

## Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité WEGOVY ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVO NORDISK pour la spécialité WEGOVY, reçue le 25 mars 2022 ;  
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 4 avril 2022 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 8 avril 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 avril 2022 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS les 8 et 11 juillet 2022 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 12 juillet 2022 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament WEGOVY, dans l'indication « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide), en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé et en l'absence d'alternative thérapeutique » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire NOVO NORDISK s'est engagé à déposer une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, et invalidante. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>, sauf pour les patients âgés.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, aucun comparateur cliniquement pertinent n'est pris en charge par la solidarité nationale.

- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible de présenter une efficacité cliniquement pertinente. Le plan de développement reposant sur quatre études de phase III est adapté. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**WEGOVY 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli**

**WEGOVY 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli**

**WEGOVY 1 mg, solution injectable en stylo prérempli**

**WEGOVY 1,7 mg, solution injectable en stylo prérempli**

**WEGOVY 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli**

du laboratoire NOVO NORDISK

dans l'indication « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

- Hypertension artérielle traitée,
- Dyslipidémie traitée,
- Maladie cardiovasculaire établie,
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé,

en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Le Collège rappelle que ce produit doit être prescrit dans le strict encadrement prévu par l'ANSM.

## Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

## Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

#### Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

sémaglutide

**WEGOVY 0,25 – 0,5 – 1 – 1,7 -  
2,4 mg****Solution injectable en stylo prérempli****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une  
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 juillet 2022**

- **Obésité**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

**L'essentiel**

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

- Hypertension artérielle traitée,
- Dyslipidémie traitée,
- Maladie cardiovasculaire établie,
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé,

en l'absence d'alternative thérapeutique.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Indication</b>	<b>4</b>
<b>3. Posologie et mode d'administration</b>	<b>4</b>
<b>4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique</b>	<b>5</b>
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	7
4.3 Mise en œuvre du traitement	9
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
<b>5. Conclusions de la Commission</b>	<b>20</b>
<b>6. Recommandation de la Commission</b>	<b>20</b>
<b>7. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>21</b>

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de WEGOVY (sémaglutide) 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg et 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli multidoses dans l'indication « **en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide), en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé et en l'absence d'alternative thérapeutique** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) présentant 94 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit. Deux autres spécialités à base de sémaglutide (OZEMPIC<sup>1</sup> sous forme d'injection sous-cutanée et RYBELSUS<sup>2</sup> sous forme orale) possèdent des AMM dans le traitement du diabète de type 2.

Une présentation sous forme de stylo injectable prérempli à **usage unique** (boîte de 4 stylos) de WEGOVY (sémaglutide) 2,4 mg a obtenu une AMM européenne le 07/01/2022 dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce :

« *WEGOVY (sémaglutide) est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :*

*-  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou*

*-  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> à  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au poids, par exemple dysglycémie (prédiabète ou diabète sucré de type 2), hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire. »*

A la suite d'une modification de modèle de stylo injecteur à l'initiative du laboratoire, le médicament WEGOVY (sémaglutide) a obtenu une opinion positive du CHMP suite à une variation de type II (EMA/H/C/005422/II/0001/G) accordée pour un stylo prérempli **multidoses** dans la même indication le 23 juin 2022<sup>3</sup>. Il s'agit d'un dispositif médical d'administration différent, le stylo PDS290 (Flex Touch) contenant la quantité de sémaglutide nécessaire pour 1 mois de traitement, soit 4 injections.

WEGOVY (sémaglutide) a fait l'objet d'une **ATU de cohorte dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce**, octroyée le 9 mars 2022. A la date du 7 juin 2022 (donnée fournie par le laboratoire), 368 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte. Le stylo prérempli de WEGOVY (sémaglutide) autorisé pour l'ATU de cohorte et destiné à l'accès précoce permet 1 mois de traitement, soit 4 injections. **Le présent avis s'inscrit dans le cadre de la continuité de traitement des patients inclus dans l'ATU de cohorte de WEGOVY (sémaglutide) dans une indication identique à celle de la présente demande.**

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un délai maximum d'un mois après l'obtention de l'AMM.

<sup>1</sup> Avis du 21 juillet 2021. SMR insuffisant/modéré. ASMR V.

<sup>2</sup> Avis du 21 juillet 2021. SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

<sup>3</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1608.htm>

## 2. Indication

### → Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« WEGOVY 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 de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

- Hypertension traitée,
- Dyslipidémie traitée,
- Maladie cardiovasculaire établie,
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé

Lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible ».

**Le périmètre de l'indication sollicitée est plus restreint que l'indication validée par l'AMM.**

## 3. Posologie et mode d'administration

### « Posologie

La dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine (voir Tableau 1). En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Tableau 1 Schéma d'augmentation de la dose

Augmentation de la dose	Dose hebdomadaire
Semaines 1 à 4	0,25 mg
Semaines 5 à 8	0,5 mg
Semaines 9 à 12	1 mg
Semaines 13 à 16	1,7 mg
Dose d'entretien	2,4 mg

Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

### *Patients atteints de diabète de type 2*

Au début du traitement par sémaglutide chez des patients atteints de diabète de type 2, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiant) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie, voir rubrique 4.4.

### *Oubli de dose*

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Si plusieurs doses sont oubliées, il convient d'envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement.

## Populations particulières

### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée et une sensibilité accrue de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

### *Patients insuffisants rénaux*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y compris les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2 du RCP).

### *Patients insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication concernée.

### 4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'obésité est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>4</sup> « comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Elle constitue un facteur de risque majeur d'apparition d'autres maladies, tout en augmentant le risque de décès prématuré et les

---

<sup>4</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids [En ligne]. Genève: OMS; 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>



incapacités à l'âge adulte<sup>5,6</sup>. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure du poids par rapport à la taille, couramment utilisée pour notamment estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup><sup>7</sup>. L'OMS définit l'obésité par un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, et distingue différents types d'obésité<sup>8</sup> (cf. Tableau 1).

