics. Au vu de la hausse assurée de la consommation de ces produits, les faibles parts de mésusages qui ne semblent pas justifier cette mesure aujourd'hui, augmenteront également parallèlement à cette consommation, et justifieront, dès lors,

l'existence d'outils d'incitation au bon usage des médicaments, nécessitant un investissement à ce niveau dès aujourd'hui.

Il est pointé un risque de réduction de l'accès aux produits voire de renoncement aux soins en cas de perte du formulaire par le patient qui devra le présenter à chaque délivrance, cependant, le formulaire pourra être stocké dans le dossier médical partagé du patient (Mon Espace Santé, par exemple).

Concernant le calendrier, les patients ayant déjà initié des traitements par aGLP-1 bénéficieront d'une phase transitoire afin d'obtenir auprès de leur médecin prescripteur le formulaire nécessaire au remboursement du produit.

Il est souligné que cet outil de maîtrise des prescriptions peut être perçu favorablement par les laboratoires fournissant des aGLP-1 qui ont annoncé qu'ils se montreraient plus favorables à distribuer leurs produits sous formes de dotation dans les pays dont la maîtrise de la prescription serait la plus aboutie.

Il est rappelé que ce dispositif porté par la CNAM est présenté dans le cadre du CST pour l'information de ses membres mais que l'ANSM n'est pas intervenue dans sa conception, hors de son champ de compétence.

Fin des échanges

Auditions d'EpiPhare et des Centres régionaux de Pharmacovigilance

Présentation par les représentants des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Représentants des CRPV :

- Jean-Luc FAILLIE, CRPV de Montpellier
- Marie-Laure LAROCHE, CRPV de Limoges

Les représentants des CRPV présentent les risques associés à l'usage des analogues GLP-1 tirés de l'enquête nationale de pharmacovigilance, réalisée sur la période **2019-2023**.

Les médicaments concernés par l'enquête sur les aGLP-1 sont majoritairement Ozempic (51%), puis Trulicity (23%), Victoza (10%), Wegovy (7%), Xultrophy (5%) et Saxenda (3%).

Le rapport national fait état de **645 cas graves** rapportés, dont 90,5% rapportés par un professionnel de santé, et 24,3% au cours des 7 derniers mois de 2023. 50% des cas sont issus des déclarations faites aux CRPV et 50% sont issus des déclarations faites par les laboratoires.

Réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique)

Il s'agit d'un effet attendu vu lors des essais cliniques et indiqué dans tous les RCP, car par définition, les aGLP-1 présentent une analogie structurale avec la substance endogène GLP-1. Il s'agit d'un effet indésirable considéré comme plutôt rare qui concerne en particulier la sous classe des dérivés de l'exangine. L'enquête nationale a dénombré 16 cas d'hypersensibilité et 14 cas d'angio-œdème.

Une cohorte US en vie réelle a estimé une incidence de ces réactions un plus importante pour les patients traités par aGLP-1 que par les autres classes d'antidiabétiques (3/10 000) ; l'incidence serait plus basse pour le liraglutide et le sémaglutide.

Il est ajouté qu'en perspective de l'élargissement des indications et de la prescription, la surveillance reste active : même s'il s'agit d'un effet indésirable rare, de nombreux patients seront traités avec ces médicaments et il est donc attendu que des réactions d'hypersensibilité surviennent.

Risque de cancer thyroïdien et notamment de cancers médullaires de la thyroïde

Ces risques ont été observés dans les essais précliniques (chez l'animal). Ces données indiquent un risque accru de carcinomes médullaires qui serait dépendant de la dose et de la durée d'exposition chez le rat et la souris.

Une tendance à l'augmentation a été notée dans des essais cliniques et méta-analyses, des signaux ont été vus en pharmacovigilance. Les études de pharmaco-épidémiologie ont des conclusions contrastées.

