



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# WEGOVY (sémaglutide)

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

Validé par la CEESP le 13 décembre 2022

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
<b>4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>35</b>
4.1. Données cliniques	35
4.2. Choix structurants	36
4.2.1. Synthèse choix structurants	36
4.2.2. Comparateurs	36
4.3. Modélisation	36
4.3.1. Population simulée	36
4.3.2. Analyse de transposabilité	38
4.4. Structure du modèle	38
4.4.1. Hypothèses et choix de modélisation	40
4.5. Intégration des états de santé	40
4.5.1. Intégration des événements intercurrents	43
4.5.2. Evènements indésirables	45
4.6. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.6.1. Sources de données	46
4.6.2. Méthode d'estimation	47
4.7. Mesure et valorisation des coûts	49
4.7.1. Méthode d'estimation des coûts par poste	50
4.7.2. Coûts relatifs aux traitements médicamenteux	50
4.7.3. Coûts relatifs aux comparateurs	52
4.7.4. Coûts relatifs au suivi de la maladie	52

4.7.5. Coûts relatifs aux états de santé	52
4.7.6. Coûts relatifs aux effets indésirables	56
4.7.7. Synthèse des coûts par cycle du modèle	57
4.8. Validation	58
4.9. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
4.9.1. Résultats dans l'analyse de référence – population ITT	60
4.9.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	61
<b>5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>70</b>
5.1. Méthode et hypothèses	70
5.2. Estimation des coûts	72
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	73
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	73
5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	75
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>85</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>88</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>89</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – décembre 2022 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Novo Nordisk, soutient une demande de première inscription de WEGOVY (sémaglutide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le sémaglutide 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité) et ;
- un âge  $\leq 65$  ans et ;
- non diabétiques et ;
- en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6 à 12 mois.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 07/01/2022 en procédure centralisée. L'AMM concerne le sémaglutide 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.

L'industriel estime la population cible de 799 160 à 1 598 320 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publié sur le site du CEPS au 14/03/2022 est de 431,51€ TTC (376 € HT) par boîte de 1 stylo.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical attendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III dans la stratégie thérapeutique actuelle) ;
- un RDCR du sémaglutide + régime et exercice physique de 58 677 €/QALY *versus* régime et exercice physique au prix de ████████ € TTC par boîte retenu dans la modélisation – **non retenu par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ████████ € sur trois ans au prix de ████████ € par boîte retenu dans la modélisation – **invalidé par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de WEGOVY (sémaglutide) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC en année 3.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades, compte-tenu de l'injection hebdomadaire de sémaglutide en sous-cutanée, constituant une nouvelle modalité de prise en charge.

#### 1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le sémaglutide chez différents types de populations atteintes d'obésité : les adolescents, les adultes atteints d'une insuffisance cardiaque, les adultes atteints d'arthrose du genou, les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire, et ceux atteints de prédiabète.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs

Dans le cadre de ce dossier, les contributions Collectif National des Associations d'Obèses et de la Ligue contre l'obésité ont été transmises à la HAS. Ces contributions se fondent sur des témoignages personnels d'expérience des patients.

Elles mettent en avant l'impact important de l'obésité sur la vie quotidienne et sur la qualité de vie des personnes atteintes d'obésité, dont la maladie génère plusieurs complications d'ordre physiques (complications dermatologiques, incontinence urinaire, dysfonctionnement érectile, troubles gastriques, douleurs rhumatologiques et articulaires), physiologiques et métaboliques (cholestérol, diabète de type 2, apnée du sommeil, cancers (du sein, des reins et du côlon particulièrement), problèmes hépatiques tels que la NASH (stéatose hépatique), les problèmes cardiovasculaires (hypertension artérielle, AVC, infarctus du myocarde, etc.) et psychologiques (anxiété, dépression, isolement, baisse de l'estime et de la confiance en soi). Il est également souligné dans un des rapports « que des répercussions sur les proches et aidants peuvent être significatives ».

Une des contributions insistent sur le fait que « les traitements existants depuis longtemps dans le champ de l'obésité n'ont pas prouvé leur efficacité sur les mécanismes physiologiques de l'obésité. Il s'agit, pour la plupart de traitements pour différents symptômes de l'obésité, mais pas pour les causes ».

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif est d'évaluer l'efficacité de sémaglutide (WEGOVY), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans l'indication revendiquée au remboursement, à savoir :

« 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 IMC initial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), et âgé de 65 ans ou moins, et non diabétique, et en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois ».

Cependant, l'essai pivot STEP-1, sur lequel repose l'évaluation économique, porte sur une population plus large que l'indication revendiquée au remboursement : « chez l'adulte ayant au moins un antécédent d'échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids, et avec un 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 ».

La population revendiquée au remboursement représente 88% des patients inclus dans l'essai STEP-1.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 8 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- La transposabilité de la population simulée à la population française qui n'a pas pu être vérifiée, ce qui pourrait générer un impact important sur les résultats. Cette source d'incertitude a été insuffisamment explorée.
- Les hypothèses émises et les sources de données mobilisées pour modéliser l'incidence des événements intercurrents ne sont pas étayées, justifiées et discutées. Ces limites ne permettent pas de vérifier la plausibilité des simulations par rapport aux incidences attendues dans cette population.
- L'estimation de l'incidence des seconds événements cardiovasculaires pour la population diabétique est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêt telles que l'IMC et les antécédents d'événement cardiovasculaire.
- La méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de caractériser le profil de tolérance de sémaglutide et n'est pas explorée en analyse de sensibilité.
- L'absence de données au-delà de 2 ans ne permet pas d'évaluer l'efficacité (évolution de l'IMC et des paramètres biologiques) et la tolérance d'une durée de traitement à vie. Les analyses de sensibilité ne permettent pas d'explorer convenablement l'impact d'une hypothèse d'une durée de traitement vie entière sur les résultats.
- L'intégration du risque de développer un cancer colorectal, du sein ou l'endomètre dans le modèle n'est pas suffisamment justifiée, d'autant plus que l'absence de prise en compte d'autres cancers d'intérêt tels que l'hépatocarcinome ou l'adénocarcinome n'est pas discutée.
- Une probable surestimation des scores d'utilité engendre de l'incertitude concernant l'impact de l'estimation du différentiel du QALY (probable double-comptage lié à la prise en compte des facteurs inclus dans la régression multiple et émission d'une hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive).
- La non-intégration des probabilités de transition dans l'analyse de sensibilité probabiliste rend ses résultats inexplorables (i.e. courbe d'acceptabilité).

**L'analyse critique du dossier de l'industriel soulève un manque de précision et de justification concernant certains choix méthodologiques et certaines hypothèses. L'échange technique n'a pas permis de lever certaines interrogations importantes, bien que des erreurs aient pu être corrigées.**

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Selon les analyses de l'industriel, au prix revendiqué de ████████ € TTC par boîte, le sémaglutide en complément d'un régime et exercice physique est associé à un RDCR de 58 677 €/QALY versus régime et exercice sur un horizon temporel de 10 ans. **L'incertitude autour de ce résultat est majeure.**

Elle touche à la fois les données sources et la modélisation :

- L'évaluation porte sur une pathologie chronique alors que les données sur l'effet traitement sont limitées à deux ans. Il y a donc une incertitude forte sur le maintien de l'effet traitement (IMC, paramètres biologiques) et la tolérance d'un traitement qui devra être pris « vie entière ».
- Le modèle est fondé sur des équations de risque issues de la littérature qui permettent de simuler l'apparition d'événements en fonction notamment de l'IMC et de paramètres biologiques

tels que le statut glycémique et les indices lipidiques. Ces équations sont insuffisamment décrites (en particulier celles renseignant les événements intercurrents), leur robustesse n'a pas été suffisamment explorée et leurs sources sont insuffisamment discutées, ce qui ne permet pas d'estimer l'incertitude générée par ces équations.

- La population de l'étude STEP-1 prise en compte dans la modélisation est très hétérogène (en termes d'âge, d'IMC et de comorbidités), il est probable que cette hétérogénéité engendre des résultats très différents selon les sous-groupes or aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée, ou à minima discutée pour apprécier l'impact de cette hétérogénéité.
- Enfin, compte tenu des limites méthodologiques, une surestimation des scores d'utilité ne peut être exclue. Elle risque fortement d'engendrer une incertitude sur l'estimation du différentiel de QALYs. Il est à rappeler que ce dernier est principalement fondé sur la réduction de l'IMC et le contrôle des comorbidités.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction sur le marché français de sémaglutide 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 IMC initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), et ; âgé de 65 ans ou moins, et ; non diabétique, et ; en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois.

Suite à l'échange technique, l'industriel a restreint l'objectif afin qu'il soit cohérent avec l'indication pour laquelle un SMR suffisant a été octroyé par la CT.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de sémaglutide n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure sur l'estimation de l'incidence de la pose de prothèse de genou.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire n'est pas recevable en raison d'une réserve majeure sur l'estimation de l'incidence de la gonarthrose, engendrant des proportions de patients ayant subi une pose de prothèse de genou qui est bien au-delà de la prévalence moyenne retrouvée dans cette population. De plus, le calcul n'est ni détaillé, ni retrouvé dans le modèle de l'impact budgétaire fourni et programmé sous Excel.

Toutefois, et à titre informatif, certaines informations peuvent être communiquées, notamment le coût d'acquisition du sémaglutide, représentant [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients la troisième année (soit [REDACTED] % de la population cible totale).

L'exclusion du poste de coûts relatif à la gonarthrose conduit à un impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction du sémaglutide de [REDACTED] € (+274% par rapport à l'analyse de référence). Dans cette analyse en scénario, le poste de dépenses qui représente l'impact budgétaire le plus important est le coût d'acquisition du sémaglutide, avec une augmentation des dépenses de [REDACTED] €.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

- L'évaluation économique déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de sémaglutide associé à « régime + exercice » *versus* « régime + exercice » dans l'indication pour laquelle l'industriel demande le remboursement en raison d'une **incertitude globale majeure** due à :

- la spécificité de l'évaluation économique portant sur une pathologie chronique affectant une population hétérogène et dont le traitement devra probablement être pris sur un horizon vie entière. L'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de la durée des essais est la source d'une forte incertitude associée aux résultats sur l'horizon temporel de la simulation. Par ailleurs, les analyses de sensibilité réalisées sur les hypothèses de maintien des effets traitements et de la tolérance ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude autour des résultats ;
  - des insuffisances méthodologiques concernant la modélisation et l'estimation des scores d'utilité (manque de précision sur certaines équations de risque permettant de simuler l'apparition de complications, absence de justification de certaines hypothèses, surestimation des scores d'utilité et absence d'analyse de sensibilité).
- L'impact budgétaire ne peut pas être retenu en raison d'une réserve majeure concernant l'estimation de l'incidence de la pose de prothèse de genou, dont l'impact sur les résultats est majeur, puisqu'il s'agit du poste d'économie le plus important (soit 92% es économies engendrées).
  - La CEESP souligne néanmoins qu'au prix revendiqué par l'industriel, le coût d'acquisition de sémaglutide s'élève à [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients la troisième année (soit [REDACTED] de la population cible totale).

### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- les conséquences à long terme de sémaglutide sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités ;
- les conséquences de l'arrêt de sémaglutide sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités ;
- l'impact de sémaglutide sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité ;
- l'observance de sémaglutide, compte-tenu d'une durée de traitement inconnue, des nombreux effets indésirables digestifs et de la difficulté pour les patients de suivre à la fois un traitement médicamenteux et un régime hypocalorique ;
- l'effet de sémaglutide sur l'amélioration de la qualité de vie.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Population simulée			

Libellé de la réserve	-	+	++
Transposabilité de la population simulée à la population française non vérifiée, générant un impact important sur les résultats. Par ailleurs, aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite permettant de se rendre compte de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients.		+	
<b>Evènements intercurrents</b>			
Les hypothèses émises et les sources de données mobilisées pour modéliser l'incidence des évènements intercurrents ne sont pas suffisamment décrites et quelques fois absentes (intégration de la chirurgie bariatrique non décrite), ce qui ne permet pas de vérifier la plausibilité des simulations par rapport aux incidences attendues dans cette population.		+	
Estimation de l'incidence des évènements cardiovasculaires (ECV) source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêt telles que l'IMC et les antécédents d'ECV, et ce sans justification de l'industriel.		+	
Méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide et non explorée en analyse de sensibilité		+	
<b>Hypothèses d'extrapolation</b>			
Hypothèse selon laquelle tous les patients sont répondeurs non justifiée et non explorée en analyse de sensibilité	-		
Absence de données au-delà de 2 ans ne permettant pas d'évaluer l'efficacité (évolution de l'IMC et des paramètres biologiques) et la tolérance d'une durée de traitement à vie. Les analyses de sensibilité ne permettent pas d'explorer convenablement l'impact d'une hypothèse d'une durée de traitement vie entière sur les résultats.		+	
<b>Méthode d'estimation des complications</b>			
Hypothèses émises du fait de la restriction sur l'IMC intégrée dans certains algorithmes d'estimation de certaines complications telles que le diabète et les évènements cardiovasculaires non justifiées et non explorées en analyse de sensibilité	-		
Intégration du risque de développer un cancer colorectal, du sein ou l'endomètre dans le modèle non suffisamment décrite et non-intégration d'autres cancers d'intérêts tels que l'hépatocarcinome ou l'adénocarcinome.		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Probable surestimation des scores d'utilité engendrant de l'incertitude concernant l'impact de l'estimation du différentiel du QALY : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le double-comptage lié à la prise en compte des facteurs inclus dans la régression multiple ne peut être exclu.</li> <li>- L'hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive est une hypothèse forte non conservatrice et non corroborée par des données disponibles.</li> </ul>		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Non-intégration des probabilités de transition dans l'analyse de sensibilité probabiliste rendant inexploitable ses résultats.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation de la fréquence par année d'une intervention pour la gonarthrose, dont les valeurs sont très élevées et le calcul n'est pas décrit, et dont l'impact sur les résultats est majeur.			++
Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur les données d'efficacité et sur les caractéristiques des patients.		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	WEGOVY (sémaglutide) solution injectable en sous-cutanée une fois par semaine
Laboratoire	Novo Nordisk
Domaine thérapeutique	Endocrinologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 07/01/2022  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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou</li> <li>– <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> à <math>&lt; 30</math> 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.</li> </ul>
Indication demandée au remboursement	Demande de remboursement restreinte par rapport à l'AMM.  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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité), et ;</li> <li>– Ayant un âge <math>\leq 65</math> ans, et ;</li> <li>– Non diabétique, et ;</li> <li>– En échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois.</li> </ul>
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III dans la stratégie thérapeutique actuelle
Statut particulier	Non
ATU ou RTU	ATU de cohorte depuis le 14/03/2022 (534 patients traités).  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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide)</li> <li>– 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)</li> <li>– en l'absence d'alternative thérapeutique.</li> </ul>
Indemnité maximale d'ATU	Coût par boîte de 1 stylo : 431,51 € TTC (ATU)
Prix revendiqué et modélisé	Coût par boîte de 1 stylo : ████████ € TTC (prix revendiqué)
Population cible	Population cible : entre 799 160 et 1 598 320 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an TTC
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ d'euros TTC en année 3

Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé
	Espagne : non commercialisé
	Italie : non commercialisé
	Royaume-Uni : en cours (courant 2023)

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de la spécialité WEGOVY est le sémaglutide.</p> <p>Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 et agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1. A dose supra-physiologique, le sémaglutide agit sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la régulation de l'appétit ;</li> <li>– la vidange de l'estomac ;</li> <li>– le contrôle glycémique.</li> </ul>
Pathologie concernée	<p>L'obésité est une maladie chronique, grave, invalidante, évolutive et récidivante définie comme un excès de masse grasse responsable de conséquences néfastes pour la santé. Elle est d'origine multifactorielle et représente l'un des plus importants problèmes de santé publique mondiale en raison de son impact médical, sociétal et économique. L'obésité peut être diagnostiquée grâce à deux critères : l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le tour de taille.</p> <p>Il s'agit d'une maladie fréquente qui touche 17% de la population française soit environ 8,6 millions de Français dont 1 million (2% de la population Française) sont atteints d'obésité morbide.</p> <p>L'obésité est une maladie grave, associée à plusieurs complications entraînant une morbidité accrue, notamment une augmentation du risque de développer un diabète de type 2 (25,6%), une hypertension (50,9%), une dyslipidémie (36,2%), une athérosclérose (44,2%), une apnée obstructive du sommeil (&gt;40%), une arthrose, une incontinence urinaire, une infertilité, une stéatohépatite métabolique (non alcoolique) (37%), des maladies cardiovasculaires (8%), et des cancers.</p> <p>Ces comorbidités notamment cardiovasculaires sont en grande partie responsables du taux important de mortalité précoce observé chez les patients souffrant d'obésité. En France, 180 000 personnes meurent chaque année à la suite de complications associées à l'obésité. La mortalité augmente en fonction de l'IMC essentiellement à partir d'un IMC <math>\geq</math> 28 kg/m<sup>2</sup>.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Les recommandations de la HAS concernant la prise en charge des patients adultes en situation d'obésité revendiquent 3 niveaux de prise en charge de l'obésité selon la sévérité de la maladie qui est définie selon plusieurs paramètres.</p> <p>Le niveau 1 propose une prise en charge non médicamenteuse mise en place par une équipe médicale pluridisciplinaire et s'appuyant sur la modification thérapeutique du mode de vie (MTMV) ainsi qu'un accompagnement psychologique en première intention. En cas d'échec de la prise en charge de niveau 1 bien conduite de 6 à 12 mois, le patient doit être adressé vers le niveau supérieur de prise en charge.</p> <p>L'échec est défini comme une perte à un an de moins de 5 % de poids ou l'absence de son maintien, la poursuite de la prise de poids, l'incapacité à modifier durablement ses comportements, et l'aggravation des complications associées à l'obésité.</p> <p>Les niveaux 2 et 3 concernent la prise en charge médicamenteuse par des analogues GLP-1 (le liraglutide disponible et non remboursé en France et le sémaglutide disponible en ATUc) et chirurgicale (chirurgie bariatrique) de l'obésité.</p>
Place revendiquée dans la	En échec de prise en charge non médicamenteuse (niveau 1) seules bien conduites pendant 6 – 12 mois.