**Tableau 1. Classification de l'obésité selon l'IMC d'après l'OMS, 2003<sup>8</sup>.**

Classification	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Obésité classe I (modérée)	30-34,9
Obésité classe II (sévère)	35-39,9
Obésité classe III (morbide/massive)	≥ 40

Les risques liés à l'obésité dépendent de l'importance du tissu adipeux, mais également de sa répartition. Le calcul de l'IMC est complété par l'évaluation du tour de taille. Il s'agit de l'indice anthropométrique le plus simple pour estimer l'importance des dépôts adipeux abdominaux associés à des complications métaboliques et vasculaires. Un tour de taille de plus de 90 cm chez la femme et de plus de 100 cm chez l'homme caractérise l'obésité abdominale<sup>7</sup>.

Selon les données de l'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN) de Santé publique France, la prévalence de l'obésité chez les 18-74 ans s'élevait à 17,2 % [15,2-19,3] en 2015<sup>9</sup>.

La répartition de la prévalence par classe d'IMC est présentée dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Prévalence de l'obésité (modérée, sévère et massive) dans la population générale selon l'étude ESTEBAN d'après Santé publique France, 2017<sup>9</sup>.**

Classification	Prévalence dans la population 18-74 ans	Part au sein de la population de personnes IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>
Obésité classe I (modérée)	12,5 %	73,5 %
Obésité classe II (sévère)	3 %	17,7 %
Obésité classe III (morbide/massive)	1 à 2 %	8,8 %
Obésité toutes classes confondues	17,2 %	100 %

Aujourd'hui, près de 8,5 millions de Français sont en situation d'obésité, soit une hausse de la prévalence de cette maladie chronique de 13 % depuis 2012, et même de 66 % pour les formes les plus sévères.<sup>10</sup> L'obésité est une maladie chronique dont l'excès de poids augmente la morbidité. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un IMC ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>, sauf pour les patients âgés. Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids chez des personnes avec obésité pour réduire les comorbidités associées. Ainsi, une perte de poids de 5 % à 10 % diminue le risque d'apparition du diabète de type 2<sup>13</sup>.

**La spécialité WEGOVY (sémaglutide) est destinée à traiter une maladie non rare, grave et invalidante.**

<sup>5</sup> Lopez-Jimenez F. Speakable and unspeakable facts about BMI and mortality [comment]. *Lancet* 2009;373(9669):1055-6.

<sup>6</sup> Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-96

<sup>7</sup> Basdevant A, Aron-Wisniewski J, Clément K. Définitions des obésités. Dans: Basdevant A, Bouillot JL, Clément K, Oppert JM, Tounian P, ed. *Traité médecine et chirurgie de l'obésité*. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2011. p. 3-9

<sup>8</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Série de Rapports techniques 894. Genève: OMS; 2003. <http://www.who.int/iris/handle/10665/42734>

<sup>9</sup> Santé publique France. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN 2014-2016). Volet nutrition. Chapitre corpulence. Saint-Maurice: SPF; 2017. [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=10852](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10852)

<sup>10</sup> Enquête Obepi 2020

## 4.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 Stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité.<sup>11,12</sup>

Les recommandations professionnelles françaises et internationales s'accordent sur le fait que la prise en charge de l'obésité doit être globale, pluridisciplinaire et sur le long terme..

Ainsi, la prise en charge médicale du surpoids et de l'obésité de l'adulte de **premier recours** s'appuie sur un suivi régulier et prolongé d'au moins deux ans, l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement diététique, l'activité physique et l'accompagnement psychologique<sup>13</sup>.

En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, il pourra être proposé un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 (prise en charge de l'obésité par un médecin spécialiste de l'obésité ou dans des centres spécialisés de l'obésité). Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités.<sup>11</sup>

Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'en **seconde intention**, après échec du traitement médical bien conduit, chez des sujets adultes avec un **indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> ou avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> associé à des comorbidités**. Il consiste à modifier l'anatomie du système digestif soit :

- pour diminuer la quantité d'aliments consommée (technique restrictive) : anneau gastrique ajustable, gastrectomie longitudinale appelée *sleeve gastrectomy*, gastroplastie verticale calibrée ou ;
- pour diminuer la quantité d'aliments et leur assimilation par l'organisme (technique mixte : restrictive et malabsorptive) : *bypass* gastrique en Y et dérivation biliopancréatique (réservée à des situations spécifiques (IMC > 50 et/ou échec d'une autre technique).

Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en **dernier recours** et se conçoit dans la continuité du parcours de soins coordonné, avec un suivi du patient avant et après la chirurgie. Quelle que soit la technique utilisée, il s'agit d'un traitement efficace avec une perte de poids entre 20 à 40%<sup>14</sup> mais lourd et invasif. En effet ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi que des carences nutritionnelles<sup>15</sup>.

<sup>11</sup> Recommandation HAS • Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux • juin 2022. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369\\_recommandations\\_obesite\\_2e\\_3e\\_niveaux\\_preparation\\_mel\\_v4\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf)

<sup>12</sup> Haute Autorité de santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : prise en charge préopératoire minimale. Novembre 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport\\_obesite\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_obesite_2017.pdf)

<sup>13</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Septembre 2011. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_27\\_surpoids\\_obesite\\_adulte\\_v5\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf)

<sup>14</sup> Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, Williams N, Coleman KJ, Courcoulas A, Coley RY, Anau J, Pardee R, Toh S, Janning C, Cook A, Sturtevant J, Horgan C, McTigue KM; PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 4;169(11):741-750. doi: 10.7326/M17-2786. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30383139; PMCID: PMC6652193.

<sup>15</sup> Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité. Juillet 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure\\_obesite\\_patient\\_220909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf)

## 4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de WEGOVY (sémaglutide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (obésité de classe III ou obésité morbide), en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : Hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé et en l'absence d'alternative thérapeutique.

### 4.2.2.1 Médicaments

Bien que disposant d'une AMM dans l'indication suivante : « en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), ou du surpoids ( $\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) associé à des facteurs de risques ; Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux », XENICAL (orlistat) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « chez les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III, et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement » (avis du 19/07/2006<sup>16</sup>).

SAXENDA (liraglutide), solution injectable dispose d'une AMM (en date du 23 mars 2015) dans une situation clinique équivalente à WEGOVY (sémaglutide) mais n'a jamais été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de prise en charge par le laboratoire. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

### 4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge de l'obésité morbide en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids et en l'absence d'alternative thérapeutique repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses : suivi régulier et prolongé d'au moins deux ans, éducation thérapeutique du patient, accompagnement diététique, activité physique et accompagnement psychologique.