A ce stade, le risque n'est pas indiqué dans le RCP européen, mais mentionné dans les RCP aux Etats-Unis sur la base des études précliniques.

Le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a estimé en novembre 2023 que le lien causal entre l'exposition aux aGLP-1 et le risque de cancer thyroïdien n'était pas suffisamment démontré à ce jour pour nécessiter une mise à jour des RCP.

Ce risque reste à l'étude, dans l'attente de nouvelles données et notamment des résultats des études PASS (post-AMM) des laboratoires.

Risque d'idées suicidaires et d'automutilation

Signalé par l'Islande à l'EMA en 2023, le risque de développer des idées suicidaires lié à une exposition aux aGLP-1 (liraglutide et sémaglutide) a été examiné par le PRAC au niveau européen qui a conclu en l'absence de sur-risque. A ce stade, ce risque n'est pas mentionné dans les RCP européens ; ils sont toutefois mentionnés dans les *Prescribing Information* aux Etats-Unis pour Wegovy et Saxenda, où il est recommandé de suivre les patients avec des antécédents de dépression.

Les essais cliniques sur le diabète de type 2 traités par aGLP-1 font état de très peu de cas, avec un faible déséquilibre non significatif pour le risque de dépression ; un essai clinique sur l'obésité traitée par Saxenda rapporte également très peu de cas d'idées suicidaires, avec une différence faible en comparaison avec le placebo.

L'enquête de pharmacovigilance en France en 2023 a dénombré 7 cas d'idées suicidaires et troubles affectifs chez des individus traités par aGLP-1, dont 1/3 avaient déjà un terrain psychiatrique connu ; 26 cas de dépression ont été remontés, dont 11 récidives. Les différentes bases de données européennes (EudraVigilance, VigiBase et la FAERS) ne recensent pas de sur-risque. Les données de pharmacoépidémiologie, sur des patients traités par aGLP-1 dans des cohortes, que ce soit pour traiter un diabète de type 2 ou une obésité, n'identifient pas de sur-risque. Toutefois, les CRPV soulignent que les déclarations sont peu détaillées (les circonstances, le suivi, et l'évolution de l'état du patient sont souvent des informations absentes) et restent de fait, difficiles à interpréter.

Sont soulignées les *liens* bidirectionnels entre les pathologies diabète / obésité et la dépression / suicide, qui complexifient l'établissement du lien causal entre l'exposition aux aGLP-1 et le développement d'idées suicidaires et de conduites d'automutilation. Les CRPV rappellent l'impact psycho-social du diabète de type 2 et de l'obésité. En outre, la prise de médicaments psychotropes peut avoir des effets sur les comportements alimentaires et jouer sur le poids et le diabète, rendant les relations de cause à effet d'autant plus complexes à évaluer. Sachant que les patients avec des antécédents psychiatriques sont souvent exclus des essais cliniques, il est également difficile d'objectiver ce potentiel lien. Cet effet reste sous surveillance.

Ralentissement de la vidange gastrique : risques de gastroparésie / diminution de la biodisponibilité de certains médicaments.

Plusieurs risques liés au fonctionnement des aGLP-1, qui ralentit la vidange gastrique, ont été identifiés à ce jour :

- Contenus gastriques résiduels lors de l'anesthésie générale sous aGLP-1. Ce risque est identifié comme fréquent ;
- Tachyphylaxie / accoutumance : des études menées sur 67 patients traités par liraglutide montrent une prévalence importante de retard de la vidange gastrique ;
- Pneumopathie d'inhalation : 44 cas au niveau mondial dont 6 décès ont été signalés. Ces alertes sont peu documentées ; 3 cohortes présentant une comparaison entre des médicaments antidiabétiques et des non-utilisateurs, montrent des résultats rassurants, que le CRPV appelle à prendre avec prudence du fait de limites importantes. Ce signalement est à l'étude au niveau européen.
- Pathologies gastriques : des cas de dilatations et de nécroses gastriques ont été rapportés.