Selon l'industriel, l'instauration d'un traitement médicamenteux en seconde ligne, après échec des mesures hygiéno-diététiques, avant d'envisager la chirurgie bariatrique, permettrait de couvrir le besoin médical existant dans la prise en charge des patients atteints d'obésité, tout en conservant l'option chirurgicale en dernier recours pour les cas où le traitement médicamenteux ne suffirait plus à stabiliser les patients à un poids de santé optimal, ou ne permettra pas d'atteindre les objectifs de perte de poids.

## Essais cliniques en cours

L'industriel mentionne que dans le cadre d'un vaste programme d'étude intitulé « STEP », 6 études sont toujours en cours :

- STEP TEENS : Un essai clinique multinational de 68 semaines en double aveugle, randomisé, en groupes parallèles, contrôlé par placebo, comparant le sémaglutide s.c. 2,4 mg une fois par semaine vs. placebo chez des adolescents pubères, âgés de 12 à <18 ans, souffrant d'obésité ou de surpoids avec  $\geq 1$  comorbidité liée au poids.
- STEP HFpEF : Essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, comparant le sémaglutide s.c. 2,4 mg vs. placebo chez des sujets atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) liée à l'obésité sur les symptômes, la fonction physique, la qualité de vie liée à la santé et la perte de poids.
- STEP 7 China : Un essai clinique multicentrique et multirégional de 44 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, à deux bras, à groupes parallèles, comparant le sémaglutide 2,4 mg vs. placebo, en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique accrue, chez des sujets souffrant d'obésité ou de surpoids avec des comorbidités liées au poids. L'essai comprend une période d'augmentation de la dose de 16 semaines, une période d'entretien de 28 semaines et une période de suivi de 7 semaines sans prise de médicament.
- STEP 9 : Étude évaluant l'efficacité du sémaglutide chez les patients atteints d'obésité et d'arthrose du genou, en se fondant sur les changements constatés sur le poids et la douleur du genou liée à l'arthrose, entre les valeurs initiales et celle à semaine 68.
- SELECT : Un essai randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlé par placebo, visant à comparer la réduction du risque cardiovasculaire de sémaglutide s.c. 2,4 mg vs. placebo, tous deux ajoutés au traitement standard, chez des sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et présentant un surpoids ou une obésité et sans diabète. L'essai est axé sur les événements. La durée de l'essai est estimée à 59 mois entre la randomisation et le suivi.
- STEP 10 : Étude évaluant l'efficacité du sémaglutide 2,4mg chez les patients atteints d'obésité et de prédiabète.

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>L'objectif est d'évaluer l'efficacité de sémaglutide (WEGOVY), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans l'indication revendiquée au remboursement, à savoir :</p> <p>« 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité), et ;</li> <li>– Agé de 65 ans ou moins, et ;</li> <li>– Non diabétique, et ;</li> <li>– En échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois ».</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'objectif de l'évaluation économique, tel que formulé par l'industrie, est restreint par rapport à l'AMM obtenue mais cohérent avec la demande de remboursement.</li> <li>– Cependant, l'évaluation économique, fondée sur l'essai STEP-1 (non restreint sur l'IMC et l'âge), conduit chez des patients dont l'indication est superposable à l'AMM, et ainsi plus large que l'indication demandée de remboursement (cf analyse critique sur la population simulée).</li> </ul>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Aucune
<b>Perspective</b> : système de santé	Conforme	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 10 ans</p> <p><i>Analyses de sensibilité en scénario : 8 et 20 ans (RDCR -14% et +79% respectivement)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Un horizon temporel déterminé à 10 ans est acceptable compte-tenu de l'incertitude liée à l'extrapolation des données, de l'état des connaissances de l'évolution de l'obésité et de la période de suivi limitée à 2 ans.</li> <li>– Cependant, ce choix semble favorable au produit évalué par rapport à un horizon temporel plus long (un horizon temporel de 20 ans augmente le RDCR de 79%).</li> <li>– Au regard du caractère chronique de la pathologie et de son évolution dans le temps, une analyse de sensibilité conduite sur un horizon temporel vie entière aurait pu être informative. L'industriel n'a pas fourni cette analyse, malgré une demande formulée en échange technique.</li> </ul>	Aucune
<p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -2%), 4,5% (RDCR -1%).</i></p>	Conforme.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : correspond à la population sollicitée au remboursement, à savoir les patients présentant un IMC initial <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>, âgés de <math>\leq 65</math> ans, ne présentant pas de diabète de type 2 et en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6 à 12 mois.</p> <p><b>Sous-population</b> : aucune</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La population d'analyse correspond à la population de la demande de remboursement.</li> <li>– L'industriel justifie la restriction de la population d'analyse par rapport à l'indication d'AMM par le fait que le besoin médical des patients exclus est faible et majoritairement couvert dans les stratégies thérapeutiques actuellement disponibles.</li> </ul>	
<p><b>Options comparées</b> :</p> <p><b>Intervention évaluée</b> : WEGOVY (sémaglutide) associé à un régime + exercice physique</p> <p><b>Comparateur</b> : régime + exercice physique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime alimentaire : déficit de 500 kcal par jour par rapport à la dépense énergétique totale estimée, calculée lors de la randomisation.</li> <li>• Activité physique : 150 min d'activité physique par semaine (ex. marche ou utilisation des escaliers)</li> </ul> <p><b>Comparateurs non retenus</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie bariatrique en raison de la faible proportion de la population cible de sémaglutide susceptible d'avoir recours à cette option et de sa non-inclusion des comparateurs cliniquement pertinents identifiés par la CT.</li> <li>– SAXENDA (liraglutide) en raison de son non-remboursement et sa faible utilisation en pratique courante dans cette indication (selon des données GERS).</li> <li>– XENICAL (orlistat) en raison de son non-remboursement dans cette indication (SMR insuffisant dans une indication similaire), et de sa faible utilisation en vie réelle (selon des données GERS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le choix des stratégies comparées est acceptable compte tenu de la documentation des comparateurs retenus et exclus.</li> <li>– Bien que le liraglutide dispose d'une AMM équivalente au sémaglutide et qu'il soit recommandé par la HAS dans le rapport « prise en charge de l'obésité de l'adulte », ce traitement est très peu utilisé en France selon les données du GERS fournies par l'industriel. En effet, le liraglutide couvre 0,032% du marché potentiel de sémaglutide.</li> <li>– La non-inclusion de la chirurgie bariatrique est acceptable dans la mesure où son périmètre diffère de celui du sémaglutide. En effet, elle 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) <math>&gt; 40</math> kg/m<sup>2</sup> ou avec un IMC <math>&gt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> 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. La chirurgie bariatrique a toutefois été incluse en tant qu'événement intercurrent suite à l'échange technique.</li> </ul>	Aucune
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : population ITT de l'essai STEP 1 incluant 1 961 patients (principales caractéristiques présentées au Tableau 7).</p> <p><b>Analyse de la transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (Tableau 8)</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Etude de Feral (Feral-Pierssens AL, 2022) issue de la cohorte française CONSTANCES incluant 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans consultant des Centres d'examen de santé de la Sécurité Sociale. Cette étude évalue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La population simulée (n=1 961) diffère de la population d'analyse (i.e. population revendiquée au remboursement) (n=1 730) par l'absence de restriction sur l'IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> et sur l'âge <math>\leq 65</math> ans. La population revendiquée au remboursement représente 88% des patients inclus dans l'essai STEP-1. Selon l'industriel, il n'est pas attendu d'impact sur les résultats de l'analyse de référence compte-tenu de la similarité des caractéristiques de ces deux populations et des données d'efficacité pour entre ces deux populations. En effet les caractéristiques des patients et la</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>la consommation de ressources de santé au sein de la population obèse (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>) auprès d'un échantillon de 10 774 patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Données d'ATU : patients ayant un IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une des comorbidités suivantes : HTA traitée, Dyslipidémie traitée, MCV établie, SAS appareillé. Les patients diabétiques ne sont pas exclus.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : patients avec caractéristiques cohorte CONSTANCES (RDCR +38%), analyse avec population attendue au remboursement pour laquelle l'IMC <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> (RDCR -12%).</i></p>	<p>quantité d'effet observée sur les différents critères de jugement entre les deux populations sont similaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Compte-tenu de ces similarités et afin de préserver la randomisation et la robustesse de l'essai STEP-1, l'industriel a retenu la population ITT.</li> <li>Concernant la transposabilité de la population simulée à la population française de la cohorte obèse CONSTANCES, on observe des différences sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>l'âge : les patients de la cohorte sont plus âgés que ceux de STEP-1, ayant respectivement, un âge moyen de 54,0 ans contre 46,5 ans ;</li> <li>la proportion d'hommes : cette proportion dans la cohorte est deux fois plus importante que dans l'essai STEP-1, 49% contre 26% ;</li> <li>l'IMC moyen : celui de la cohorte est moins important que celui de la population de l'essai STEP-1 : 33,0 kg/m<sup>2</sup> contre 37,9 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>les patients de la cohorte CONSTANCES sont à 10% diabétiques, contre moins de 2% au sein des patients de l'essai STEP-1 (le diabète étant un des critères d'exclusion de l'essai) ;</li> <li>certaines comorbidités (lorsque disponibles), et notamment la dyslipidémie (37% dans la population ITT vs 18,6% dans la cohorte CONSTANCES). <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Certaines différences semblent justifiées au regard des différences entre la cohorte CONSTANCE (non restreint en termes d'âge contrairement à l'essai)</li> <li>→ L'analyse de sensibilité en scénario simulant les caractéristiques des patients de la cohorte obèse CONSTANCES conduit à un RDCR de 80 912 €/QALY (soit une augmentation de 38% par rapport à l'analyse de référence), générant une incertitude importante sur les résultats.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>On observe également quelques similitudes sur certaines caractéristiques, notamment sur la proportion de patients fumeurs et sur la proportion de patients atteints d'hypertension.</li> <li>Les données d'ATU ne permettent pas de vérifier la transposabilité de la population simulée à celle de la pratique française compte-tenu de son indication restreinte, puisqu'elle ne concerne que les patients ayant un IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Cette source d'incertitude aurait dû être explorée et des analyses en sous-groupe réalisées. L'absence d'analyse en sous-groupe ne permet pas de mesurer l'impact de l'hétérogénéité des patients inclus dans l'analyse (en termes de poids, d'IMC, de comorbidités et d'âge) sur l'efficacité du traitement et in fine sur les résultats du modèle</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>→ Compte-tenu de ces éléments, la transposabilité de la population simulée à la population française n'est pas vérifiée.</p>	
<p><b>Modèle :</b> Markov à 17 états de santé (Core Obesity Model) voir Figure 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrée dans le modèle dans 3 états possibles : tolérance normale au glucose (non-diabète), prédiabète et diabète de type 2 (D2T). Puis évolution vers une première complication (3 états possibles) ou le décès et enfin, évolution vers une complication concomitante (11 états possibles) ou le décès.</li> <li>• Les complications : le diabète de type 2, les atteintes cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire), et trois types de cancer (cancer colorectal, cancer du sein postménopause et le cancer de l'endomètre postménopause).</li> </ul> <p><b>Etats du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence de complication : non-diabétique, prédiabète et diabète.</li> <li>– 1 complication : post-syndrome coronarien aigu (SCA), post-accident vasculaire cérébral (AVC), et cancer</li> <li>– 2 complications : D2T + cancer, DT2 + post-AVC, D2T + post-SCA, post-SCA + post-AVC, post-SCA + cancer et post-AVC + cancer</li> <li>– 3 complications : post-AVC + post-SCA + cancer, D2T + post-SCA + cancer, DT2 + post-AVC + cancer et D2T + post-SCA + post-AVC</li> <li>– 4 complications : D2T + post-AVC + post-SCA + cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suite à l'échange technique, la structure du modèle a été rectifiée. En effet, lors du dépôt initial, une mauvaise version a été jointe au dossier. Toutefois, certains éléments n'ont pas été mis à jour dans le dossier technique, tels que la répartition des patients à l'entrée du modèle.</li> <li>– L'utilisation d'un modèle de micro-simulation aurait été plus approprié qu'un modèle de Markov au regard : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de l'utilisation des équations de risques intégrant les caractéristiques des patients pour estimer les probabilités de transition ;</li> <li>• de l'hétérogénéité des populations notamment en terme d'IMC (32% des patients ont un IMC compris entre 30 et 35, 31,4% entre 35 et 40 et 30% ont un IMC supérieur à 40) et d'âge.</li> </ul> </li> <li>– Même si des limites ne peuvent être exclues notamment sur le fait de modéliser un patient moyen alors qu'une hétérogénéité importante sur la population est observée, l'utilisation d'un modèle de Markov est acceptable compte-tenu de sa moindre complexité et d'une meilleure transparence par rapport à un modèle de micro-simulation.</li> <li>– La sélection des états du modèle est justifiée, et repose sur les conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe une corrélation entre la complication et l'obésité ;</li> <li>• l'incidence de la complication est influencée par le poids ;</li> <li>• la complication présente une incidence importante dans la population générale, (i.e. la complication est suffisamment représentée dans la population d'analyse) ;</li> <li>• la complication est à l'origine d'un impact important sur les coûts de prise en charge des patients et sur leur de qualité de vie.</li> </ul> </li> </ul>	Aucune
<p><b>Source de données des événements intercurrents</b></p> <p><b>Complications liées à l'obésité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Apnée du sommeil : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence estimée à partir de l'étude Sleep Heart Study</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La majorité des sources mobilisées pour renseigner les événements intercurrents ne sont pas suffisamment décrites, une discussion approfondie sur la transposabilité des caractéristiques des patients inclus dans ces études à celles des patients simulés dans le modèle était attendu. A titre d'illustration :</li> </ul>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir d'un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>, la prévalence est estimée à 30% et est supposée augmenter linéairement avec l'IMC : RR de 1,10 par unité d'augmentation de l'IMC.</li> </ul> <p>– Prothèse totale du genou :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimation d'une équation de risque intégrant l'IMC, l'âge et sexe à partir de l'étude rétrospective de Wendelboe et al. (Wendelboe AM, 2003) (étude américaine rétrospective sur des données hospitalière).</li> </ul> <p>– A partir du 2<sup>e</sup> évènement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equation de risque issue de l'algorithme UKPDS 82 (Hayes, 2013) (patients UK) pour estimer le nombre de patients diabétiques qui auront un ECV (présenté Tableau 14)</li> <li>• Equation de risque issue de Framingham Recurrent Coronary Heart disease pour estimer le nombre de patients non-diabétiques (patients US) qui auront un ECV</li> <li>• Répartition des ECV déterminée à partir de l'étude d'Agostino et al. et Wolf (Wolf PA, 1991) , présentée Tableau 18. <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Les règles associées aux évènements cardiovasculaires ne sont pas les mêmes pour le premier évènement et les suivants. Seuls les 2<sup>èmes</sup> et plus évènement cardiovasculaire sont considérés comme des évènements intercurrents.</li> </ul> </li> </ul> <p>– Chirurgie bariatrique : appliqué aux patients dont l'IMC est ≥ 35.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• des différences peuvent être observées sur l'IMC, par exemple dans l'étude UKPDS 82 permettant d'estimer le risque d'ECV, l'IMC des patients varie entre 26 et 36 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Certaines sources sont évoquées comme l'étude Framingham Recurrent Coronary Heart disease utilisée pour estimer le nombre de patients non-diabétiques mais à aucun moment l'industriel énonce explicitement son intégration dans l'estimation de l'équation de risque chez les patients normo-glycémiques</li> <li>• Aucune information n'est apportée dans le rapport technique concernant l'intégration de la chirurgie bariatrique dans la modélisation. Dans le modèle Excel on peut se rendre compte qu'une incidence de 5,95% par an a été intégrée, sans toutefois connaître la provenance de ce pourcentage.</li> </ul> <p>– L'intégration des évènements cardiovasculaires des patients diabétique est source d'incertitude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'algorithme UKPDS-82 ne permet pas de capturer uniquement les patients qui ont déjà eu au moins un évènement cardiovasculaire (les variables incluses n'intègrent pas les antécédents d'ECV).</li> <li>• Le risque de développer un ECV ne prend pas en compte certains facteurs de risques tels que l'IMC, la tension artérielle systolique etc. alors que l'industriel a démontré que certaines corrélations existaient entre ces variables. L'hypothèse selon laquelle l'IMC n'a pas d'impact sur le deuxième évènement cardio-vasculaire est une hypothèse forte et non corroborée par des données cliniques.</li> <li>• La répartition d'un ECV en fonction de sa nature issue des études d'Agostino et al. et Wolf n'est pas justifiée et rajoute de l'incertitude, sachant que l'algorithme UKPDS 82 dissocie le type d'ECV (IDM ou AVC).</li> </ul>	<p>Importante</p>
<p><b>Effets indésirables :</b></p> <p>– Evènements indésirables graves (EIG) observés dans l'essai STEP-1 : « aboutit au décès du patient, met en jeu le pronostic vital du patient, nécessite une hospitalisation, est à l'origine d'une invalidité / incapacité des patients permanente, est une anomalie congénitale/une malformation congénitale ou constitue un évènement médical important ».</p> <p>– Identification des EI rapportés chez au moins 2 (0,2 %) patients dans le groupe sémaglutide.</p>	<p>– Les évènements indésirables n'ont pas été rapportés selon une classification par grade III-IV. Cela a conduit l'industriel à inclure les EI qu'ils considèrent comme graves, en se basant sur les critères énoncés ci-contre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette sélection conduit à intégrer un très faible nombre évènements indésirables graves puisqu'au total 10,5 % des patients dans le groupe sémaglutide ont expérimenté un EIG contre 7,3 % dans le bras placebo.</li> <li>• Seuls les EIG ayant été rapporté chez au moins 2 patients dans le groupe sémaglutide ont été identifiés. Au total, seulement de 50% des EIG (soit 25 EIG) ont été retenus dans la modélisation</li> </ul>	<p>Importante</p>