La chirurgie bariatrique peut être proposée en dernier recours après échec du traitement médical bien conduit pendant 6-12 mois, chez des sujets adultes avec un indice de masse corporelle (IMC)  $> 40 \text{ kg/m}^2$  ou avec un  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$  associé à des comorbidités, en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids, chez des patients bien informés au préalable ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires, ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme, avec un risque opératoire acceptable. Compte tenu de ces conditions, elle n'est donc pas considérée comme un CCP de WEGOVY (sémaglutide).

➔ **Conclusion** : SAXENDA (liraglutide) peut être considéré comme **un comparateur cliniquement pertinent à WEGOVY (sémaglutide), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.**

<sup>16</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à XENICAL (orlistat) – 19/07/2006. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2826\\_xenical.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2826_xenical.pdf)

### 4.2.3 Traitements appropriés

XENICAL (orlistat) et SAXENDA (liraglutide) sont deux spécialités non prises en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation et ne sont donc pas considérées comme des traitements appropriés.

#### → Conclusion

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.**

## 4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est non rare, grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

## 4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

**WEGOVY (sémaglutide) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.**

## 4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

### 4.5.1 Modalité de prise en charge

WEGOVY (sémaglutide) représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes ayant un IMC initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : Hypertension artérielle traitée, Dyslipidémie traitée, Maladie cardiovasculaire établie, Syndrome d'apnée du sommeil appareillé, en l'absence d'alternative thérapeutique et en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids.

### 4.5.2 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité de WEGOVY (sémaglutide) dans le traitement de l'obésité **en association à une réduction de l'apport calorique et à une augmentation de l'activité physique** repose principalement sur **quatre études de phase IIIa** (STEP 1, 2, 3 et 4) de supériorité, multicentriques ou monocentriques (STEP 3), randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et comparatives versus placebo :

- Dans les études STEP 1, 2 et 3, les patients étaient randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg administré par voie SC une fois par semaine ou le placebo pendant une durée de 68 semaines (phase principale de l'étude)<sup>17</sup>. Ces études incluaient d'abord une phase initiale d'escalade de dose jusqu'à la semaine 16 avec une augmentation graduelle jusqu'à la dose d'entretien de 2,4 mg puis les patients recevaient la dose constante de 2,4 mg jusqu'à la semaine

<sup>17</sup> Pour l'étude STEP 2 : les patients randomisés pouvaient recevoir une dose de sémaglutide 1,0 mg. Cette posologie ne correspond pas à la posologie d'entretien de l'AMM qui est de 2,4 mg une fois par semaine. Les résultats de ce groupe ne sont pas présentés.

68. Considérant la longue demi-vie du sémaglutide, ces études comprenaient une **phase de suivi de 7 semaines additionnelles**<sup>18</sup>.

- Dans l'étude STEP 4, la dose hebdomadaire de WEGOVY (sémaglutide) a été augmentée graduellement pendant 20 semaines (phase initiale d'escalade de dose) et les patients ayant atteint la dose d'entretien de 2,4 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement par WEGOVY (sémaglutide) ou par placebo pendant 48 semaines (soit jusqu'à la semaine 68). Considérant la longue demi-vie du sémaglutide, une **phase de suivi additionnel de 7 semaines** était également prévue.

Ces quatre essais cliniques ont inclus des patients âgés de plus de 18 ans ayant des antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids.

Pour les études STEP 1, 3 et 4, les critères d'inclusion comprenaient les patients avec un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> associé à la présence d'au moins une des comorbidités liées au poids suivantes (traitées ou non) : hypertension artérielle, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire. Pour ces trois études, les **critères de non-inclusion comprenaient les patients diabétiques (HbA1c  $\geq 6,5\%$ )** et une variation de poids  $> 5$  kg dans les 90 jours précédents l'inclusion.

Pour l'étude STEP 3, les critères de non-inclusion comprenaient un diabète de type 1 ou 2, un traitement antérieur ou prévu de l'obésité par chirurgie hormis la liposuccion/abdominoplastie si pratiquée depuis plus d'un an avant l'inclusion et le ballon intragastrique ou dérivation duodéno-jéjunale bypass sleeve si retirée depuis plus d'un an avant l'inclusion et une maladie thyroïdienne incontrôlée (TSH  $> 6,0$  mIU/L ou  $< 0,4$  mIU/L).

L'étude STEP 3 a été menée en **complément d'une thérapie comportementale intensive nommée IBT (Intensive Behavioural Therapy)**<sup>19</sup> – un programme de régime et d'exercice significativement plus intensif que les interventions habituelles sur le mode de vie.

A l'inverse, l'étude STEP 2 a inclus des patients atteints de diabète de type 2 (HbA1c compris entre 7% et 10%) diagnostiqué depuis plus de 180 jours, avec un IMC  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> et traités soit par un régime alimentaire et de l'exercice physique seuls ou un traitement à dose stable par metformine, sulfonylurées (SU), gliflozine (SGLT2i) ou glitazone<sup>20</sup> en monothérapie ou jusqu'à 3 antidiabétiques par voie orale (ADO – metformine, SU, SGLT2i ou glitazone<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>) selon la réglementation locale.

Les critères de non-inclusion comprenaient une variation de poids  $> 5$  kg dans les 90 jours précédents, une **insuffisance rénale (DFGe  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et une rétinopathie ou maculopathie diabétique non contrôlée et potentiellement instable**. Un traitement antérieur ou prévu de l'obésité par

<sup>18</sup> Pour l'étude STEP 1 : une phase d'extension de 52 semaines additionnelles était prévue comprenant l'évaluation des variations du poids, des facteurs de risques cardiovasculaires et du métabolisme du glucose (résultats non disponibles). Les 7 premières semaines de la période d'extension correspondaient à une période de suivi additionnel et à la fin de la phase principale.