Les CRPV invitent à signaler ces risques auprès des patients et des professionnels de santé, notamment des anesthésistes, par le biais de recommandations afin d'éviter ces problèmes rencontrés lors d'anesthésies générales.

Par ailleurs, le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer la biodisponibilité des médicaments pris par voie orale. Cet effet a été étudié à travers l'exemple des anti-vitamines K (AVK), où une diminution de l'INR a été observée après une exposition aux aGLP-1. Cet effet est inscrit dans le RCP des AVK. De la même façon, des cas de grossesses sous aGLP-1 et pilule contraceptive ont été remontés. Les études en cours ne soulèvent pas d'effet clinique *a priori* du produit sur l'action du contraceptif, sauf pour le tirzépate. L'effet serait donc plutôt mécanique.

Grossesse et fertilité

Les CRPV rappellent que l'obésité et le diabète de type 2 impactent négativement les possibilités de grossesse ; en cas de grossesse, une augmentation des risques malformatifs, de macrosomie, de prématurité et de mortalité périnatale est également observée chez les femmes diabétiques. Ainsi, des médicaments ayant un effet sur ce facteur, comme les analogues des GLP-1, pourraient avoir un impact positif sur la fertilité. L'enjeu de la prise d'aGLP-1 durant la grossesse est de maintenir l'équilibre glycémique, surtout pendant les 12 premières semaines de grossesse.

Les CRPV présentent les données précliniques de l'exposition aux aGLP-1 pendant la grossesse, et rapportent un risque de réduction du poids et / ou de la croissance du fœtus, de retard d'ossification et d'anomalies squelettiques, généralement associés à une réduction de la prise de poids de la mère et à une diminution de la consommation de nourriture. Les molécules ne passent pas la barrière foeto-placentaire et ne sont *a priori* pas fœtotoxique mais la diminution de l'absorption des nutriments par la maman pourrait

nuire au développement du fœtus. Les CRPV rapportent que les données précliniques indiquent un risque accru de malformations vasculaires, rénales, hépatiques et squelettiques chez les enfants dont les mères sont exposées à un traitement au sémaglutide, ce qui est pris en compte dans le RCP. La littérature ne met pas en avant de tels cas de malformations.

Les CRPV rappellent que ces potentiels effets indésirables restent très surveillés.

En cas de grossesse, les CRPV recommandent de consulter son médecin pour éventuellement passer à un autre antidiabétique. En outre, il est conseillé de maintenir une contraception jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Concernant l'allaitement, aucune anomalie majeure n'a été remontée dans l'enquête nationale des CRPV. Des effets digestifs sur l'enfant attendus ont toutefois été observés ; l'allaitement durant le traitement aux aGLP-1 est à éviter.

Mésusage dans la perte pondérale

Les CRPV rappellent que le mésusage est défini comme l'utilisation intentionnelle et inappropriée, non conforme à l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un produit de santé, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Dans le cas des aGLP-1, le mésusage comprend :

- des pratiques de prescription hors-AMM, d'aGLP-1 indiqués dans le diabète à des personnes non diabétiques ou d'aGLP-1 indiqués dans l'obésité à des personnes en surpoids léger, dans un objectif de perte pondérale ;
- des usages hors prescription (production et utilisation de fausses ordonnances, produits falsifiés, trafics).

A ce stade, l'objectivation de ces pratiques de mésusage grâce aux données de remboursement de la CNAM fait état d'un mésusage qui reste faible et probablement limité en partie par les difficultés de disponibilité actuelles des aGLP-1. Le taux de mésusage est estimé à 1,5% pour l'Ozempic (4342 patients) ; les CRPV rappellent toutefois que ce phénomène est certainement sous-estimé. Les CRPV précisent que ce phénomène pourrait s'amplifier avec l'usage des aGLP-1 amené à devenir plus généralisé sur le marché français.