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalité spécifique à chaque état de santé et liée à l'IMC (un de 1,21 est appliqué pour chaque augmentation de 5 unités d'IMC).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : diminution de l'effet traitement appliquée sur l'ensemble des paramètres biologiques (RDCR +1%), utilisation des données de l'essai STEP 1 uniquement (RDCR -32%).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ L'impact de cette hypothèse (peu justifiée) sur les résultats n'est pas explorée en analyse de sensibilité.</li> <li>→ L'hypothèse ne semble pas plausible cliniquement. Une incertitude persiste donc sur le devenir des patients non répondeurs au sémaglutide.</li> </ul> <p>– L'industriel fait l'hypothèse que tous les paramètres hormis le poids restent constants au cours du temps à partir du cycle 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il justifie ce choix en montrant que d'après l'essai clinique STEP 5, la variation de la tension artérielle systolique, du cholestérol total, du HDL cholestérol et du HBA1c est nulle entre le cycle 5 et le cycle 6 et appuie cette hypothèse en supposant que les patients suivent un traitement anti-hypertenseur et/ou hypolipémiant et/ou antidiabétique.</li> <li>Une analyse de sensibilité testant l'hypothèse d'une perte d'efficacité sur ces paramètres en appliquant un ratio à partir du cycle 7 a été conduite et montre un impact négligeable sur le RDCR.</li> </ul> <p>– L'utilisation de 2 sources de données différentes pour estimer l'efficacité des traitements (i.e. STEP-1 et STEP-5) engendre une hétérogénéité de l'effet traitement intégré dans le modèle et donc une incertitude sur la robustesse des résultats. Afin d'estimer l'impact de l'utilisation des données de l'étude STEP-5 pour estimer l'efficacité à moyen et long terme de sémaglutide, une analyse de sensibilité a été conduite en utilisant uniquement les données de STEP-1. Cependant, l'utilisation d'une seule source (STEP-1) montre une diminution du RDCR de 32%. L'utilisation des 2 sources et donc conservatrice.</p>	
<p><b>Méthodes d'estimation des complications et équations de risques associées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les équations de risque identifiées via la revue de la littérature permettent de calculer la probabilité d'occurrence des complications en utilisant les caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai STEP-1.</li> <li>Chaque équation de risque intègre des facteurs de risque spécifiques.</li> </ul> <p><b>Diabète de type 2 (DT2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'algorithme QDiabetes-2018 (Hippisley-Cox J, 2009) : étude prospective utilisant des données collectées auprès de 1 094 cabinets de médecine générale en Angleterre et au Pays de Galles. Les facteurs de risque pris</li> </ul>	<p>– Malgré une demande de clarification formulée lors de l'échange technique, l'intégration et le calcul des probabilités de transition calculées à partir des équations de risques dans le modèle n'est pas claire. Bien que des données complémentaires aient été fournies en échange technique concernant la prise en compte ou l'exclusion de certaines variables dans l'estimation de la survenue de certaines complications, les coefficients de régression sont toujours manquants.</p> <p>– Le facteur de risque prenant en compte l'IMC est restreint sur une valeur comprise entre 20 et 40 kg/m<sup>2</sup> dans l'algorithme de calcul du risque de développer le diabète. Les patients dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ne sont pas considérés dans ce calcul. Par conséquent, l'industriel émet donc l'hypothèse d'un risque de diabète constant au-delà de cet IMC. Cette hypothèse n'a pas été discutée ni justifiée. Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite permettant d'explorer l'impact de cette</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>en compte inclus dans QDIABETES utilisés dans le modèle sont présentés dans le Tableau 11.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet de modéliser un risque de DT2 différencié pour des IMC &lt; 40 kg/m<sup>2</sup>. Pour des IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>, le risque de DT2 est supposé constant.</li> </ul> <p><b>Evènements cardiovasculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'équation de risque de l'étude QRISK3 (Collins GS, 2012) pour les patients normoglycémiques : cohorte de patients âgés de 25 à 84 ans inscrits dans les cabinets entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2015.</li> <li>• L'équation de risque de l'étude UKPDS-82 pour les patients diabétiques (non décrite).</li> <li>• Les facteurs de risque inclus dans le QRISK3 utilisés dans le modèle sont présentés dans le Tableau 12.</li> <li>• Permet de considérer un risque de maladie cardiovasculaire différencié selon l'IMC des patients, leur statut diabétique (TNG / diabète) et leurs antécédents médicaux (prévention primaire / prévention secondaire).</li> </ul> <p><b>Cancer</b></p> <p><b>Cancer colorectal (CCR)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'incidence est issue de la méta-analyse de Schlesinger 2015 (Schlesinger S, 2015). Son objectif était de d'évaluer la corrélation entre la prise de poids et le risque de CCR.</li> <li>• Un risque relatif de 1,04 par gain de poids de 5 kg est appliqué.</li> <li>• La formule de l'incidence est présentée en Figure 4.</li> </ul> <p><b>Cancer du sein postménopause</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'incidence est issue de la méta-analyse conduite par Renehan et al. (Renehan AG, 2008;)</li> <li>• Le risque relatif de 1,09 par augmentation de 5kg/m<sup>2</sup> d'unité d'IMC est appliqué.</li> <li>• La formule de l'incidence est présentée en Figure 5.</li> </ul> <p><b>Cancer de l'endomètre postménopause</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude Renehan et al 2008 a identifié une corrélation positive entre une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC et le cancer de l'endomètre avec un RR de 1,59 (IC 95%, 1,50 - 1,68).</li> </ul>	<p>hypothèse sur les résultats. Il en est de même pour l'équation permettant d'estimer le risque de développer une maladie cardiovasculaire puisque l'IMC est restreint sur une valeur comprise entre 20 et 40 kg/m<sup>2</sup>. Aucune discussion n'est apportée par l'industriel sur la façon dont ces patients ont été considérés dans l'équation de risque.</p> <p>– L'intégration du risque de développer un cancer colorectal, du sein ou de l'endomètre dans le modèle n'est pas expliquée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'industriel n'a pas discuté la sélection des complications incluses dans le modèle, par exemple : pas d'inclusion de l'hépatocarcinome ou de l'adénocarcinome œsophagien.</li> <li>• Le risque de développer des cancers dépend uniquement de l'IMC des patients, et certaines variables telles que l'âge n'ont pas été considérées dans le calcul de l'incidence du cancer. Pourtant une corrélation entre le risque de développer un cancer et l'âge ne peut être exclue. De plus, les risques de développer un cancer colorectal et du sein postménopause semblent être appliquées à l'ensemble des patients, sans différenciation sur l'âge. Par ailleurs, il est indiqué que chez des femmes pré-ménopausées, une association inverse entre le poids et l'incidence du cancer du sein est constatée, induisant donc que l'âge a un impact sur l'incidence du développer un cancer du sein.</li> </ul>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un RR de 3,04 par augmentation de 5 kg/m2 de l'IMC est appliqué</li> <li>• La formule de l'incidence est présentée en Figure 6.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : analyse multivariée sur l'impact du choix des équations de risque en utilisant d'autres sources (RDCR -2%)</i></p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Complications :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnée du sommeil : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La prévalence de l'apnée du sommeil en fonction de l'IMC est présentée en Tableau 17.</li> </ul> </li> <li>- Prothèse totale du genou <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des équations de risques sont estimées pour différentes catégories de patients (homme ou femme et âge ≥ ou &lt; 65 ans), à partir de l'incidence en fonction de l'âge et le risque de pose de prothèse du genou en fonction de l'IMC.</li> </ul> </li> <li>- Evènements cardiovasculaires <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'équation de risque de l'étude Framingham pour les patients normoglycémiques</li> <li>• L'équation de risque de l'étude UKPDS82 pour les patients diabétiques</li> <li>• La proportion des ECV est présentée dans le Tableau 16.</li> <li>• Les ECV peuvent se produire tout au long de la simulation, excepté lors du premier cycle ;</li> <li>• Les patients peuvent expérimenter le même événement plusieurs fois au cours de la simulation.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Effets indésirables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les EI ont été intégrés et appliqués au groupe sémaglutide de manière incrémentale par rapport au groupe « régime et exercice », permettant de n'intégrer que les EIG ayant un impact différentiel sur les coûts et les résultats de santé.</li> <li>• Les probabilités de survenue des EI par cycle et par groupe de traitement sont estimées à partir du nombre d'événements pour 100 patient-années (taux d'incidence).</li> <li>• Les EI inclus dans le modèle ainsi que leur incidence pour chaque bras sont rapportés dans le Tableau 19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cf analyse critique dans source de données des événements intercurrents</li> <li>- Les équations de risques permettant d'estimer la probabilité d'avoir une prothèse du genou, en fonction du sexe, de l'âge et l'IMC ont été appliquées dans le modèle et ne semblent pas être issues de la publication de Wendelboe et al. Une incertitude persiste sur façon dont ont été estimées ces équations. L'industriel ne discute pas de ce point.</li> </ul> $\begin{aligned} \text{Prothèse du genou (hommes, âge < 65)} \\ &= 0.00002 * IMC^2 - 0.00095 * IMC + 0.01149 \end{aligned}$ $\begin{aligned} \text{Prothèse du genou (hommes, âge ≥ 65)} \\ &= 0.00005 * IMC^2 - 0.00213 * IMC + 0.02582 \end{aligned}$ $\begin{aligned} \text{Prothèse du genou (femmes, âge < 65)} \\ &= 0.00002 * IMC^2 - 0.00082 * IMC + 0.00847 \end{aligned}$ $\begin{aligned} \text{Prothèse du genou (femmes, âge ≥ 65)} \\ &= 0.00005 * IMC^2 - 0.00185 * IMC + 0.01902 \end{aligned}$	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Validation</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Validation technique</b> : contrôle qualité (évaluer la cohérence des données d'entrées, des calculs d'événements/état et des résultats) par un analyste non impliqué dans la modélisation</li> <li>– <b>Validation externe</b> : comparaison de la prévalence des comorbidités entre les proportions en vie réelle observées dans l'étude OBEPI et celles du modèle (voir Figure 10)</li> <li>– <b>Validation croisée</b> : comparaison des choix structurants avec l'évaluation de sémaglutide au NICE. Voir Tableau 44.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Avant échange technique, deux validations externes avaient été fournies : IQVIA CORE Diabetes Model v9,0 (IQVIA CDM), un modèle évaluant les résultats à long terme dans le DT2 et une version adaptée du Global Obesity CEM v6,2 utilisant des données publiques provenant de l'évaluation du naltrexone-bupropion par le NICE ont été documentées. Suite à une demande de clarification de ces deux modèles lors de l'échange technique, ces éléments ont été supprimés car jugés moins pertinents dans le cadre de la validation externe du modèle que l'évaluation du NICE dans l'indication.</li> <li>– Bien que dans l'étude OBEPI les patients appartiennent à des classes plus élevées d'IMC par rapport à la population simulée, on observe une prévalence plus importante d'arthrose dans le cadre de la simulation par rapport à celle observée dans l'étude OBEPI (entre 39% et 49% versus 23% respectivement). Ceci semble contre-intuitif dans la mesure où le recours à une gonarthrose augmente avec l'IMC. Ceci est tant plus problématique que l'équation de risque permettant d'estimer sa probabilité d'occurrence en analyse de référence n'est pas claire.</li> <li>– Dans l'évaluation du NICE, la durée de traitement est établie à 2 ans, ainsi qu'un horizon temporel de 2 ans.</li> </ul>	
<b>Estimation de l'utilité</b>		
<p><b>Source de données</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai clinique STEP-1 via le questionnaire SF-36.</li> <li>– Utilisation du mapping de Rowen et al. (Rowen D, 2009) pour convertir les scores en EQ-5D-3L (UK)</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation et d'intégration (voir figure 7)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveau d'utilité ajusté en fonction de l'IMC, de l'âge, les EI et les complications :</li> <li>• Une régression linéaire multiple est utilisée pour évaluer la corrélation entre l'utilité des patients à l'inclusion et des variables dont l'IMC, le statut prédiabétique, l'âge et le sexe, sur la population ITT de l'essai STEP-1.</li> <li>• Le niveau d'utilité estimé à partir de l'IMC des patients est ajusté en fonction de l'âge façon linéaire selon des coefficients (Tableau 22) ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le questionnaire EQ-5D n'a pas été utilisé dans l'essai pivot STEP-1, sans que cela soit justifié. L'industriel a utilisé le questionnaire SF-36 puis procède à un mapping du SF-36 vers l'EQ-5D.</li> <li>– Le recours à l'algorithme de mapping de Rowen et al. (2011) est acceptable. Néanmoins ce mapping et la prise en compte des pondérations anglaises génèrent de l'incertitude autour de l'estimation des scores d'utilités : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le mapping du SF-36 vers l'EQ-5D-3L a tendance à surestimer l'utilité chez les patients présentant un niveau de sévérité élevé.</li> <li>• Aujourd'hui, on ne dispose pas de mapping du SF-36 vers la matrice valorisation de l'EQ-3D-3L française et par conséquent, il existe une certaine incertitude sur la transposabilité des pondérations anglaises aux françaises, et ce d'autant plus que dans cette évaluation, la pathologie évaluée est l'obésité.</li> <li>• L'impact de ces limites sur l'incertitude associée à l'estimation des scores d'utilité n'a pas été discuté.</li> </ul> </li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en compte de désutilités spécifiques aux EI liés au sémaglutide (dérivées de l'étude de Sullivan et al (Sullivan PW, 2011)). Voir Tableau 23.</li> <li>• Application de désutilités relatives à des états de santé (combinaison de complications) et des événements intercurrents (prothèse totale du genou). Voir Tableau 24.</li> <li>→ A chaque cycle, le niveau d'utilité associé aux différents états de santé est recalculé en fonction de l'IMC et l'âge de la cohorte, l'occurrence des EI (troubles hépato-biliaires, infections et infestations et troubles gastro-intestinaux) et l'occurrence des complications.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : utilisation du modèle de régression issue de l'étude Soltoft et al. pour estimer l'utilité au cours du temps en fonction de l'IMC (RDCR +8%), exclusion des désutilités liées aux EI (RDCR -5%)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'industriel revendique un différentiel de la qualité de vie entre les hommes et les femmes, sans démonstration statistique fondée sur les données de qualité de vie du SF-36 collectées dans l'essai clinique. L'industriel aurait pu à minima réaliser un test statistique permettant de démontrer une différence entre les deux sexes. De plus, l'impact de cette différenciation n'est ni discuté ni testé en analyse de sensibilité.</li> <li>– Une régression linéaire multiple a été conduite pour ajuster les scores d'utilité sur l'IMC, les désutilités liées aux EI et celles liées aux complications. Cette application pose problème : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le double-comptage lié à la prise en compte de ces facteurs ne peut être exclu en l'absence d'une justification concernant l'ajustement statistique conduit sur la régression multiple (une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications).</li> <li>• De plus, un modèle à mesures répétées n'a pas été retenu permettant de tenir compte de la corrélation intra-individuelle au cours des différents moments de réponse, et ce d'autant plus que l'aspect longitudinal des données d'utilité extraites du mapping le permettent.</li> </ul> </li> <li>– L'hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive (i.e. un patient présentant de multiples comorbidités se verra appliquer différentes désutilités) est une hypothèse forte non conservatrice et non corroborée par des données disponibles. L'industriel aurait pu utiliser une hypothèse selon laquelle certaines complications sont liées selon une approche multiplicative.</li> <li>– <b>Compte-tenu de ces éléments, une surestimation des scores d'utilité ne peut être exclue engendrant de l'incertitude concernant l'impact de l'estimation du différentiel du QALY fondé essentiellement sur la réduction de l'IMC et le contrôle des comorbidités</b></li> <li>– Il subsiste également un problème de cohérence et de synchronisation entre les données d'efficacité intégrées dans le modèle et les données de qualité de vie : d'une part, <b>STEP-1 ET STEP-5</b> sont utilisés pour l'estimation de l'efficacité de sémaglutide et d'autre <b>STEP-1</b> seul est utilisé pour les données de qualité de vie.</li> </ul>	<p>Importante</p>