<sup>19</sup> Thérapie comportementale intensive (IBT) :

- accompagnement étroit au travers d'un guide IBT et d'un soutien comportemental, composé d'une partie diététique et d'une documentation sur le patient. Dans un premier temps, les sujets ont bénéficié d'un soutien comportemental intensif hebdomadaire de la part d'un diététicien ou d'un professionnel de santé qualifié similaire (selon les exigences locales). Le soutien comportemental a progressivement diminué, passant de séances hebdomadaires à des séances bihebdomadaires et enfin mensuelles ;
- intervention diététique durant les 8 premières semaines après la randomisation : régime hypocalorique de 1000-1200 kcal/jour, à la discrétion de l'investigateur, fourni sous forme de substituts de repas (par exemple des repas liquides [shakers] et des barres solides) et de repas à portions contrôlées ;
- activité physique de 100 minutes d'activité physique par semaine dès la randomisation et prescrite avec un objectif de 200 minutes d'activité physique par semaine.

Après 8 semaines de régime hypocalorique, les patients sont progressivement passés à un régime moins strict, composé d'aliments conventionnels. De la semaine 8 à la "fin du traitement", l'objectif calorique quotidien a été calculé en fonction du poids enregistré lors de la randomisation selon un algorithme.

<sup>20</sup> Cette classe d'antidiabétique n'est pas commercialisée en France.

chirurgie n'était pas autorisé hormis la liposuccion/abdominoplastie si pratiquée depuis plus d'un an avant l'inclusion et le ballon intragastrique ou dérivation duodéno-jéjunale bypass sleeve si retirée depuis plus d'un an avant l'inclusion. En plus du sémaglutide, tous les produits ou associations de produits à base d'antidiabétiques oraux approuvés et commercialisés étaient autorisés. A noter que l'insuline ne faisait pas partie des traitements permettant l'inclusion des patients dans l'étude. Néanmoins, elle était autorisée au cours de l'étude en traitement de recours en cas de glycémie > 15 mmol/l persistante. Le traitement avec des antidiabétiques oraux devait être stabilisé (même(s) médicament(s), même dose et même fréquence d'administration) pendant au moins 90 jours avant la phase de sélection.

**A noter que la population étudiée dans ces quatre études est plus large que la population revendiquée et qu'aucune analyse pré spécifiée au protocole n'a été conduite dans la population concernée par la demande d'accès précoce.** Seules des analyses pré-spécifiées sans contrôle du risque alpha ont été réalisées dans chaque étude pour le critère principal de la variation de poids dans différents sous-groupes d'IMC mais sans précision des comorbidités associées.

Pour les études STEP 1, 2 et 3, les co-critères de jugement principaux étaient la variation du poids corporel entre la semaine 0 et la semaine 68 ainsi que la proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 5\%$  entre S0 et S68 (analyse ITT). L'étude STEP 4 a considéré un seul critère de jugement principal qui était la variation du poids corporel entre la semaine 20 (randomisation) et la semaine 68 (analyse ITT).

Pour les quatre études, les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés et comprenaient :

- La proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 10\%$  entre S0 et S68 (pour les études STEP 1, 2 et 3) ;
- La proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 15\%$  entre S0 et S68 (pour les études STEP 1, 2 et 3) ;
- La variation du tour de taille (cm) entre S0 et S68 (critère commun à toutes les études) ;
- La variation du taux d'HbA1c (%) (uniquement pour l'étude STEP 2)
- La variation de la pression artérielle systolique (PAS, mmHg) entre S0 et S68 (critère commun à toutes les études) ;
- La variation du score SF-36 PF entre S0 et S68 (critère commun à toutes les études) ;
- La variation du score IWQOL-Lite-CT entre S0 et S68 (pour les études STEP 1 et 2).

Les autres critères de jugement secondaires exploratoires comprenaient notamment la proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 20\%$  entre S0 et S68 ; la variation entre S0 et S68 de l'IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), de la composition corporelle (évaluée par DEXA chez un sous-groupe de patients en termes de masse grasse totale, corporelle maigre (kg et %) et graisse viscérale (kg et %)), l'HbA1c, les lipides sanguins (cholestérol total, LDLc, HDLc, VLDL, triglycérides), le taux de CRP, la pression artérielle diastolique. Compte tenu de leur caractère exploratoire (absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha), aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

#### 4.5.2.1 Résultats

##### Effectifs

Au total, 4 684 patients (dont 2 652 randomisés ayant reçu le traitement par sémaglutide) ont été inclus dans ces essais :

- **Etude STEP 1** : 1961 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2 : 1) entre le groupe sémaglutide (n = 1306) et le groupe placebo (n = 655) et 81,1% (n=1591) des patients étaient

encore sous traitement à la semaine 68. Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe placebo (22,4%) que dans le groupe sémaglutide (17,1%). Le principal motif d'interruption a été la survenue d'un événement indésirable (7,0% pour le groupe sémaglutide et 3,2% pour le groupe placebo).

- **Etude STEP 2** : 1210 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 1 :1 :1) entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n = 404), le groupe sémaglutide 1,0 mg (n=403) et le groupe placebo (n = 403).
- **Etude STEP 3** : 611 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2 :1) entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n = 407) et le groupe placebo (n = 204). Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe placebo (18,6%) que dans le groupe sémaglutide (16,7%). Le principal motif d'interruption a été la survenue d'un événement indésirable (6,4% pour le groupe sémaglutide et 2,9% pour le groupe placebo).
- **Etude STEP 4** : Après 20 semaines de traitement par sémaglutide 2,4 mg, 803 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2 :1) entre un traitement d'entretien par sémaglutide 2,4 mg (n = 535) ou un placebo (n = 268) pendant 48 semaines. 62 patients ont interrompu leur traitement dont une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo (11,6%) que dans le groupe sémaglutide (5,8%). Le principal motif d'interruption (4,4%) n'est pas connu et la survenue d'un événement indésirable a conduit 2,4% des patients à arrêter le traitement (2,4% pour le groupe sémaglutide et 2,2% pour le groupe placebo).