Près de 300 signalements de fausses ordonnances dépistées dans des pharmacies d'officine ont été collectés par les CRPV. Tout le territoire français est concerné. Les signalements évoquent une tendance à la diversification des aGLP-1 présents sur les ordonnances falsifiées : plus de 10% des fausses ordonnances concernaient le produit Victoza en 2024, contrairement à auparavant, où l'Ozempic était concerné à 99%.

46 cas d'effets indésirables en lien avec des cas de mésusage dont 7 cas graves ont été recensés, notamment des effets gastro intestinaux. Les CRPV rappellent qu'il existe une sous-déclaration importante des cas d'effets indésirables dans un contexte de mésusage.

Des cas de falsifications ont également été rapportés. Par exemple, plusieurs stylos contenant de l'insuline rapide, présentés comme des aGLP-1, ont été saisis sur le marché européen faisant courir un risque d'hypoglycémie grave pour des patients qui ne sont pas diabétiques.

Les CRPV souhaitent souligner les risques potentiels liés au mésusage pour la perte pondérale :

- o Le profil de risque est inconnu chez les personnes jeunes : ils sont peu représentés dans les études ;

- Les risques sont accrus en d'usage non encadré / hors prescription (non-respect de la méthode d'injection, non-respect de l'escalade de doses, risques de surdosages, risque associés à la contraception, interactions avec d'autres médicaments comme avec les anti-vitamines K) ;
- Les risques connus et acceptables des aGLP-1 dans les indications de leurs AMM ne sont pas acceptables dans les cas de mésusage.

Présentation d'EpiPhare

Représentants d'EpiPhare :

- Mahmoud ZUREIK, directeur du GIS EpiPhare

Mahmoud Zureik présente les données auxquelles EpiPhare a accès afin de mener son programme de recherches.

Accès aux données SNDS

EpiPhare a accès aux données du SNDS, le système national des données de santé. Cette base de données est un outil unique qui couvre l'ensemble des usagers du système de santé français, avec des données codées récentes, actualisées et très structurées, ce qui facilite leur exploitation.

Les données du SNDS offrent en effet un accès aux données de remboursement en France depuis 2006 dans le domaine sanitaire (médicaments et soins, ville et hôpital) de 99% des assurés sociaux français et également les données relatives aux décès. Cette base de données couvrant quasiment l'ensemble de la population française permet des travaux sur des effets très rares qui ne pourraient être observés avec des effectifs plus restreints.

Les données du SNDS ont toutefois des limites qui contraignent le champ d'étude d'EpiPhare : les données socio-économiques (salaires, niveau d'études, catégorie socio-professionnelle), la consommation de tabac ou d'alcool, les antécédents familiaux, le poids et l'indice de masse corporelle, la pression artérielle sont limitées, parcellaires voire absentes du SNDS. De même, les données du SNDS ne permettent pas d'avoir connaissance des motifs de consultations, des résultats d'examen, des médicaments prescrits non pris, ou encore des actes ou médicaments non remboursés.

Mahmoud Zureik présente les trois axes du programme de travail d'EpiPhare sur le sujet des aGLP-1 :

- 1) Etudes d'utilisation : l'objectif est d'étudier les profils des patients, que ce soit les patients ayant bénéficié de l'accès précoce à Wegovy, ou dans le cadre du mésusage par exemple.

En premier lieu, cet axe de travail comprend une étude sur le mésusage afin d'évaluer sa prévalence, estimée à 1,5% à ce jour mais probablement sous-estimée. L'étude du mésusage devra s'étendre à d'autres études et sources de données pour compléter les données collectées jusqu'à aujourd'hui et en raison des limites du SNDS sur ces aspects.

En second lieu, un complément d'étude est prévu sur le Wegovy, afin de continuer l'étude déjà publiée sur les profils de patients ayant bénéficié de l'accès précoce au produit. Cette étude a permis d'identifier 3 profils d'utilisateurs dont une proportion de patients qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité à l'accès précoce¹.

¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/obesite-quel-profil-dutilisation-de-wegovy-en-france-pendant-son-acces-precoce>

- 2) Etudes sur les risques liés à l'utilisation des aGLP-1 : l'objectif est d'analyser les risques liés à l'usage des aGLP-1 visibles dans les données disponibles en fonction des observations remontées à ce stade.

Cet axe de travail comprend en premier lieu une étude avec le centre partenaire de Bordeaux, et en second lieu une étude complémentaire sur les effets indésirables gastriques liés à l'usage des analogues des GLP-1. En outre, EpiPhare prolongera les études sur les complications dues aux aGLP-1 lors d'anesthésies générales, ainsi que sur les rétinopathies diabétiques et leur lien avec les analogues des GLP-1.

- 3) Etudes d'efficacité : l'objectif est de mesurer l'efficacité des traitements aGLP-1 sur les pathologies dans lesquelles ils sont et ont vocation à être indiqués.

Ce dernier axe de travail comprend une étude sur l'effet métabolique et amaigrissant des aGLP-1, afin d'objectiver l'effet de ces produits sur la perte de poids, mais aussi d'étudier leur effet sur l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la glycémie par exemple. Cette étude sera menée avec les données SNDS et a vocation à être étendue à d'autres données.

Enfin, le dernier élément du programme de travail d'EpiPhare consiste en une étude permettant de caractériser l'effet cardiovasculaire des produits aGLP-1.

Ce programme de travail est réalisé en interne par les équipes d'EpiPhare, et en collaboration avec le centre partenaire de Bordeaux Drugs-SafeR. Il est précisé que ce programme est évolutif et a vocation à être adapté en fonction des besoins et des remontées de terrain ainsi que de l'évolution des connaissances médicales.

Echanges avec les membres du Comité

Des précisions sont demandées sur le profil des patients ayant produit des ordonnances falsifiées pour des analogues des GLP-1 afin de pouvoir y sensibiliser les professionnels de santé. Les ordonnances falsifiées sont présentées en majorité par des femmes (54%) et par des patients jeunes. Le profil des patients identifiés est similaire à celui des patients identifiés par la CNAM pour le mésusage.

Des échanges ont lieu sur les prescriptions qui peuvent avoir lieu dans le cadre d'une télé prescription et d'un éventuel encadrement de cette modalité de prescription. Néanmoins, il est souligné qu'il est nécessaire de distinguer les prescriptions réalisées par des plateformes de celles réalisées par le médecin traitant du patient.

Les priorités calendaires du programme de travail d'EpiPhare sont rappelées : en premier lieu, la priorité sera de traiter l'utilisation en mésusage ainsi que le risque suicidaire puis les risques gastriques. Le directeur d'EpiPhare insiste sur le fait que ce programme est un projet mené sur deux à trois ans, qui reste évolutif.

La présidente du comité, Solène Lellinger, interroge les CRPV et EpiPhare sur les façons de lutter contre la sous-déclaration des effets indésirables, notamment dans le cadre du mésusage, et propose de réfléchir au rôle du comité pour contribuer à encourager cette déclaration. Elle soulève également l'enjeu de la communication sur les risques associés aux aGLP-1 et notamment en cas d'utilisation hors-AMM.

Les actualités publiées par l'ANSM dans le cadre du comité ainsi que le relai qui peut en être fait par ses membres sont un des leviers qui peut être utilisé pour mieux faire connaître les risques associés à l'utilisation des aGLP-1 et faire passer des messages de prévention et de sensibilisation à leur bon usage.

Il est soulevé que la sous-déclaration des effets indésirables dans les cas de mésusage pourrait cependant être en partie compensée par la notoriété autour des aGLP-1 qui devrait stimuler la notification par les patients.

Il est rappelé également que toutes les communications de l'ANSM comportent des mentions invitant les patients et professionnels de santé à signaler les cas d'effets indésirables.