#### Estimation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve																						
<p>Les détails sont présentés dans le complément C et le récapitulatif dans les Tableaux 25 à 43.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ressource</th> <th>Référence</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Coût d'acquisition des traitements de l'obésité</td> <td>HAS</td> <td>Coûts des antihypertenseurs</td> </tr> <tr> <td>Données de l'Assurance Maladie</td> <td>Coûts du traitement du diabète de type 2 (DT2)</td> </tr> <tr> <td>Honoraires totaux et dépassement des professionnels</td> <td>Coûts du suivi médical de la pathologie</td> </tr> <tr> <td>Coût du Sémaglutide</td> <td>NOVO NORDISK</td> <td>AMM ; RCP</td> </tr> <tr> <td>Coût de « Régime et exercice »</td> <td>/</td> <td>Hypothèse – coût nul</td> </tr> <tr> <td>Coût de l'intervention « Chirurgie bariatrique »</td> <td>Coûts des GHM Littérature</td> <td>Moyenne pondérée des tarifs des GHM associés aux actes de chirurgies bariatriques sur la base des procédures de pontage gastrique, procédure de <i>banding</i> laparoscopique, <i>Sleeve gastrectomy procedure</i></td> </tr> <tr> <td>Coût des états de santé – à l'exception des coûts de soins aigus liés aux événements</td> <td>Littérature</td> <td>Coûts des états de santé liés à l'obésité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2D</li> <li>- Prédiabète</li> <li>- Infarctus du myocarde</li> <li>- Angor instable</li> <li>- AVC</li> <li>- AIT</li> <li>- Syndrome coronaire aigu</li> <li>- Apnée du sommeil</li> <li>- Cancer du colon</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer de l'endomètre</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>			Ressource	Référence	Description	Coût d'acquisition des traitements de l'obésité	HAS	Coûts des antihypertenseurs	Données de l'Assurance Maladie	Coûts du traitement du diabète de type 2 (DT2)	Honoraires totaux et dépassement des professionnels	Coûts du suivi médical de la pathologie	Coût du Sémaglutide	NOVO NORDISK	AMM ; RCP	Coût de « Régime et exercice »	/	Hypothèse – coût nul	Coût de l'intervention « Chirurgie bariatrique »	Coûts des GHM Littérature	Moyenne pondérée des tarifs des GHM associés aux actes de chirurgies bariatriques sur la base des procédures de pontage gastrique, procédure de <i>banding</i> laparoscopique, <i>Sleeve gastrectomy procedure</i>	Coût des états de santé – à l'exception des coûts de soins aigus liés aux événements	Littérature	Coûts des états de santé liés à l'obésité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2D</li> <li>- Prédiabète</li> <li>- Infarctus du myocarde</li> <li>- Angor instable</li> <li>- AVC</li> <li>- AIT</li> <li>- Syndrome coronaire aigu</li> <li>- Apnée du sommeil</li> <li>- Cancer du colon</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer de l'endomètre</li> </ul>	<p>– La plupart des coûts liés aux complications de l'obésité sont des moyennes de tarif du GHS pondérées par le nombre de séjour ATIH associé à ce GHS (ex. infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident ischémique cérébral, gonarthrose). Ainsi, le niveau de sévérité est pris en compte par le biais de cette moyenne et non à partir de l'essai. Par conséquent, une mésestimation de ces coûts ne peut être exclue.</p> <p>– Il est fait l'hypothèse d'un suivi de l'obésité composé de 2 visites chez le médecin généraliste par an. Ce coût, probablement sous-estimé, n'est pas testé en analyse de sensibilité. L'industriel cite le rapport de la HAS « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Et pourtant dans ce rapport il est indiqué que « la fréquence des consultations doit être adaptée afin de parvenir à la perte pondérale visée et de la maintenir. La prise en charge par le médecin de premier recours doit être poursuivie au long cours ». Compte-tenu des effets secondaires important du traitement, une fréquence plus importante semble être attendue.</p>	
Ressource	Référence	Description																								
Coût d'acquisition des traitements de l'obésité	HAS	Coûts des antihypertenseurs																								
	Données de l'Assurance Maladie	Coûts du traitement du diabète de type 2 (DT2)																								
	Honoraires totaux et dépassement des professionnels	Coûts du suivi médical de la pathologie																								
Coût du Sémaglutide	NOVO NORDISK	AMM ; RCP																								
Coût de « Régime et exercice »	/	Hypothèse – coût nul																								
Coût de l'intervention « Chirurgie bariatrique »	Coûts des GHM Littérature	Moyenne pondérée des tarifs des GHM associés aux actes de chirurgies bariatriques sur la base des procédures de pontage gastrique, procédure de <i>banding</i> laparoscopique, <i>Sleeve gastrectomy procedure</i>																								
Coût des états de santé – à l'exception des coûts de soins aigus liés aux événements	Littérature	Coûts des états de santé liés à l'obésité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2D</li> <li>- Prédiabète</li> <li>- Infarctus du myocarde</li> <li>- Angor instable</li> <li>- AVC</li> <li>- AIT</li> <li>- Syndrome coronaire aigu</li> <li>- Apnée du sommeil</li> <li>- Cancer du colon</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer de l'endomètre</li> </ul>																								

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
<b>Coûts des événements liés à l'obésité</b>	Coûts des GHM Littérature	Infarctus du myocarde fatal/non fatal Angor instable fatale/ Non fatale AVC fatal / non fatal Accident ischémique cérébral transitoire Gonarthrose fatale / non fatale		
<b>Coûts de la prise en charge des événements indésirables (EI)</b>	Littérature	Coûts d'une hypoglycémie non sévère Coûts d'une hypoglycémie sévère Coûts d'un événement gastrointestinal		

#### Analyse de l'incertitude

**Analyses de sensibilité en scénario :** horizon temporel, taux d'actualisation, la population simulée, source de données d'efficacité, effet traitement, équation de risque pour la détermination des probabilités de transition, sources d'estimation des scores d'utilité.

**Analyse déterministe sur les paramètres :**

- Bornes arbitraires (+/- 10%) ou bornes des IC95%.
- Variables testées : population simulée, effets traitement, qualité de vie et coût

**Analyse probabiliste :**

- Population simulée : distribution Beta
- Effets des traitements : distribution Gamma
- Scores d'utilité : distribution Beta
- Coûts : distribution Gamma

- La robustesse de l'analyse probabiliste pose problème :

- La variation des bornes inférieures et supérieures de certaines variables (prise de poids, âge, évolution de la TAS, du cholestérol etc.) a été intégrée de manière arbitraire (-/+ 10%) bien que ces données aient été disponibles dans l'essai pivot STEP-1.
- Les probabilités de transition issues des paramètres des équations de risque n'ont pas été intégrées dans l'analyse probabiliste. L'industriel le justifie par le fait que l'inclusion de ces équations de nécessité une matrice de covariance (décomposition de Cholesky) quantifiant la variabilité combinée de ses coefficients. Toutefois, cette information n'est pas disponible. Bien que cette justification soit jugée recevable, l'absence de prise en compte de la variabilité des paramètres liés aux équations de risque affecte la robustesse de l'analyse de sensibilité probabiliste et entraîne une très forte incertitude sur l'estimation de la courbe d'acceptabilité et son utilisation par le décideur pour apprécier correctement la probabilité selon laquelle le sémaglutide est coût-efficace selon une certaine disposition à payer.
- Les scores d'utilité à l'inclusion du modèle n'ont également pas été intégrés et ce d'autant plus que leur intégration exige l'association d'une distribution statistique appropriée puisque ces scores d'utilité ont été ajustés sur plusieurs facteurs. L'absence d'une telle distribution statistique ne permet pas de prendre en

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>compte la corrélation entre la qualité de vie et les autres facteurs (exemple l'IMC) dans l'analyse probabiliste.</p> <p>→ <b>Compte-tenu de ces éléments, l'analyse probabiliste est ininterprétable.</b></p> <p>– Les analyses de sensibilité déterministes et en scénarios sont peu décrites, elles sont donc difficilement exploitables. A titre d'exemple, l'analyse de sensibilité mesurant l'impact d'une diminution de l'effet traitement sur l'ensemble des paramètres biologiques ne décrit pas la façon dont cette diminution est intégrée et pour quels critères.</p>	

## 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

### Résultats de l'analyse de référence (invalidés)

#### Résultats

Le RDCR de sémaglutide versus « régime et exercice » est de 58 677 €/QALY et de 339 692 €/AVG sur un horizon temporel de 10 ans.

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	10 587	8,77	7,74		
Sémaglutide	20 127	8,80	7,91		
Différentiel sémaglutide – R&E	9 540	0,03	0,16	339 692	58 677

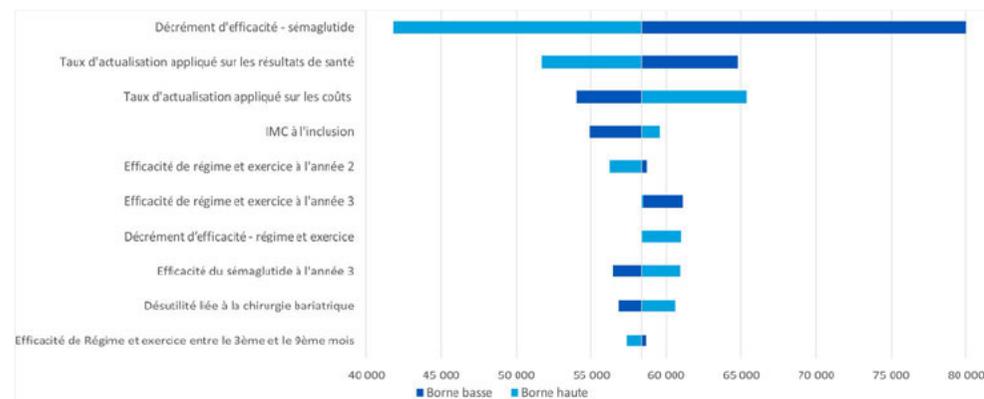
### Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR =



### Analyses de sensibilité

#### Diagramme de Tornado



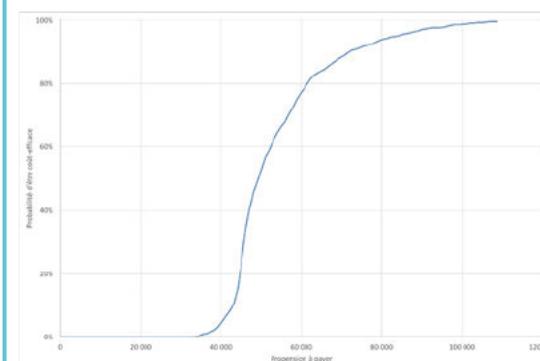
Les paramètres dont la variation a le plus d'impact sont

- le décrétement d'efficacité appliqué au sémaglutide au-delà de la 3ème année, qui est associée à un RDCR de 83 883 €/QALY (+43 %) pour la borne basse et 41 851 €/QALY (-29 %) pour la borne haute ;

#### Analyse probabiliste (ininterprétable)

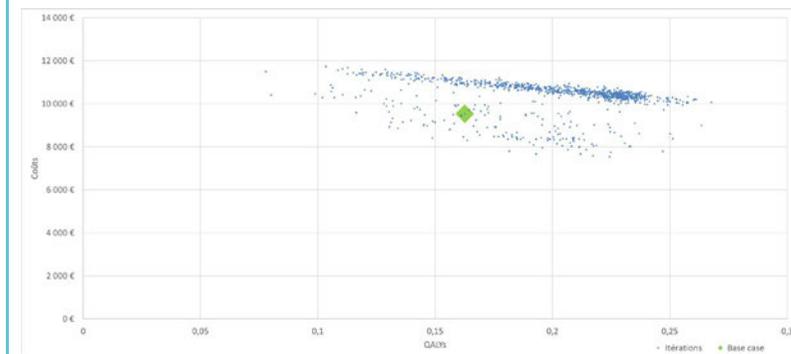
La probabilité de 80% pour sémaglutide d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 61 275 €/QALY. La probabilité de 95% pour sémaglutide d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 84 314 €/QALY.