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans les quatre études cliniques, les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

### Etude STEP 1

L'âge médian était de 46 ans (18,0 à 86,0) et 74,1 % des patients étaient des femmes. La majorité des patients (92,0%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 10 patients (0,5%) étaient âgés de 75 à moins de 85 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 36,7 kg/m<sup>2</sup> (min - max : 26,5- 83,0) et seuls 29,9% des patients (n=587/1961) avaient un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>,
- Le poids corporel médian était de 101,8 kg (min- max :61,8 -245,6), le tour de taille médian était de 113,0 cm (min- max : 83,8-182,9) et l'HbA1c médian était de 5,7% (min-max : 4,1- 6,6).
- Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : une hypertension artérielle (36,0%), une dyslipidémie (37,0%), une arthrose du genou ou de la hanche (15,9 %), des apnées obstructives du sommeil (11,7%) et une coronaropathie (2,5%).
- 162 patients (8,3%) avaient des antécédents de procédures chirurgicales gastro-intestinales dont 8 patients ayant eu un anneau gastrique, 1 patient ayant eu une gastroplastie et 2 patients ayant eu un ballon gastrique.
- Les traitements concomitants étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (23,6%), des médicaments antirhumatismal et anti-inflammatoire (21,5%), des médicaments hypolipidémiants (18,5% dont 14,3% de statines) et des psychoanaleptiques (14,7%).

### Etude STEP 2

L'âge médian était de 56 ans (19 à 84) et 50,9% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (78,8%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 23 patients (1,9%) étaient âgés de 75 à moins de 85 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 34,3 (26,5 ; 66,2) kg/m<sup>2</sup> et seuls 21,6% des patients (n=261/1210) avaient un IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (population correspondant à la demande d'accès précoce),
- Le poids corporel médian était de 97,1 kg (min-max : 54,4 ; 199,2),
- Le taux médian d'HbA1c était de 8,0% (5,7 ; 10,6),
- La majorité des patients (65,7%) avaient une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>),
- Les comorbidités recueillies par l'investigateurs étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (70,1%), une dyslipidémie (68,3%), une coronaropathie (8,2%) et l'apnée obstructive du sommeil (14,5%).

95,5% des patients étaient sous traitement antidiabétique dont la majorité (55,0%) recevaient 1 seul antidiabétique oral et 32,9% recevaient 2 antidiabétiques oraux. La majorité des patients sous antidiabétiques recevaient des biguanides (90,2%) suivis des sulfamides (25,1%) et des gliflozines (inhibiteurs SGLT2) (23,5%).

### **Etude STEP 3**

L'âge médian était de 46 ans (min - max : 18-75) et 81,0% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (92,5%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 3 patients (0,5%) étaient âgés de 75 à moins de 85 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 36,7 (27 ; 69) kg/m<sup>2</sup> et seuls 29,0% des patients (n=177/611) avaient un IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (population correspondant à la demande d'accès précoce),
- Le poids corporel médian était de 101,0 kg (min-max : 66,9- 216,8)
- Le taux médian d'HbA1c était de 5,7% (4,6 ; 7,0),
- Les comorbidités comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (34,7%), une dyslipidémie (34,7%), coronaropathie (1,6%) et l'apnée obstructive du sommeil (12,6 %).

### **Etude STEP 4**

L'âge médian était de 46 ans (min- max : 18- 78) et 79,0% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (94,0%) était âgée de 18 à 65 ans et seuls 4 patients (0,5%) étaient âgés de 75 à moins de 85 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 32,8 kg/m<sup>2</sup> (min : 22,4 ; max : 72,6) et seuls 16,7% des patients (n=134/803) avaient un IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (population correspondant à la demande d'accès précoce),
- Le poids corporel médian était de 92,0 kg (min-max : 51,9 ; 200,1)
- Le taux médian d'HbA1c était de 5,4% (4,5 ; 6,2),
- Les comorbidités comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (37,1%), une dyslipidémie (35,9%), l'apnée obstructive du sommeil (11,7 %) et une coronaropathie (0,9%).

### **Résultats sur les (co)-critères de jugement principaux (population ITT)**

Une supériorité du groupe sémaglutide 2,4 mg par rapport au groupe placebo a été démontrée en termes de variation du poids corporel à S68 par rapport à l'inclusion, avec respectivement :

- Etude STEP 1 : -14,85 % versus -2,41 % soit **une différence estimée de traitement de -12,44% (IC95% : [-13,37 ; -11,51] ; p < 0,0001).**
- Etude STEP 2 : -9,64 % versus -3,42 % soit **une différence estimée de traitement de -6,21% (IC95% : [-7,28 ; -5,15] ; p < 0,0001).**



- Etude STEP 3 : -15,97 % versus -5,07 % soit une **différence estimée de traitement de -10,27% (IC95% : [-11,97 ; -8,57] ; p < 0,0001)**.

Cette supériorité a également été démontrée en termes de variation du poids corporel à S68 par rapport à S20 (étude STEP 4), avec respectivement -7,88 % versus 6,87 % soit une **différence estimée de traitement de -14,75% (IC95% : [-16,00 ; -13,50] ; p < 0,0001)**.

Ces quantités d'effet ont été similaires quel que soit l'IMC des patients d'après une analyse exploratoire réalisée dans chaque étude mais dont les résultats ne sont pas présentés compte tenu de l'absence de contrôle du risque alpha.

La supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients ayant obtenu une perte de poids ≥ 5% à S68, avec respectivement :

- 83,5% versus 31,1% (**odds ratio OR = 11,2 ; IC95% : [8,88 ; 14,19] ; p < 0,0001**) (étude STEP 1),
- 68,8% versus 28,5% (**OR = 4,9 ; IC95% : [3,58 ; 6,64] ; p < 0,0001**) (étude STEP 2),
- 86,6% versus 47,6% (**OR = 6,1 ; IC95% : [4,04 ; 9,26] ; p < 0,0001**) (étude STEP 3).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité statistique du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés dans les études STEP 1, STEP 2, STEP 3 (à l'exception du dernier critère de la séquence qui était un critère de qualité de vie (critère n°7 – variation du score SF-36 PF) et STEP 4 (cf. tableau ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole).