Il est proposé que la communication sur les risques associés aux aGLP-1 comprenne tout particulièrement des messages de sensibilisation relatifs aux risques encourus en cas de mésusage.

D'autres approches peuvent être utilisées pour combler les lacunes du SNDS et les sous-déclarations dans les cas de mésusage. Il pourrait être envisagé par exemple de recueillir des données par les pharmaciens d'officine lors de la dispensation ou d'exploiter des cohortes existantes. Ainsi, la cohorte INSERM Constance, comporte 10 000 personnes diabétiques, sur un échantillon de 200 000 personnes, Cependant beaucoup de cohortes actuelles ont été construites sur un partenariat public-privé et sont financées par les laboratoires pharmaceutiques. Le projet P4DP (Platform for Data in Primary Care) mené par l'HAS, la CNAM et les médecins généralistes est également mentionné car il permettra de collecter des données de soins primaires à l'échelle du territoire français. 1600 investigateurs sont d'ores et déjà formés à recueillir des informations auprès des médecins de ville.

En fin de séance, l'ANSM rappelle aux membres du comité, la fin de la prise en charge des patients qui avaient bénéficié de l'accès précoce au Wegovy, prévue pour octobre 2024, sans qu'une solution permettant le maintien de la prise en charge des patients n'ait été proposée à ce jour par le laboratoire. Les données déposées par le laboratoire à l'HAS ne permettront pas au laboratoire de pouvoir débiter de discussions avec le CEPS avant novembre. Le produit ne sera donc plus pris en charge.

L'ensemble du comité et plus particulièrement les professionnels de la prise en charge de l'obésité manifestent leur surprise et leur incompréhension totale étant donné que le laboratoire *NovoNordisk* avait tenu des propos rassurants jusqu'alors. Il est rappelé que les 10 000 patients inclus dans l'essai ne sont actuellement pas préparés à une prochaine modification de leur traitement. L'ANSM indique suivre le dossier avec attention en lien avec l'industriel qui devra assumer ses choix, le cas échéant.

Validation du compte-rendu de la séance 3

Il est indiqué qu'une note post-séance N°3 du CST a été rajoutée en page 6 du compte-rendu pour mentionner que le laboratoire avait finalement indiqué que les approvisionnements prévus étaient décalés et ne permettaient pas la reprise des initiations de traitement en mai comme initialement proposé par le comité.

Il est rappelé que le CST a vocation à éclairer les décisions de l'ANSM qui en assume seule la responsabilité et que le travail sur les tensions d'approvisionnement continue en parallèle, notamment auprès des laboratoires.

Les recommandations publiées à la suite du CST n°3 restent cependant valables puisqu'il s'agissait de proposer la reprise des initiations de traitement lorsque les approvisionnements le permettraient. Dans l'attente, les recommandations de décembre 2023 continuent de s'appliquer.

Le compte-rendu de la séance du 14 mars 2024 est validé par les membres du CST pour publication.

Conclusion de la séance

Isabelle Yoldjian remercie les membres pour leur mobilisation et les échanges riches de cette séance. Elle rappelle qu'une prochaine réunion pourra être fixée en fonction de l'actualité sur le sujet des aGLP-1, notamment en cas de besoin suite à l'arrêt de la prise en charge du Wegovy pour les patients en ayant bénéficié en accès précoce, ou pour faire un retour d'expérience après le lancement du dispositif d'aide à la prescription de la CNAM. En cas de nouveaux éléments concernant les approvisionnements en Ozempic et Trulicity, l'ANSM communiquera auprès des membres.

La présidente du CST clôture la séance en réaffirmant l'importance des actions de communication sur les risques du détournement de l'usage des aGLP-1. Il est nécessaire de pouvoir faire prendre conscience au grand public les risques potentiels liés au mésusage de ces produits qui sont peu palpables sans toutefois inquiéter les patients pour qui le traitement reste nécessaire.