#### Courbe d'acceptabilité



- Le taux d'actualisation appliqué aux résultats de santé est associé à un RDCR de 64 806 €/QALY (+10 %) et 51 678 €/QALY (-12 %) ;
- Le taux d'actualisation appliqué aux coûts est associé à un RDCR de 53 996 €/QALY (-8 %) et 65 390 €/QALY (+11 %).

Plan coût-efficacité du RDCR de sémaglutide versus « régime et exercice » présentant les 1 000 simulations



### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Evaluer l'impact budgétaire de l'introduction sur le marché français de sémaglutide 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 IMC initial <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math> (obésité), et ; âgé de 65 ans ou moins, et ; non diabétique, et ; en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'objectif énoncé par l'industriel n'est pas cohérent avec l'indication demandée de remboursement : « le sémaglutide 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) <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> (obésité) et un âge <math>\leq 65</math> ans et non diabétiques et en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6 à 12 mois ».</li> <li>- L'objectif, tel qu'énoncé, a été modifié lors de l'échange technique à l'initiative de l'industriel et se base sur la population pour laquelle la CT a accordé un SMR suffisant (pour les patients ayant un IMC <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>, excluant ainsi les patients ayant un IMC compris entre 30 et 35 <math>\text{kg/m}^2</math>).</li> </ul>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune</p>	Conforme	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 3 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 5 ans (IB + 122%)</p>	Acceptable compte-tenu des prévisions de parts de marché, atteignant un plateau après 3 ans de commercialisation.	Aucune
<p><b>Population d'analyse</b> : correspond à la population pour laquelle un SMR a été octroyé</p>	La population d'analyse est différente de celle de l'analyse de l'efficacité.	Aucune
<p><b>Scénarios comparés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scénario sans sémaglutide</li> <li>- Scénario avec sémaglutide</li> </ul>	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé.	Aucune

### Population cible

Le calcul de la population cible se base sur l'avis de la CT : « La population cible de WEGOVY (sémaglutide) correspond aux patients adultes ayant IMC initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, âgés de  $\leq 65$  ans et en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (population pour laquelle la Commission a accordé un Service Médical Rendu suffisant).

La population cible de Wegovy (sémaglutide) est estimée à 1 198 740 patients.

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Données	Source
Population cible de Wegovy	799 160 - 1 598 320	Projet d'avis de CT
Population cible	1 198 740	Calcul (Moyenne)

Analyse de sensibilité : borne haute de la population cible (1 598 320 patients) : IB +33%, borne basse de la population cible (799 160 patients) : IB -33%

- L'estimation de la population cible a été revue à la hausse suite à l'échange technique et repose sur l'avis de la CT.
- Le taux d'incidence étant très faible et la population prévalente importante, un taux d'incidence nul a été considéré tout au long de l'horizon temporel. Cette hypothèse est acceptable.

Aucune

### Modèle de l'AIB

- Le modèle d'impact budgétaire se fonde sur les données des essais STEP-1 et STEP-5 ainsi que sur les résultats estimés par le modèle de l'analyse d'efficience.
- La structure du modèle repose sur une approche à cohorte fermée. Une cohorte prévalente à l'année 1 de patients est suivie tout au long de l'horizon temporel afin d'évaluer chaque année, les différents postes de coûts.
- Dans chacun des deux scénarios, le modèle considère :
  - La population rejointe de sémaglutide par année à partir des parts de marché dans cette indication
  - Les interventions considérées et leurs parts de marché au cours du temps.

- Contrairement à l'analyse de l'efficience, la chirurgie bariatrique n'a pas été intégrée. Selon l'industriel « les patients selon qu'ils soient traités par Wegovy ou par régime et exercice sont exposés au même risque. Ainsi l'intégration de la chirurgie bariatrique dans l'analyse d'impact budgétaire ne se serait accompagnée d'aucun impact sur les résultats ». Cette hypothèse ne semble pas recevable, au regard des coûts moyens différents modélisés dans l'analyse de l'efficience.

Mineure

### Parts de marché et population rejointe

L'estimation des parts de marché repose sur :

- La gravité de la pathologie ;
- L'attente des professionnels de santé et des patients pour cette innovation thérapeutique ;
- La formation et le suivi des patients ;
- L'expérience de pénétration du marché

### Distribution des parts de marché du scénario sans sémaglutide

- Les parts de marché sont faibles au regard du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, et ne sont pas cohérent avec les arguments de l'industriel énoncés ci-contre : « la gravité de la pathologie », « l'attente des professionnels de santé et des patients pour cette innovation thérapeutique ».
- Cependant, l'industriel souligne lors de l'échange technique que la prescription de WEGOVY sera réservée aux spécialistes comme indiqué dans les recommandations ; qu'il existe peu de spécialistes de l'obésité, les prescripteurs n'ont pas d'habitude de prescrire de traitement médicamenteux dans cette indication ; les patients et les médecins ont une

Aucune

	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché - Régime et exercice	100 %	100 %	100 %
Part de marché Wegovy (sémaglutide)	0 %	0 %	0 %
<b>Total</b>	100 %	100 %	100 %

#### Distribution des parts de marché du scénario avec sémaglutide

	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché - Régime et exercice	■	■	■
Part de marché Wegovy (sémaglutide)	■	■	■
<b>Total</b>	100 %	100 %	100 %

*Analyse de sensibilité : augmentation des parts de marché de sémaglutide de 10% aux années 1, 2 et 3 (IB +62%), baisse des parts de marché de sémaglutide de 10% aux années 2 et 3 (IB -38%)*

#### Données cliniques mobilisées

##### Source de données

- Les sources de données sont identiques au modèle de l'efficacité : reposent sur les traces du modèle de Markov utilisé pour l'analyse de l'efficacité, afin de renseigner les probabilités de survenue des différents événements liés à l'obésité intégrés dans le modèle. Ces probabilités sont renseignées dans le Tableau 13.
- Durées de traitement : hypothèse que les patients restent sous traitement tout au long de l'horizon temporel.
- Données de tolérance : identique à l'analyse de l'efficacité

méfiance envers les traitements anti-obésité liée aux scandales sanitaires connus dans cette indication (médiator, Alli...) et les difficultés à mettre en place un traitement médicamenteux chez beaucoup de patients : le sémaglutide ne peut être prescrit que si le patient est observant à des mesures hygiéno-diététiques, ce n'est pas évident au long cours.

- Les proportions de patient ayant subi une intervention pour la gonarthrose dans le modèle d'impact budgétaire semblent élevées (notamment au regard de ce qui est présenté dans l'analyse de l'efficacité) et peu plausibles cliniquement.

Majeure

Probabilité des événements liés à l'obésité	Fréquence par intervention et par année					
	Wegovy (sémaglutide)			Régime et Exercice		
	1	2	3	1	2	3
<b>Gonarthrose non fatale</b>	46 %	55 %	55 %	67 %	88%	86%

- La provenance de ces pourcentages n'est pas claire, malgré une demande de clarification formulée en échange technique.
- L'industriel nous renvoie dans le modèle Excel de l'efficacité : ces pourcentages ne sont pas retrouvés dans les traces du Markov et sont en contradiction avec l'incidence de la gonarthrose simulée dans le modèle d'efficacité (0,47% et 0,52% des patients

	<p>traités par WEGOVY et « régime + exercice » respectivement ont une gonarthrose par an sur 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ces pourcentages semblent également élevés au regard des données de l'essai pivot STEP-1 : à l'inclusion, 14% des patients présentent une gonarthrose, et selon le modèle, à 1 an, cette proportion augmente est de 56%.</li> <li>→ L'intégration de la gonarthrose dans le modèle a un impact majeur sur les résultats puisqu'elle représente 274% de l'impact budgétaire, et représente le poste de coût pour lequel WEGOVY fait le plus d'économie.</li> </ul>	
<p><b>Coûts pris en compte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les postes de coûts considérés sont différents de l'analyse de l'efficacité : les coûts relatifs à l'apnée du sommeil et à la chirurgie bariatrique n'ont pas été intégrés.</li> <li>– Les coûts ont été adaptés à la perspective de l'assurance maladie.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : exclusion des coûts relatifs à la gonarthrose (IB +273%), exclusion des coûts liés aux EI (IB -6%),</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La non-inclusion de l'apnée du sommeil n'a pas été discutée par l'industriel. Ce choix semble toutefois conservateur</li> </ul>	Aucune
<p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Choix structurants : répartition des parts de marché et de la population cible,</li> <li>– Données de coût : prix d'acquisition du sémaglutide, exclusion des EI</li> </ul>	Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur les données d'efficacité et sur les caractéristiques des patients.	Importante

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (invalidés)	Analyse de l'incertitude														
<p><b>Population rejointe</b></p> <p>Selon l'industriel, la population totale qui sera traitée par Wegovy est de [REDACTED] patients sur 3 ans.</p>	<p><b>Principales analyses de sensibilité en scénario</b></p> <p>Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur la composition de la prise en charge actuelle et la non prise en compte d'effet indésirable</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible de Wegovy (sémaglutide)</td> <td>1 198 740</td> <td>1 198 740</td> <td>1 198 740</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	Population cible de Wegovy (sémaglutide)	1 198 740	1 198 740	1 198 740	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Analyse de sensibilité</th> <th>Variation de l'IB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB			
	Année 1	Année 2	Année 3												
Population cible de Wegovy (sémaglutide)	1 198 740	1 198 740	1 198 740												
Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB													

Population rejointe de Wegovy (sémaglutide)	██████	██████	██████
---	--------	--------	--------

### Impact budgétaire

- L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de Wegovy (sémaglutide) est estimé à ████████ €.
- Dans le monde sans Wegovy, le coût total s'établit à ████████ €, et dans le monde avec Wegovy, il s'établit à ████████ €

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
IB lié aux coûts de l'acquisition des traitements	██████	██████	██████	██████
IB lié aux coûts de suivi	- €	- €	- €	- €
IB lié aux coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████
IB lié aux coûts des événements liés à l'obésité	-73 245 190 €	-343 428 215 €	-641 971 357 €	-1 058 644 762 €
Infarctus du myocarde fatal	-607 440 €	-3 148 193 €	-6 778 576 €	-10 534 209 €
Infarctus du myocarde non-fatal	-1 386 259 €	-7 184 592 €	-15 469 606 €	-24 040 457 €
Angor de poitrine instable non fatale	-1 301 422 €	-6 744 907 €	-14 522 892 €	-22 569 221 €
Angor de poitrine instable fatale	-570 266 €	-2 955 529 €	-6 363 739 €	-9 889 533 €
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal	-883 684 €	-4 579 886 €	-9 861 248 €	-15 324 818 €
AVC fatal	-262 790 €	-1 361 968 €	-2 932 541 €	-4 557 299 €
Gonarthrose fatale	██████	██████	██████	██████

Gonarthrose	Exclusion des coûts relatifs à la gonarthrose	+273%
Parts de marché de sémaglutide	Augmentation des parts de marché de sémaglutide de ████████ aux années 1, 2 et 3 (IB +62%)	+62%
Population cible	Borne haute de la population cible (1 598 320 patients)	+33%

### Prix d'acquisition de WEGOVY (sémaglutide)

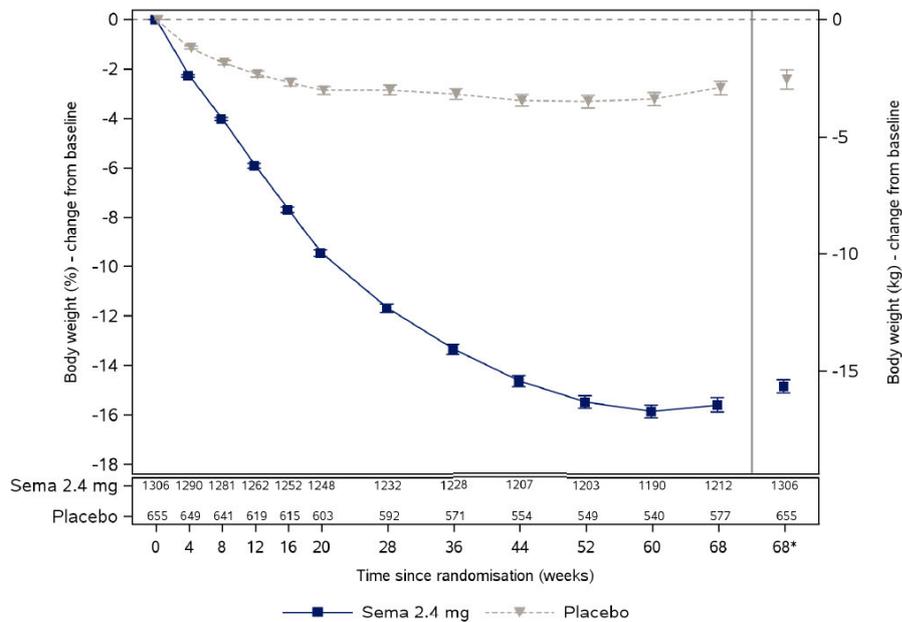
	Variation de l'impact budgétaire (%)
Diminution de 10%	-39%
Diminution de 15%	-59%

<b>Gonarthrose non fatale</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Accident ischémique transitoire</b>	-153 135 €	-793 654 €	-1 708 868 €	-2 655 657 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

# 4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité

## 4.1. Données cliniques

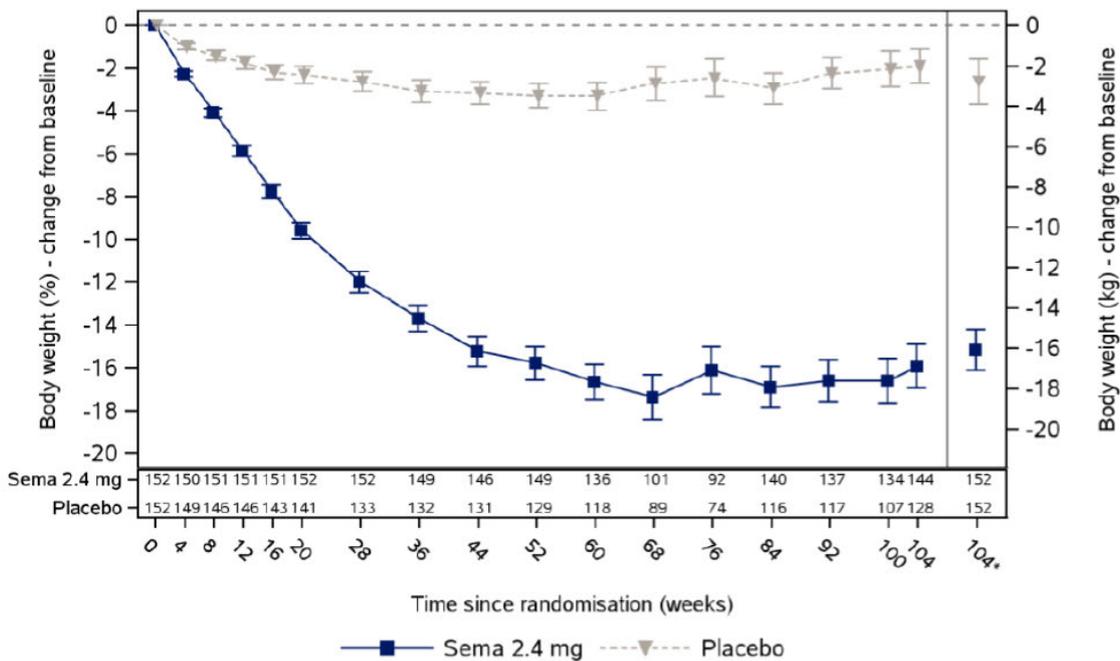
Figure 1. Evolution du poids des patients en fonction du temps, essai STEP-1



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. \*: Estimated means in % are from the primary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

nn9536/mn9536-4373/ctr\_20200811\_er  
07AUG2020.15:57:18 - f:meanfax.sas/f:meanbwchbit.png

Figure 2. Evolution du poids des patients en fonction du temps (treatment estimand policy), essai STEP-5