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 68 (étude STEP 1 à 4)

	STEP 1		STEP 2		STEP 3		STEP 4	
	Entre la semaine 0 et la semaine 68						Entre S20 et S68	
	Séma N=1306	Placebo N=655	Séma N=404	Placebo N=403	Séma N=407	Placebo N=204	Séma N=518	Placebo N=248
<b>Proportion de patients avec une réduction de poids corporel ≥ 10 %</b>	69,1%	12,0%	45,6%	8,2%	75,3%	27,0%		
	OR = 14,68 IC95% : 11,08 ; 19,44 ; p < 0,0001		OR = 7,41 IC95% : 4,89 ; 11,24 ; p < 0,0001		OR = 7,36 IC95% : 4,93 ; 10,99 ; p < 0,0001			
<b>Proportion de patients avec une réduction de poids corporel ≥ 15 %</b>	50,5%	4,9%	25,8 %	3,2%	55,8%	13,2%		
	OR = 19,26 IC95% : 12,89 ; 28,76 ; p < 0,0001		OR = 7,65 IC95% : 4,11 ; 14,22 ; p < 0,0001		OR = 7,87 IC95% : 4,9 ; 12,6 ; p < 0,0001			
<b>Variation du tour de taille (cm)</b>	-13,54	-4,13	-9,40	-4,52	-14,61	-6,27	-6,43	3,31
	Variation = -9,42 IC95% : -10,30 ; - 8,53 ; p < 0,0001		Variation = -4,88 IC95% : -5,97 ; -3,79 ; p < 0,0001		Variation = -8,34 IC95% : -10,08 ; -6,59 ; p < 0,0001		Variation = -9,74 IC95% : -10,94 ; -8,54 ; p < 0,0001	
<b>Variation du taux d'HbA1c (%)</b>			-1,60%	-0,37%				
			Variation = -1,23 IC95% : -1,42 ; -1,05 ; p < 0,0001					
<b>Variation de la pression artérielle systolique (PAS, mmHg)</b>	-6,16	-1,06	-3,92	-0,49	-5,55	-1,62	0,49	4,42
	Variation = -5,10 IC95% : -6,34 ; -3,87 ; p < 0,0001		Variation = -3,43 IC95% : -5,57 ; -1,30 ; p = 0,0016		Variation = -3,94 IC95% : 6,36 ; -1,52 ; p = 0,0014		Variation = -3,92 IC95% : -5,82 ; -2,03 ; p < 0,0001	
	2,21	0,41	2,5	1,0	2,41	1,57	0,99	-1,46

<b>Variation du score SF-36 (fonction physique)</b>	Variation = 1,80 IC95% : 1,18 ; 2,42 ; p < 0,0001		Variation = 1,52 IC95% : 0,44 ; 2,61 ; p < 0,0061		NS	Variation = 2,45 IC95% : 1,59 ; 3,32 ; p < 0,0001
<b>Variation du score IWQOL-Lite-CT (fonction physique)</b>	14,67	5,25	10,12	5,29		
	Variation = 9,43 IC95% : 7,50 ; 11,35 ; p < 0,0001		Variation = 4,83 IC95% : 1,79 ; 7,86 ; p < 0,0018			

Dans les études STEP 1 à 3, entre 33% et 56% des patients du groupe sémaglutide contre 4% et 13% dans le groupe placebo avaient respectivement perdu 15% ou plus de leur poids. À la fin du traitement (semaine 68), la perte de poids était supérieure et cliniquement significative versus placebo.

La qualité de vie des patients a été évaluée en tant que critère secondaire hiérarchisé à travers deux questionnaires, l'un général (SF-36) évalué dans les 4 études et l'autre spécifique à la perte de poids (IWQOL-Lite-CT). A 68 semaines une amélioration statistiquement significative était observée dans les études STEP 1 et STEP 2 dans le groupe sémaglutide versus placebo dans la section « fonction physique » pour les deux questionnaires.

## Tolérance

### Etude STEP 1

Dans le groupe sémaglutide versus le groupe placebo :

- le pourcentage d'évènements indésirables (EI) a été de 89,7% (n=1171) versus 86,4% (n=566),
- 43,7% (n=571) versus 22,4% (n=147) ont été considérés comme probablement liés au traitement,
- 55,6% (n=726) versus 34% (n=223) ont été considérés comme possiblement liés au traitement,
- les arrêts prématurés d'étude ont été de 7,0% (n=92) versus 3,1% (n=20).

Au total, 9,8% (n=128/1306) des patients du groupe sémaglutide versus 6,4 % (n=42/655) des patients du groupe placebo ont rapporté des EI graves (EIG). Les principaux EIG ont été des infections chez 2,1% et 1,5% des patients des groupes sémaglutide et placebo respectivement, des troubles gastro-intestinaux chez 1,4% et 0% des patients et des troubles hépatobiliaires chez 1,3% et 0,2% des patients. Au total, seuls 2 décès ont été rapportés dans cette étude. Un patient de chaque groupe de traitement est décédé au cours de l'étude, en raison d'une mort cardiaque subite (groupe sémaglutide) et d'un cancer (groupe placebo), correspondant à <0,1% des patients dans le groupe sémaglutide et 0,2% dans le groupe placebo.

Les principaux EI ont été, dans les groupes sémaglutide et placebo respectivement :

- des troubles gastro-intestinaux chez 74,2% versus 47,9 % des patients, avec des nausées (rapportées par 44,2% et 17,4 % des patients), des diarrhées (31,5% versus 15,9%), des vomissements (24,8% versus 6,6%) et des constipations (23,4% versus 9,5% respectivement). Dans les deux groupes de traitement, la majorité des EI gastro-intestinaux étaient sans gravité, de sévérité légère ou modérée et ont été signalés comme résolus. Leur fréquence a été élevée pendant les 20 premières semaines de traitement puis a diminué.
- des troubles psychiatriques chez 9,5% versus 12,7% des patients,
- des troubles cardiovasculaires chez 8,2% versus 11,5% des patients,
- des néoplasmes chez 7,1% versus 7,5% des patients,
- des troubles de la vésicule biliaire chez 2,6% versus 1,2% des patients.

112 patients ont arrêté le traitement à la suite d'un EI (7,0% dans le groupe sémaglutide et 3,1% dans le groupe placebo), principalement en raison des EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, constipations et divers types de douleurs abdominales).

## Etude STEP 2

Une proportion plus élevée de patients ayant rapporté des EI a été observée avec le sémaglutide 2,4 mg (87,1 %) par rapport au placebo (76,9 %).

Les évènements gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment rapportés (63,5% pour le groupe sémaglutide 2,4mg versus 34,3 % avec le placebo), avec des nausées (rapportées par 33,7% et 9,2 % des patients respectivement), des vomissements (21,8% et 2,7%), des diarrhées (21,3% et 11,9%) et des constipations (17,4% et 5,5%).