## 4.2. Choix structurants

### 4.2.1. Synthèse choix structurants

Tableau 5. Synthèse des choix structurants

Choix structurants	Description
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité (référence)
Perspective	Système de santé
Horizon temporel	10 ans (analyse de référence) 8 et 20 ans
Actualisation	2,5 % par an sur l'ensemble de l'horizon temporel (conformément aux recommandations du guide méthodologique (42)) - Taux identique sur les coûts et les résultats de santé
Population d'analyse	Patients présentant un IMC initial $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , âgés de $\leq 65$ ans et ne présentant pas de diabète de type 2 en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6 – 12 mois
Comparateurs	Analyse de référence : Régime et exercice

### 4.2.2. Comparateurs

Tableau 6. Sélection des comparateurs en analyse de référence

Options thérapeutiques	Liraglutide	Orlistat	Chirurgie bariatrique	Régime et exercice
Disponibilité des données	STEP-8	Non identifié	SOS	STEP-1
AMM dans l'indication	Oui	Oui	Oui	-
Recommandation de prise en charge	Absence de recommandation	Non recommandé	Recommandé	Recommandé
Utilisation en pratique courante	Mineur	Mineur	Oui (sous-population)	Oui
Source	GERS	GERS	S.Halimi 2019	Hypothèse
Remboursement	Non	Non	Oui	-

## 4.3. Modélisation

### 4.3.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques patients selon les différentes populations de l'étude STEP-1

	Population ITT – Population simulée			Population revendiquée au remboursement – Population d'analyse		
	Bras sémaglutide n = 1 306	Bras placebo n = 655	Total n = 1 961	Bras sémaglutide n = 1 142	Bras placebo n = 588	Total n = 1 730
<b>Caractéristiques patient</b>						
Age (année), moyenne $\pm$ ET	46,1 (12,8)	47,2 (12,5)	46,5 (12,7)	44,1 (11,4)	45,6 (11,6)	44,6 (11,5)
< 65 ans	1 198 (91,7)	607 (92,7)	1805 (92)	1130 (98,9)	578 (98,3)	1708 (98,7)
$\geq 65$ ans	108 (8,3)	48 (7,3)	156 (8)	12 (1,1)	10 (1,7)	22 (1,3)
Homme, n (%)	351 (26,9)	157 (24,0)	508 (25,9)	290 (25,4)	135 (23,0)	425 (24,6)

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), moyenne ± ET</b>	37,8 (6,7)	38,0 (6,5)	37,9 (6,7)	38,5 (6,6)	38,6 (6,4)	38,5 (6,5)
<b>&lt; 30, n (%)</b>	81 (6,2)	36 (5,5)	117 (6,0)	0	0	0
<b>≥ 30 et &lt; 35, n (%)</b>	436 (33,4)	207 (31,6)	643 (32,8)	401 (35,1)	196 (33,3)	597 (34,5)
<b>≥ 35 et &lt; 40, n (%)</b>	406 (31,1)	208 (31,8)	614 (31,3)	379 (33,2)	198 (33,7)	577 (33,4)
<b>≥ 40, n (%)</b>	383 (29,3)	204 (31,1)	587 (29,9)	362 (31,7)	194 (33,0)	556 (32,1)
<b>Tour de taille (cm), moyenne ± ET</b>	114,6 (14,8)	114,8 (14,4)	114,7 (14,6)	115,5 (14,6)	115,7 (14,1)	115,6 (14,5)
<b>Taille (cm), moyenne ± ET</b>	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)
<b>HDL cholestérol (mg/DL), moyenne ± ET</b>	51,0 (13,2)	51,0 (12,8)	51,0 (13,0)	50,4 (12,8)	50,5 (12,6)	50,4 (12,7)
<b>Cholestérol total (mg/DL), moyenne ± ET</b>	193,4 (38,7)	195,8 (39,0)	194,2 (38,8)	193,1 (38,5)	195,6 (38,9)	194,0 (38,7)
<b>Triglycérides (mg/dL), moyenne ± ET</b>	141,0 (80,5)	146,4 (131,7)	142,8 (100,5)	140,6 (80,6)	146,9 (137,0)	142,7 (103,3)
<b>Taux de HbA1c (%), moyenne ± ET</b>	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)
<b>Taux de HbA1c (mmol/mol), moyenne ± ET</b>	38,9 (3,4)	39,0 (3,6)	39,0 (3,5)	38,8 (3,4)	38,9 (3,6)	38,9 (3,5)
<b>Glycémie à jeun Mmol/L</b>	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,2 (0,6)	5,27 (0,6)
<b>Taux de HbA1c après développement du DT2*</b>	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
<b>Durée de DT2 (année) - sur l'ensemble de l'horizon temporel*</b>	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans
<b>TAS (mmHg), moyenne ± ET</b>	126,3 (14,3)	126,8 (14,5)	126,5 (14,0)	125,7 (13,9)	126,7 (14,4)	126,0 (14,0)
<b>Taux de triglycérides &gt; 150 mg/dl (%), n (%)</b>	-	-	651 (33,2)	369 (32,3)	199 (33,8)	568 (32,8)
<b>Statut tabagique (fumeur actuel), %</b>	160 (12,3)	68 (10,4)	227 (11,6)	149 (13,0)	16 (10,4)	210 (12,1)
<b>Traitement concomitant, n (%)</b>						
<b>Hypolipédiant</b>	249 (19,1)	114 (17,4)	362 (18,5)	172 (15,1)	86 (14,6)	258 (14,9)
<b>Antihypertenseur</b>	311 (23,8)	152 (23,2)	462 (23,6)	243 (21,3)	122 (20,7)	365 (21,1)
<b>Pré-diabète de type 2 (DT2), n (%)</b>	550 (42,1)	271 (41,4)	821 (41,9)	666 (58,3)	335 (57,0)	700 (40,5)
<b>Diabète de type 2, n (%)</b>	18 (1,4)	17 (2,6)	35 (1,8)	14 (1,2)	15 (2,6)	29 (1,7)
<b>Comorbidités</b>						
<b>Dyslipidémie</b>	-	-	725 (37,0)	383 (33,5)	183 (31,1)	566 (32,7)
<b>Hypertension artérielle</b>	-	-	706 (36,0)	366 (32,0)	190 (32,3)	556 (32,1)
<b>Arthrose du genou</b>	-	-	275 (14,0)	154 (13,5)	102 (17,3)	256 (14,8)
<b>Syndrome d'apnée du sommeil</b>	-	-	230 (11,7)	139 (12,2)	62 (10,5)	201 (11,6)
<b>Asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique</b>	-	-	227 (11,6)	127 (11,1)	72 (12,2)	199 (11,5)
<b>Atteinte de l'artère coronaire</b>	-	-	49 (2,5)	17 (1,5)	10 (1,7)	27 (1,6)

DT2 : Diabète de type 2 ; ET : Ecart-type ; TAS : Tension artérielle sanguine ; CV : cardiovasculaire ; NASH : Non alcoholic steatohepatitis – Stéatose hépatite non alcoolique

\*Données estimées sur avis d'expert

### 4.3.2. Analyse de transposabilité

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques patients entre la population ITT de l'étude STEP-1 et la cohorte CONSTANCES

	Population ITT – Population simulée	Feral-Pierssens et al. (53)
	Total n = 1 961	Population en obésité - Cohorte CONSTANCES n = 10 774
<b>Caractéristiques patient</b>		
Age (année), moyenne ± ET	46,5 (12,7)	54,0 (43,6)
Homme, %	26	49
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne ± ET	37,9 (6,7)	33,0 (31,3)
Statut tabagique (fumeur actuel), %	11,6	15,4
Diabète de type 2, %	1,8	10,8
<b>Comorbidités, %</b>		
Dyslipidémie, %	37,0	18,6
Hypertension artérielle, %	36,0	30,2
Asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique, n (%)	227 (11,6)	3,2 (antécédent de troubles respiratoires)

### 4.4. Structure du modèle

Modèle de Markov à 17 états de santé

Figure 3. Structure du modèle (source : IQVIA, Core obesity model)

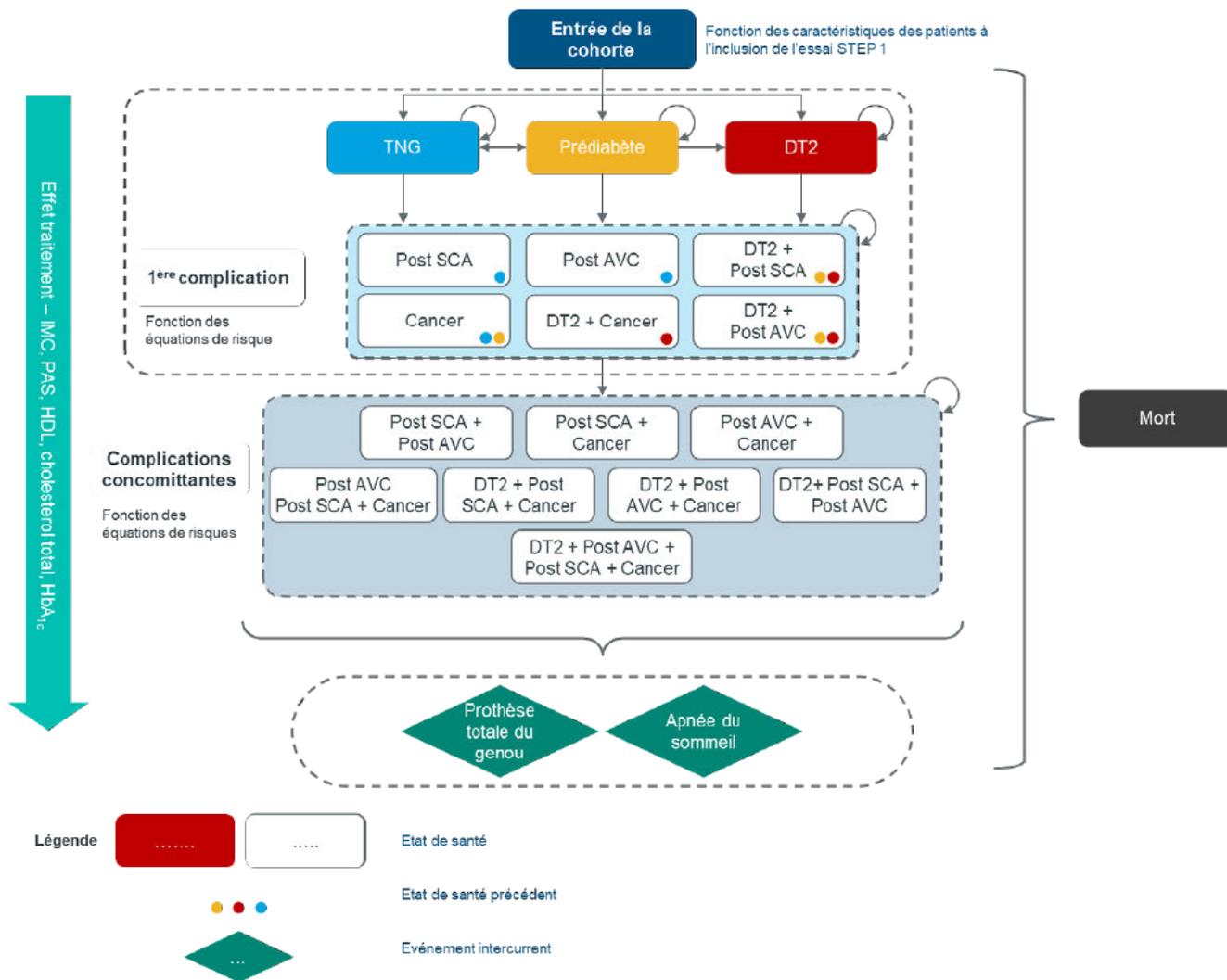


Tableau 9. Présentation des états de santé

Etats de santé	1 complication	2 complications	3 complications	4 complications
<b>Complications</b>	Non diabétique	DT2 + cancer	Post AVC + post SCA + cancer	DT2 + post AVC + post SCA + cancer
	Prédiabète	DT2 + post-AVC	DT2 + post SCA + cancer	
	Diabète (DT2)	DT2 + post SCA	DT2 + post AVC + cancer	
	Post-syndrome coronarien aigu (SCA)	Post SCA + post AVC	DT2 + post SCA + post AVC	
	Post-accident vasculaire cérébral (AVC)	Post SCA + cancer		
	Cancer	Post AVC + cancer		

AVC : Accident vasculaire cérébral (AVC) ; DT2 : Diabète (DT2) ; SCA : Syndrome coronarien aigu

## 4.4.1. Hypothèses et choix de modélisation

Tableau 10. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
<b>Modélisation</b>			
Durée de traitement	Durée de traitement identique à la durée de l'horizon temporel	Avis d'expert	Non
Modélisation des transitions	Utilisation d'équations de risque prédisant les probabilités de transitions entre les états de santé	Validation du modèle et Avis d'expert Probabilités de transitions variant au cours du temps en fonction des caractéristiques cliniques des patients	Utilisation d'autres équations de risques non retenues en analyse de référence
Modélisation des effets indésirables	Prise en compte des EIG Additivité des désutilités Application d'une désutilité et d'un coût à chaque cycle où l'EI se produit	Avis d'experts Avis d'experts - Méthode de sélection et d'intégration conservatrice.	Non prise en compte de l'impact des EIG sur la qualité de vie.
<b>Population simulée</b>			
Age moyen à l'entrée du modèle	46,5 ans	Essai pivot	Non
Proportion de femmes	74 %	Essai pivot	Analyse de sensibilité univariée (+/- 10 %)
Poids	Application d'un facteur de correction du risque de base observé dans l'essai	Risque cardiovasculaire inférieur en France (référence)	Non
<b>Gestion de la dimension temporelle</b>			
Durée de simulation	Durée de 10 ans en analyse de référence	Données cliniques, données d'efficacité disponibles	Scénarios : à 8 et 20 ans
Durée des cycles	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà	Répartition des événements dans le temps	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Application d'une diminution de l'efficacité des interventions à partir du cycle 7 / année 4 (sur l'IMC uniquement).	Diminution indexée sur le ratio entre l'efficacité observée à l'année 3 et celle de l'année 2. Disponibilité des données cliniques	Application d'une diminution de l'effet traitement aux autres paramètres biologiques (TAS, indices lipidiques).
Extrapolation de l'utilité	Ajustement du niveau d'utilité en fonction de l'âge des patients	Données issues de la littérature	Non
<b>Intégration des données cliniques dans le modèle</b>			
Estimation de l'efficacité du sémaglutide	Utilisation des données de STEP-1 et STEP-5 en analyse de référence pour renseigner l'efficacité de l'Année 1 à l'Année 3	Données d'efficacité disponibles	Utilisation des données de STEP-1 uniquement pour renseigner l'efficacité de l'Année 1 à l'Année 3

## 4.5. Intégration des états de santé

Tableau 11. Facteurs de risque pris en compte - DT2, QDIABETES

Facteur de risque	Description	Sensibilité de l'équation	Valeur prise en compte dans le modèle	Sources
age	Âge de la cohorte.	25-84	Age de la cohorte en fonction du temps dans le modèle	STEP-1
b_atypicalantipsy	Antipsychotiques "atypiques" de deuxième génération prescrits.	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017