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe sémaglutide 2,4mg que dans le groupe placebo, respectivement 9,2% contre 7,7%.

Un patient de chaque groupe de traitement est décédé au cours de l'étude, en raison d'un infarctus du myocarde (groupe sémaglutide 2,4 mg), d'un arrêt cardiorespiratoire (groupe sémaglutide 1,0 mg) et d'un carcinome hépatocellulaire (groupe placebo).

Davantage de patients dans le groupe sémaglutide 2,4 mg (6,2 %) ont arrêté le traitement de façon permanente en raison d'un EI par rapport au groupe placebo (3,5 %) principalement en raison d'EI gastro-intestinaux.

De plus, chez ces patients atteints de DT2 et ayant un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, des troubles rétinien ont été rapportés chez 6,9 % des patients traités par WEGOVY versus 4,2 % des patients traités par placebo. La majorité des événements ont été signalés sous forme de **rétinopathie diabétique** (4,0 % versus 2,7 %, respectivement) et de rétinopathie non proliférative (0,7 %, 0 % et 0 %, respectivement).

Une **hypoglycémie** cliniquement significative a été observée chez 6,2 % des patients traités par sémaglutide par rapport à 2,5 % des patients traités par placebo. Une hypoglycémie sous sémaglutide a été observée avec et sans association avec un sulfamide hypoglycémiant, mais la plupart des événements sont survenus lorsque le sémaglutide était utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant.

## Etude STEP 3

La quasi-totalité des patients de l'analyse ont rapporté au moins 1 EI (n=390/407 ; 95,8% dans le groupe sémaglutide et n=196/204 ; 96,1% dans le groupe placebo). Les évènements gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment rapportés (82,8% pour sémaglutide versus 63,2 % avec le placebo), avec des nausées (rapportées par 58,2% et 22,1% des patients respectivement), des diarrhées (36,1% et 22,1%), des vomissements (27,3% et 10,8%) et des constipations (36,9% et 24,5% respectivement).

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo, respectivement 9,1% (n=37/407) et 2,9% (n=6/204). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Un plus grand nombre de patients a arrêté le traitement à la suite d'un EI dans le groupe sémaglutide comparé au groupe placebo (5,9% dans le groupe sémaglutide et 2,9% dans le groupe placebo), principalement en raison des EI gastro-intestinaux.

## Etude STEP 4

Lors de la période de randomisation, dans le groupe sémaglutide versus le groupe placebo :

- le pourcentage d'EI a été respectivement de 81,3% (n=434/534) versus 75,0% (n=201/268) avec une différence principalement due à des troubles gastro-intestinaux (sémaglutide : 41,9 % ; placebo : 26,1 %).
- 23,4% (n=125) versus 10,8% (n=29) ont été respectivement considérés comme probablement liés au traitement,
- 33,5% (n=179) versus 18,7% (n=50) ont été respectivement considérés comme possiblement liés au traitement,

- les arrêts prématurés d'étude ont été respectivement de 1,5% (n=8) versus 2,6% (n=7) dont 4 patients (0,7%) du groupe sémaglutide à la suite d'un EIG et 3 patients (1,1%) du groupe placebo à la suite d'un EIG.

Au total, 7,7% (n=41/534) des patients du groupe sémaglutide versus 5,6 % (n=15/268) des patients du groupe placebo ont rapporté des EIG. La proportion de patients ayant rapporté des EIG sévères était similaire entre les groupes alors que la proportion de patients ayant rapporté des EIG modérés et légers étaient plus importante dans le groupe sémaglutide. Les principaux EIG ont été des néoplasmes (8 néoplasmes (1,5%) chez 8 patients dont 6 de type malin dans le groupe sémaglutide versus 1 néoplasme malin chez 1 patient du groupe placebo (0,4%)), des troubles hépatobiliaires (5 cas de lithiases biliaires chez 5 patients (0,9%) et 1 cas de cholécystite chez un patient (0,2%) dans le groupe sémaglutide (1,1%) et 2 cas de lithiases biliaires chez 2 patients dans le groupe placebo (0,7%)) et des infections (1,1% et 1,5%).

Un patient de chaque groupe de traitement est décédé au cours de l'étude (décès survenus au cours de la période de randomisation) : un lié à une cause indéterminée (groupe sémaglutide) et l'autre lié à un cancer du poumon métastatique (groupe placebo).

Durant la période sous randomisation, les principaux EI ont été, dans les groupes sémaglutide et placebo respectivement :

- Des infections (43,9% versus 39,2%) dont les événements les plus fréquents étaient une rhinopharyngite (10,8% versus 14,6%) et d'autres pathogènes non spécifiques (grippe).
- Des troubles gastro-intestinaux chez 41,9% versus 26,1% des patients, avec des nausées (rapportées par 14,0% et 4,9 % des patients), des diarrhées (14,4% versus 7,1%), des vomissements (10,3% versus 3,0%) et des constipations (11,6% versus 6,3% respectivement). La durée médiane de la constipation était plus longue avec le sémaglutide 2,4 mg (42 jours) qu'avec le placebo (8 jours) alors qu'il n'y avait pas de différences notables entre les groupes de traitement concernant la durée des nausées (8 jours versus 5 jours), la diarrhée (4 jours versus 5 jours) et les vomissements (1 jour versus 2 jours).
- Des troubles musculosquelettiques : 18,7% versus 22,8% : douleur au dos (5,2% versus 6,7%) et arthralgie (4,7% versus 5,2%).
- Des troubles du système nerveux : 16,4% versus 10,1% dont les plus fréquents étaient les céphalées (7,7% versus 3,7%) et des vertiges.

Aucune pancréatite aiguë n'a été rapportée dans aucun groupe.

La fatigue (4,9% versus 2,2%) et l'alopecie (3,2% versus 1,1%) ont été rapportés comme plus fréquents chez les patients du groupe sémaglutide en comparaison au groupe placebo.

#### 4.5.2.2 Tolérance

Le résumé des risques du PGR de WEGOVY (sémaglutide 2,4mg) est présenté ci-dessous (version 5.1 du 28/10/2020).

Risques importants identifiés	Complications de rétinopathie diabétique (pour les patients atteints de DT2)
Risques importants potentiels	Cancer du pancréas Cancer médullaire de la thyroïde
Informations manquantes	Femmes enceintes et allaitantes Patients atteints d'insuffisance hépatique grave

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 01/06/2021 au 30/11/2021 (version 5.1).