<b>b_corticosteroids</b>	Traitement par corticostéroïdes.	0-1	0,03	Hippisley-Cox 2017
<b>b_cvd</b>	Maladie cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire).	0-1	Proportion de la cohorte présentant une atteinte CV au cours du temps	STEP-1
<b>b_gestdiab</b>	Diagnostic de diabète gestationnel.	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_learning</b>	Troubles de l'apprentissage.	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_manicschiz</b>	Diagnostic de schizophrénie ou de trouble affectif bipolaire.	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_pos</b>	Diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques.	0-1	0,02	Hippisley-Cox 2017
<b>b_statin</b>	Prescription de statines.	0-1	0,06	Hippisley-Cox 2017
<b>b_treatedhyp</b>	Hypertension traitée (diagnostic d'hypertension et traitement actuel avec au moins un médicament antihypertenseur).	0-1	Proportion de patients traités pour hypertension au sein de la cohorte simulée	STEP-1
<b>bmi</b>	Indice de masse corporelle (Kg/m2).	20-40	IMC moyen de la cohorte au cours de la simulation	STEP-1
<b>ethrisk</b>	Origine ethnique (neuf catégories)	1-9	1,60	Hippisley-Cox 2017
<b>fh_diab</b>	Antécédents familiaux de diabète chez un parent du premier degré	0-1	0,15	Hippisley-Cox 2017
<b>hbA1c</b>	Valeur d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : HbA1c compris entre 42-47 mmol/mol = "risque élevé de diabète" HbA1c < 42 mmol/mol = "risque modéré de diabète".	35-48	37 mmol/mol – Tolérance normale au glucose 47 mmol/mol – Prédiabète	STEP-1
<b>smoke_cat</b>	Statut de fumeur : 0=non fumeur, 1=ancien fumeur, 2=fumeur léger (1-9/jour), 3=fumeur modéré (10-19/jour), 4=fumeur lourd (≥20/jour).	0-4	0 – non fumeurs ; 3 – fumeurs	STEP-1
<b>surv</b>	Fonction de survie	0-10	10	Hippisley-Cox 2017
<b>Town</b>	Score de Townsend, mesure du manque. Des valeurs plus élevées indiquent des niveaux plus élevés de privation matérielle.	-7-11	0,44	Hippisley-Cox 2017

Tableau 12. Facteurs de risque pris en compte – MCV, QRISK3

Facteur de risque	Description	Sensibilité de l'équation	Valeur prise en compte dans le modèle	Sources
<b>age</b>	Âge de la cohorte	25-84	Âge de la cohorte au cours de l'horizon temporel du modèle	STEP-1
<b>b_AF</b>	Diagnostic de fibrillation auriculaire	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_atypicalantipsy</b>	Utilisation d'antipsychotiques "atypiques" de deuxième génération	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_corticosteroids</b>	Traitement par corticostéroïdes	0-1	0,02	Hippisley-Cox 2017
<b>b_impotence2</b>	Diagnostic de dysfonctionnement érectile ou traitement pour dysfonctionnement érectile	0-1	0,02	Hippisley-Cox 2017
<b>b_migraine</b>	Diagnostic de migraine	0-1	0,45	Hippisley-Cox 2017
<b>b_ra</b>	Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	0-1	0,01	Hippisley-Cox 2017
<b>b_renal</b>	Maladie rénale chronique (stade 4 ou 5) et maladie rénale chronique majeure	0-1	0,04	Hippisley-Cox 2017
<b>b_semi</b>	Diagnostic d'une maladie mentale grave	0-1	0,06	Hippisley-Cox 2017

<b>B_sle</b>	Lupus érythémateux systémique	0-1	0,0007	Hippisley-Cox 2017
<b>b_treatedhyp</b>	Hypertension traitée (diagnostic d'hypertension et traitement actuel avec au moins un médicament antihypertenseur)	0-1	Proportion d'hypertension traitée à la base du modèle	STEP-1
<b>b_type1</b>	Diagnostic de diabète sucré de type 1	0-1	0, hypothèse que la cohorte n'est pas atteinte de DT1.	STEP-1
<b>b_type2</b>	Diagnostic de diabète sucré de type 2	0-1	0 : dans la cohorte TNG 1 : dans la cohorte avec DT1	STEP-1
<b>bmi</b>	Indice de masse corporelle (Kg/m2).	20-40	IMC de la cohorte au cours l'horizon temporel du modèle	STEP-1
<b>ethrisk</b>	Origine ethnique (neuf catégories)	1-9	1,50	Hippisley-Cox 2017
<b>fh_CVD</b>	Antécédents familiaux de maladie coronarienne chez un parent du premier degré âgé de moins de 60 ans.	0-1	0,11	Hippisley-Cox 2017
<b>rati (Totc/HDLc)</b>	Rapport cholestérol total : cholestérol à lipoprotéines de haute densité	/	Cholestérol de la cohorte sur l'horizon temporel du modèle	STEP-1
<b>sbp</b>	Pression artérielle systolique mmHG.	/	TAS de la cohorte sur l'horizon temporel du modèle	STEP-1
<b>sbps5</b>	Mesure de la variabilité de la pression artérielle systolique (écart type des mesures répétées)	/	9,4	Hippisley-Cox 2017
<b>smoke_cat</b>	Statut de fumeur : 0=non-fumeur, 1=ancien fumeur, 2=fumeur léger (1-9/jour), 3=fumeur modéré (10-19/jour), 4=fumeur lourd (≥20/jour).	0-4	0 pour les fumeurs actuels 3 pour les non-fumeurs	STEP-1
<b>surv</b>	Fonction de survie	0-10	11	Hippisley-Cox 2017
<b>town</b>	Score de Townsend, mesure de privation. Des valeurs plus élevées indiquent des niveaux plus élevés de privation matérielle.	-7-11	0,44	Hippisley-Cox 2017

Tableau 13. Probabilité des événements liés à l'obésité

Probabilité des événements liés à l'obésité	Fréquence par intervention et par année					
	Wegovy (sémaglutide)			Régime et Exercice		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Infarctus du myocarde fatal</b>	3 %	4 %	4 %	3 %	4 %	5 %
<b>Infarctus du myocarde non-fatal</b>	7 %	9 %	9 %	7 %	10 %	11 %
<b>Angor de poitrine instable non fatale</b>	8 %	11 %	11 %	9 %	12 %	13 %
<b>Angor de poitrine instable fatale</b>	3 %	5 %	5 %	4 %	5 %	6 %
<b>Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal</b>	5 %	6 %	7 %	5 %	7 %	7 %
<b>AVC fatal</b>	1 %	2 %	2 %	2 %	2 %	2 %
<b>Gonarthrose fatale</b>	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Gonarthrose non fatale</b>	46 %	55 %	55 %	67 %	88 %	86 %
<b>Accident ischémique transitoire</b>	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	2 %

Figure 4. Equation de risque du cancer colorectal – méta-analyse de Schlesinger 2015

$$\text{incidence colorectal cancer} = \text{incidence de référence} * RR^{\frac{(\text{poids actuel} - \text{poids de la population considérée})}{\text{augmentation du poids associée au RR}}}$$

Figure 5. Equation de risque du cancer du sein post-ménopause – Renehan et al 2008

$$\begin{aligned} & \text{incidence du cancer du sein (post – ménopause)} \\ & = \text{incidence de référence} * RR^{\frac{(\text{IMC actuel} - \text{IMC de référence})}{\text{hausse de l'IMC fonction du RR}}} \end{aligned}$$

Figure 6. Equation de risque du cancer de l'endomètre post-ménopause – Renehan et al 2008

$$\begin{aligned} & \text{incidence cancer de l'endomètre (post – ménopause)} \\ & = \text{incidence de référence} * RR^{\frac{(\text{IMC actuel} - \text{IMC de référence})}{\text{hausse de l'IMC fonction du RR}}} \end{aligned}$$

## 4.5.1. Intégration des évènements intercurrents

### Complications

Tableau 14. Facteurs de risque pris en compte – ECV secondaire

Risk factor	Description	Coefficient des équations	
		IDM secondaire	AVC secondaire
Lambda	Coefficient d'équation	-4,18	-9,43
Ro	Coefficient d'équation	-	1,96
AGE DIAG	Âge au moment du diagnostic du diabète	-	0,05
LDL	Cholestérol LDL mmol/l	0,02	-
MMALB	Proportion de micro/macroalbuminurie	0,34	0,54
SMOKER	Proportion de fumeurs	-	0,66

Tableau 15. Coefficients de calibration pour les risques de MCV primaires dans l'équation de Framingham

Type d'événement	Facteur de calibration (hommes)	Facteur de calibration (femmes)	Reference
MCV primaires	70,8 %	57,5 %	Agostino et al. 2000
Dont IDM (fatal et non fatal)	58,8 %	40,2 %	Agostino et al. 2000
Dont angine de poitrine	41,2 %	59,9 %	Agostino et al. 2000
Accident vasculaire cérébral primaire	15,9 %	23,9 %	Agostino et al. 2008
Dont AIT	21,2 %	23,9 %	Wolf 1991
TOTAL	86,7 %	81,3 %	-

Tableau 16. Nature et répartition des ECV modélisés

Nature d'un ECV	Proportion	Sources
Proportion des IDM	33 %	Agostino et al. 2000 ; Agostino et al. 2008
Proportion des angines de poitrine	40 %	
Proportion des AVC	27 %	
Proportion des AIT parmi les AVC	22 %	Wolf 1991

Tableau 17. Prévalence de l'apnée du sommeil en fonction du niveau d'IMC

Niveau d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Prévalence de l'apnée du sommeil
24	0,0%
25	11,4%
26	12,5%
27	13,8%
28	15,2%
29	16,7%
30	18,3%
31	20,2%
32	22,2%
33	24,4%
34	26,8%
35	29,5%
36	32,5%
37	35,7%
38	39,3%
39	43,2%
40	47,5%
41	52,3%
42	57,5%
43	63,3%
44	69,6%
45	76,5%
46	84,2%
47	92,6%

Tableau 18. Nature et répartition des ECV modélisés

Nature d'un ECV	Proportion	Sources
Proportion des IDM	33 %	Agostino et al. 2000 ; Agostino et al. 2008
Proportion des angines de poitrine	40 %	
Proportion des AVC	27 %	
Proportion des AIT parmi les AVC	22 %	Wolf 1991

## 4.5.2. Evènements indésirables

Tableau 19. EI intégrés dans le modèle

Bras de traitement	Sémaglutide			Régime et exercice		
	Evènements	Taux E/100AP	Probabilité par cycle	Nombre	Taux E/100AP	Probabilité par cycle
Infections et infestations	12	0,6	0,005	1	0,1	0,001
Appendicite	5	0,3	0,002	1	0,1	
Gastro-entérite	5	0,3	0,002	-	-	-
Pyélonéphrite	2	0,1	0,001	-	-	-
Troubles gastro-intestinaux	16	0,9	0,007	-	-	-
Douleurs abdominales	4	0,2	0,002	-	-	-
Vomissements	4	0,2	0,002	-	-	-
Colite	2	0,1	0,001	-	-	-
Hernie hiatale	2	0,1	0,001	-	-	-
Pancréatite aiguë	4	0,2	0,002	-	-	-
Troubles hépato-biliaires	20	1,1	0,008	1	0,1	0,001
Cholélithiase	12	0,6	0,005	1	0,1	
Cholécystite	4	0,2	0,002	-	-	-
Cholécystite aiguë	4	0,2	0,002	-	-	-

Taux E/100AP : Taux événement / 100 années-patient

## Sources de données

Tableau 20. Récapitulatif des sources de données en analyse de référence – effet traitement

Paramètre biologique	Analyse de référence			Justification
	Source de données au cours de la simulation			
	Court terme	Moyen terme	Long terme	
Poids	STEP-1	STEP-5	Extrapolation : hypothèse d'une perte de l'effet traitement au cours du temps via l'application d'un ratio à chaque cycle à partir du cycle 7 (début de l'année 4).	Absence de données au-delà du cycle 6. Choix conservateur.
TAS	STEP-1	STEP-5	Extrapolation : hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps à partir du cycle 7 (début de l'année 4).	Absence de données au-delà du cycle 6. Patients supposés traités par anti-hypertenseurs.
Cholestérol total	STEP-1	Extrapolation : hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps à partir du cycle 5 (début de l'année 2).		Absence de données au-delà du cycle 4.
HDL cholesterol				

HBA1c		Les patients sont supposés être traités par anti-diabétiques et/ou hypolipémiants.
-------	--	--

Tableau 15. Récapitulatif des sources de données en analyse de sensibilité – effet traitement

Paramètre biologique	Analyse de sensibilité		
	Source de données au cours de la simulation		
	Court terme	Moyen terme	Long terme
Poids	STEP-1	STEP-5	Extrapolation : hypothèse d'une perte de l'effet traitement au cours du temps via l'application d'un ratio à chaque cycle à partir du cycle 7 (début de l'année 4).
TAS	STEP-1	STEP-5	Extrapolation : hypothèse d'une perte de l'effet traitement au cours du temps via l'application d'un ratio à chaque cycle à partir du cycle 7 (début de l'année 4).
Cholestérol total	STEP-1	Extrapolation : hypothèse d'un effet traitement constant entre le cycle 4 et le cycle 6.	
HDL cholestérol			
HBA1c			

## 4.6. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

### 4.6.1. Sources de données

Tableau 21. Objet et source des désutilités incluses dans le modèle

Objet de la désutilité	Cause de la désutilité	Désutilité	Source
<b>Désutilité à un état de santé</b>			
Etat de santé – complication	Diabète de type 2	- 0,03	Gough et al. (2009)
	Syndrome coronarien aigu (SCA)	- 0,13	Clarke et al. (2002)
	Post syndrome coronarien aigu	- 0,04	Sullivan et al. (2011)
	Apnée obstructive du sommeil	- 0,01	Gough et al. (2009)
	Cancer	- 0,07	Gough et al. (2009)
	Post arrêt cardiaque	- 0,03	Sullivan et al. (2011)
	Accident vasculaire cérébral	- 0,18	Clarke et al. (2002)
	Accident ischémique transitoire (AIT)	- 0,03	Sullivan et al. (2011)
<b>Désutilité à des événements intercurrents</b>			
Evénements lié à l'obésité	Syndrome coronarien aigu (SCA)	- 0,02	Sullivan et al. (2011)
	Prothèse totale du genou	- 0,02	Sullivan et al. (2011)
	Accident vasculaire cérébral	- 0,18	Clarke et al. (2002)
	Accident ischémique transitoire (AIT)	- 0,03	Sullivan et al. (2011)

## 4.6.2. Méthode d'estimation

Figure 7. Les étapes de valorisation des niveaux d'utilités

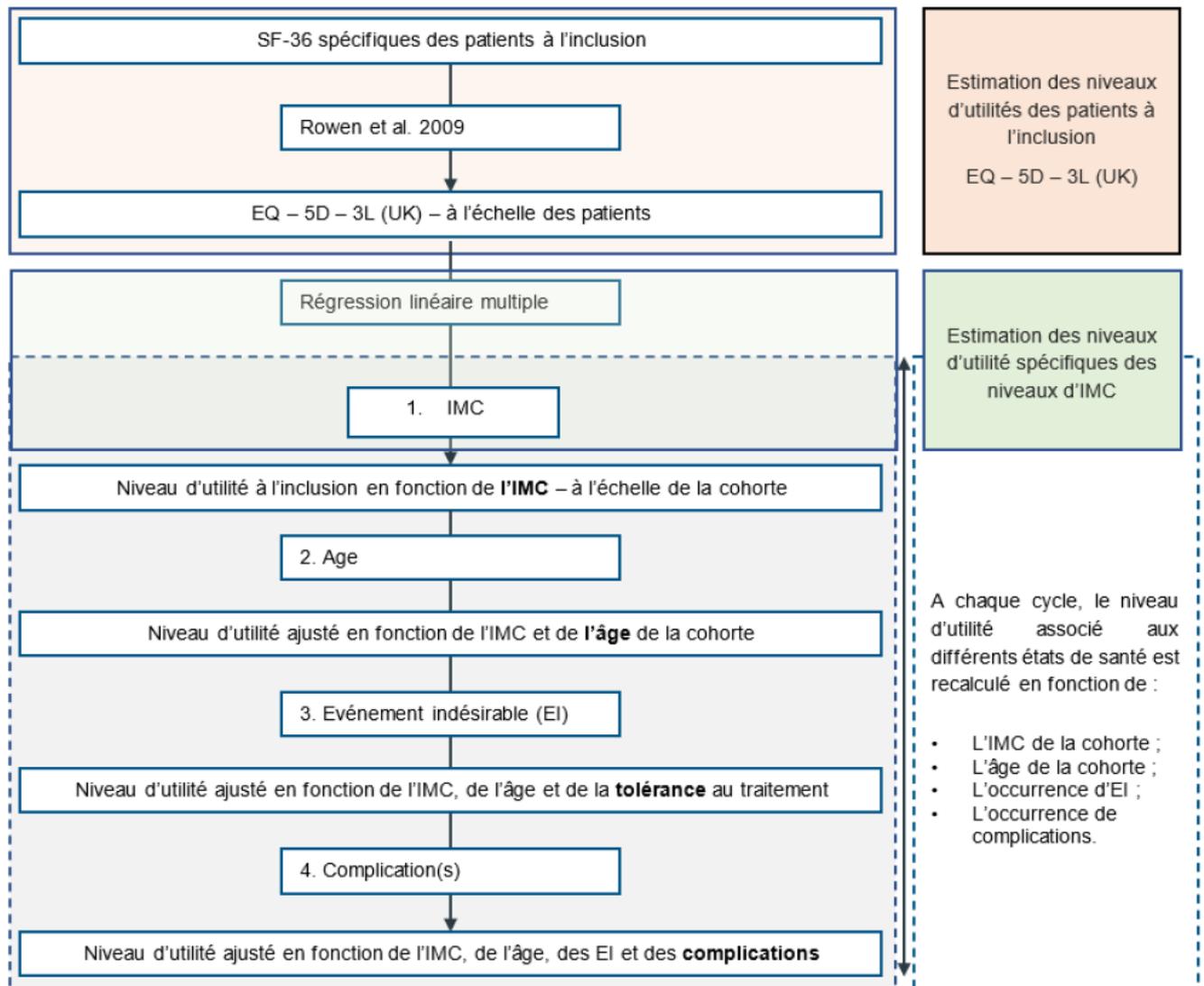


Tableau 22. Utilité en fonction de l'IMC et du sexe des patients – données STEP1 – analyse de référence