L'analyse globale des données de la période de déclaration présentée dans ce PSUR n'a pas identifié de nouveaux signaux ayant un impact sur la balance bénéfices-risques pour les trois spécialités à base de sémaglutide.

#### 4.5.3 Plan de développement

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance du sémaglutide 2,4mg dans le traitement de l'obésité s'appuie sur le programme STEP « *Semaglutide Treatment Effect in People with obesity* » qui comprend plusieurs études de phase IIIa et IIIb.

En complément, une étude multicentrique SELECT conduite dans 814 sites (dont 13 centres français ayant recruté 169 patients) évaluant le risque d'évènements cardiovasculaires (critères MACEs) chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des évènements cardiovasculaires est en cours. Le critère principal est le délai entre la randomisation et la première apparition d'un critère composite incluant : mort subite, IDM non fatal, AVC non fatal.

Etudes cliniques	Schéma de l'étude	Date estimée d'achèvement de l'étude
<b>Phase 3A mondiales</b>		
<b>STEP TEENS</b>	Perte de poids chez les adolescents (n= 200)	30 mars 2022
<b>STEP HFpEF</b>	Dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée (n=478)	25 avril 2023
<b>STEP KIDS</b>	Non commencée (n=210)	
<b>Phase 3B</b>		
<b>STEP 5 ; STEP 8 ; STEP 9 (NN9536-4578) ; STEP 10</b>	STEP 5 = perte de poids à long terme (n=300) STEP 8 : vs liraglutide (n=336) STEP 9 : perte de poids dans l'arthrose du genou (n=375) STEP 10 : inversion du pré-diabète (n=200)	STEP 10 : 24 juillet 2023 STEP 9 : 5 septembre 2023
<b>LOW BMI</b>	Etude Corée/ Thaïlande (n=195)	Non commencée
<b>SELECT</b>	Etude de sécurité cardiovasculaire (n = 17 500)	28/09/2023 - Résultats attendus en 2025.
<b>Phase 4</b>		
<b>US employer</b>	Non commencée	

Le sémaglutide s.c 2,4mg fait également l'objet de recherches dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique.

#### 4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de WEGOVY (sémaglutide) dans le traitement des patients adultes ayant un IMC initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé, en l'absence d'alternative thérapeutique et en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par WEGOVY (sémaglutide),
- les résultats des études cliniques disponibles étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, avec notamment :

- des données d'efficacité issues d'études comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle qui ont démontré une supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo et en association à des mesures hygiéno-diététiques entre l'inclusion (ou la randomisation pour l'étude STEP 4) et la semaine 68 avec une variation de poids corporel significative (critère de jugement principal) d'environ -10 % à -15% (études STEP 1, 3 et 4) et de - 6% chez les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 (étude STEP 2), soit une perte de poids d'environ 9 kg à 16 kg pour les patients sous sémaglutide (études STEP 1, 2, 3).
- dans les quatre études, la supériorité du traitement a également été observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, y compris le tour de taille, la qualité de vie (STEP 1, 2 et 4) avec notamment des améliorations cliniquement significatives de la fonction physique et de la pression artérielle systolique (effet néanmoins modéré sur la PAS avec une diminution moyenne de 3 à 5 mmHg sur une valeur initiale moyenne de 124-130 mmHg).
- un plan de développement adapté,
- un profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires (à type de nausées, diarrhées, constipation et vomissements) et des complications de rétinopathie diabétique et d'hypoglycémie qui correspondent au profil de tolérance connu dans l'indication du diabète de type 2.

Et malgré :

- l'absence de données d'efficacité robustes au-delà de 68 semaines et l'absence de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution du poids ou la persistance de la perte de poids, des comorbidités et des paramètres métaboliques,
- l'absence de stratification de la randomisation sur des populations hétérogènes (en termes de poids, IMC et comorbidités notamment l'hypertension artérielle)
- que les données d'efficacité concernant WEGOVY ne sont fondées que sur des critères intermédiaires,
- l'absence de données permettant de quantifier l'impact de WEGOVY sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité,
- des inconnues sur la tolérance à long terme dans le cas d'un traitement de durée prolongée.

#### Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non), que ce soit en termes d'efficacité ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

**Au regard des critères satisfaits, WEGOVY (sémaglutide) est susceptible d'être innovant.**

## 5. Conclusions de la Commission

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

- La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare, grave et invalidante. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>, sauf pour les patients âgés. Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids chez des personnes avec obésité pour réduire les comorbidités associées.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, aucun comparateur cliniquement pertinent n'est pris en charge par la solidarité nationale.
- Dans la mesure où la maladie est non rare, grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- WEGOVY (sémaglutide), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une efficacité cliniquement pertinente. Le plan de développement reposant sur quatre études de phase III est adapté par ailleurs. Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication suivante : « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : Hypertension artérielle traitée, Dyslipidémie traitée, Maladie cardiovasculaire établie, Syndrome d'apnée du sommeil appareillé et en l'absence d'alternative thérapeutique ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

## 6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

## 7. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'accusé réception de dossier complet : 21/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/07/2022	
<b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non	
<b>Expertise externe</b>	Oui	
<b>Présentations concernées</b>	<p><b>WEGOVY 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> B/1 stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,25 mg.</p> <p><b>WEGOVY 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> B/1 stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg.</p> <p><b>WEGOVY 1 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> B/1 stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg.</p> <p><b>WEGOVY 1,7 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> B/1 stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1,7 mg.</p> <p><b>WEGOVY 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> B/1 stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg.</p>	
<b>Demandeur</b>	Laboratoire NOVO NORDISK	
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 07/01/2022 Opinion favorable du CHMP pour la variation de type II (ajout du dispositif médical PDS290 (FlexTouch)) : 23/06/2022	
<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>	Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
<b>Classification ATC</b>	A A10 A10B A10BJ A10BJ06	Métabolisme et système digestif Médicaments du diabète Médicaments hypoglycémifiants (insulines exclues) Analogues du GLP-1 Sémaglutide

**WEGOVY 0,25 – 0,5 – 1 – 1,7 - 2,4 mg, 20 juillet 2022**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)