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Femme	Homme
27	0,972	0,997
28	0,968	0,992
29	0,965	0,988
30	0,961	0,983
31	0,957	0,979
32	0,954	0,974
33	0,951	0,970
34	0,947	0,966
35	0,944	0,962

36	0,941	0,958
37	0,938	0,954
38	0,936	0,950
39	0,933	0,946
40	0,930	0,943
41	0,928	0,939
[...]		
60	0,892	0,905

\*à titre indicatif

**Tableau 23. Décréments d'utilité des EI considérés dans le modèle**

Code CIM 9 re-tenu	Cause de la désutilité	Désutilité	Source
-	Infections et infestations	-0,053	Sullivan et al. (2011)
537	Appendicite	-0,068	Sullivan et al. (2011)
558	Gastro-entérite	-0,075	Sullivan et al. (2011)
593	Pyélonéphrite	-0,101	Sullivan et al. (2011)
-	Troubles gastro-intestinaux	-0,075	Sullivan et al. (2011)
537	Douleurs abdominales	-0,068	Sullivan et al. (2011)
537	Vomissements	-0,068	Sullivan et al. (2011)
556	Colite	-0,061	Sullivan et al. (2011)
553	Hernie hiatale	-0,064	Sullivan et al. (2011)
577	Pancréatite aiguë	-0,175	Sullivan et al. (2011)
-	Troubles hépato-biliaires	-0,046	Sullivan et al. (2011)
574	Cholélithiase	-0,058	Sullivan et al. (2011)
575	Cholécystite	-0,028	Sullivan et al. (2011)
575	Cholécystite aiguë	-0,028	Sullivan et al. (2011)

Tableau 24. Objet et source des désutilités incluses dans le modèle

Objet de la désutilité	Cause de la désutilité	Désutilité	Source
<b>Désutilité à un état de santé</b>			
Etat de santé – complication	Diabète de type 2	- 0,03	Gough et al. (2009)
	Syndrome coronarien aigu (SCA)	- 0,13	Clarke et al. (2002)
	Post syndrome coronarien aigu	- 0,04	Sullivan et al. (2011)
	Apnée obstructive du sommeil	- 0,01	Gough et al. (2009)
	Cancer	- 0,07	Gough et al. (2009)
	Post arrêt cardiaque	- 0,03	Sullivan et al. (2011)
	Accident vasculaire cérébral	- 0,18	Clarke et al. (2002)
	Accident ischémique transitoire (AIT)	- 0,03	Sullivan et al. (2011)
<b>Désutilité à des événements intercurrents</b>			
Evénements lié à l'obésité	Syndrome coronarien aigu (SCA)	- 0,02	Sullivan et al. (2011)
	Prothèse totale du genou	- 0,02	Sullivan et al. (2011)
	Accident vasculaire cérébral	- 0,18	Clarke et al. (2002)
	Accident ischémique transitoire (AIT)	- 0,03	Sullivan et al. (2011)

## 4.7. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 25. Références retenues pour l'estimation des coûts

Ressource	Référence	Coûts publiés en	Coûts exprimés en	Description
Coût d'acquisition des traitements de l'obésité	HAS Données de l'Assurance Maladie Honoraires totaux et dépassement des professionnels	€, 2007 – 2021	€, 2021	Coûts des antihypertenseurs Coûts du traitement du diabète de type 2 (DT2) Coûts du suivi médical de la pathologie
Coût du Sémaglutide	NOVO NORDISK	€, 2021	€, 2021	AMM ; RCP
Coût de « Régime et exercice »	/	€, 2021	€, 2021	Hypothèse – coût nul
Coût de l'intervention « Chirurgie bariatrique »	Coûts des GHM Littérature	€, 2010 - 2021	€, 2021	Moyenne pondérée des tarifs des GHM associés aux actes de chirurgies bariatriques sur la base des procédures gastric bypass procedure, Laparoscopic banding procedure, Sleeve gastrectomy procedure

Coût des états de santé – à l'exception des coûts de soins aigus liés aux événements	Littérature	€, 2021	€, 2021	Coûts des états de santé liés à l'obésité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2D</li> <li>- Prédiabète</li> <li>- Infarctus du myocarde</li> <li>- Angor instable</li> <li>- AVC</li> <li>- Accident ischémique transitoire</li> <li>- Syndrome coronaire aigu</li> <li>- Apnée du sommeil</li> <li>- Cancer du colon</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer de l'endomètre</li> </ul>
Coûts des événements liés à l'obésité	Coûts des GHM Littérature	€, 2014 - 2021	€, 2021	Infarctus du myocarde fatal/non fatal Angor instable fatale/ Non fatale AVC fatal / non fatal Accident ischémique cérébral transitoire Gonarthrose fatale / non fatale
Coûts de la prise en charge des événements indésirables (EI)	Littérature	€, 2014 - 2017	€, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'une hypoglycémie non sévère</li> <li>- Coûts d'une hypoglycémie sévère</li> <li>- Coûts d'un événement gastrointestinal</li> </ul>

#### 4.7.1. Méthode d'estimation des coûts par poste

#### 4.7.2. Coûts relatifs aux traitements médicamenteux

Figure 8. Coût de traitement annuel par antihypertenseurs

$$\text{Coûts moyen Traitement HTA} = \frac{\sum(\Pi \text{Nombre de boîtes remboursées en 2020} \cdot \text{Montants remboursés en 2020})}{\sum \text{Montants remboursés en 2020}} = \frac{953\,857\,318}{8\,287\,514} = 115,10 \text{ €}$$

Tableau 26. Calcul du coût annuel des traitements antidiabétiques

Suivi de la maladie		Source
Remboursement moyen annuel par patient diabétique (DT2)	4 890 €	HAS (97)
Part des médicaments dans le coût moyen annuel	27 %	HAS (97)
Coût annuel des médicaments antidiabétiques / patient	31,99 €	Calcul
Coût de suivi annuel (€, 2007)	1 320 €	Calcul
Coût de suivi annuel (€, 2021)	1 438 €	Calcul

Tableau 27. Coût du traitement sémaglutide

Type de coûts	Coût (€)
Prix par boîte	██████

<b>Wegovy 2,4 mg FlexTouch solution injectable : 1 boîte de 1 stylo prérempli de 3 ml à la dose de 3,2 mg/ml de sémaglutide</b>	
Nombre de doses (aiguilles) par stylo	4,00
mg par boîte	9,60
Coût par mg	■
Dose hebdomadaire en mg (phase d'entretien)	2,40
Coût par dose	■
Nombre de doses par trimestre	13,05
Nombre de doses par an	52,18
Coût de la dose d'entretien par trimestre	■
Coût de la dose d'entretien par an	■
<b>Prix par boîte</b>	
<b>Wegovy 1,7 mg FlexTouch solution injectable : 1 boîte de 1 stylo prérempli de 3 ml à la dose de 2,27 mg/ml de sémaglutide</b>	■
Nombre de doses (aiguilles) par stylo	4,00
mg par boîte	6,80
Coût par mg	■
Dose hebdomadaire en mg (quatrième phase d'escalade de dose)	1,70
Coût par dose	■
Nombre de doses dans la quatrième phase d'escalade de dose (semaines 13-16)	4,00
Coût de la quatrième phase d'escalade de dose (semaines 13-16)	■
<b>Prix par boîte</b>	
<b>Wegovy 1 mg FlexTouch solution injectable : 1 boîte de 1 stylo prérempli de 3 ml à la dose de 1,34 mg/ml de sémaglutide</b>	■
Nombre de doses (aiguilles) par stylo	4,00
mg par boîte	4,00
Coût par mg	■
Dose hebdomadaire en mg (troisième phase d'escalade de dose)	1,00
Coût par dose	■
Nombre de doses dans la troisième phase d'escalade de dose (semaine 9-12)	4,00
Coût de la troisième phase d'escalade de dose (semaines 9 à 12)	■
<b>Prix par boîte</b>	
<b>Wegovy 0,5 mg FlexTouch solution injectable : 1 boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml à la dose de 1,34 mg/ml de sémaglutide</b>	■
Nombre de doses (aiguilles) par stylo	4,00
mg par boîte	2,00
Coût par mg	■

Dose hebdomadaire en mg (deuxième phase d'escalade de dose)	0,50
Coût par dose	██████
Nombre de doses dans la seconde phase d'escalade de dose (semaine 5-8)	4,00
Coût de la seconde phase d'escalade de dose (semaines 5-8)	██████
Wegovy 0,25 mg FlexTouch solution injectable : 1 boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml à la dose de 0,68 mg/ml de sémaglutide	██████
Nombre de doses (aiguilles) par stylo	4,00
mg par boîte	1,00
Coût par mg	██████
Dose hebdomadaire en mg (première phase d'escalade de dose)	0,25
Coût par dose	██████
Nombre de doses dans la première phase d'escalade de dose (semaine 1-4)	4,00
Coût de la première phase d'escalade de dose (semaine 1-4)	██████
Coût des aiguilles par an	(pris en compte dans le coût d'acquisition des boîtes de Wegovy)
Coût total d'acquisition du sémaglutide lors de la phase d'escalade de dose (16 semaines)	██████
Coût total d'acquisition du sémaglutide par trimestre – phase d'entretien	██████
Coût total d'acquisition du sémaglutide par an – phase d'entretien	██████

### 4.7.3. Coûts relatifs aux comparateurs

Les coûts de l'intervention « Régime et exercice » sont supposés être inclus dans les coûts de suivi de la pathologie et ont donc été valorisés à 0 €.

### 4.7.4. Coûts relatifs au suivi de la maladie

Tableau 28. Coût de suivi de la maladie

Suivi de la maladie		Source
Nombre de consultations - Médecine générale (/an)	2	HAS
Consultation d'un généraliste coût (€,2018)	32,00 €	Assurance maladie
Consultation d'un généraliste coût (actualisé €,2021)	31,99 €	Calcul
Coût de suivi annuel	64 €	Calcul

### 4.7.5. Coûts relatifs aux états de santé

Tableau 29 : Etats de santé intégrés dans le modèle

Etats de santé				
Etats	Tolérance normale au glucose	Apnée du sommeil	-	-

Complications	1 complication	2 complications	3 complications	4 complications
	Non diabétique	DT2 + cancer	Post AVC + post SCA + cancer	DT2 + post AVC + post SCA + cancer
	Prédiabète	DT2 + post-AVC	DT2 + post SCA + cancer	
	Diabète (DT2)	DT2 + post SCA	DT2 + post AVC + cancer	
	Post-syndrome coronarien aigu (SCA)	Post SCA + post AVC	DT2 + post SCA + post AVC	
	Post-accident vasculaire cérébral (AVC)	Post SCA + cancer		
	Cancer	Post AVC + cancer		

## Complications cardiovasculaires

Tableau 30. Complication microvasculaire - patient DT2

Calcul du coût annuel d'une complication microvasculaire du chez un patient DT2		Source
Coût total d'un patient diabétique par an	5 450 €	Nartz et al.
Coûts total liés aux complications d'un patient diabétique	1 726 €	Nartz et al.
Coûts annuels liés aux complications microvasculaires	2 578 €	Lamotte et al.– Belgique
Coûts annuels liés aux complications macrovasculaires	3 844 €	Lamotte et al. – Belgique
Participation des complications microvasculaires au coût des complications	23%	Calcul
Coût total annuel des complications microvasculaires (€, 2021)	471	Calcul

Tableau 31. Valorisation du coût annuel de prise en charge dans les états AVC et AIT

Types de complications cardiovasculaires	Période considérée	Coûts annuels (€, 2021)	Source
IDM	Année 1	1 634	Fritzen et al. 2019
	Année 2 et au-delà	462	Basson et al. 2018
Accident Ischémique Transitoire (AIT)	Année 1	1 502	Lafuma et al. 2008
AVC et AIT	Année 2 et au-delà	462	Calcul

Tableau 32. Valorisation du coût annuel de prise en charge dans les états AVC et AIT

Types de complications cardiovasculaires	Période considérée	Coûts annuels (€, 2021)	Source
Accident Vasculaire Cérébral (AVC)	Année 1	5 601	Lafuma et al. 2008
Accident Ischémique Transitoire (AIT)	Année 1	1 398	Caekelbergh et al. 2016

Tableau 33. Coûts annuels des états de santé liés à des complications cardiovasculaires

Types de complications cardiovasculaires	Période considérée	Coûts annuels (€, 2021)
Complications microvasculaires	/	471
Infarctus du myocarde (IM)	Année 1	1 634
Angor Instable (AI)	Année 1	1 635
IDM et AI	Année 2 et au-delà	462
Accident Vasculaire Cérébral (AVC)	Année 1	5 601
Accident Ischémique Transitoire (AIT)	Année 1	1 398
AVC et AIT	Année 2 et au-delà	1 193

## Cancers

### Première année

Tableau 34. Proportion de patient et coûts des différents stades du cancer du côlon

	Proportion (103)	Coûts (104)
Stade 1	15 %	19 903
Stade 2	32 %	23 156
Stade 3	22 %	32 817
Stade 4	23 %	39 655

Tableau 35. Effectif et coûts en fonction des différents groupes de traitement du cancer du sein

	Effectifs	Coûts (€)
Groupe 1	303	11 245
Groupe 2	164	15 605
Groupe 3	137	16 131

Tableau 36. Effectifs et coûts des différentes chirurgies laparoscopiques

	Effectifs	Coûts (€)
Chirurgie laparoscopique conventionnelle	15	666
Chirurgie laparoscopique assistée par un robot	20	10 826

### Années suivantes

Le coût moyen de l'année de suivi pour le traitement du cancer a été valorisé comme la moyenne du coût du suivi du cancer du sein et du cancer colorectal, soit 1 859 €.

Figure 9. Coût moyen de suivi de cancer pour les années 2 et au-delà

$$\text{Coût moyen de traitement du cancer} = \frac{2\,700 + 1\,017,5}{2} = 1\,859\text{€}.$$

Tableau 37. Coût moyen par patients atteints d'un cancer du sein Année 2 et au-delà

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Effectifs à la 2eme année après le diagnostic – A2 (€)	343	450	174	186
Coûts moyens par patient – A2 (€)	791	1 109	2 748	6 414
Coûts moyens – A2 (€)	$(343 \times 791 + 450 \times 1\,109 + 174 \times 2\,748 + 6\,414 \times 186) / (343 + 450 + 174 + 186) = 2\,118\text{€}$			
Effectifs à la 3eme année après le diagnostic – A3 (€)	246	335	127	92
Coûts moyens par patient – A3 (€)	1 148	2 561	3 866	6 127
Coûts moyens – A3 (€)	2744€			
Effectifs à la 4eme année après le diagnostic – A4 (€)	190	272	94	48
Coûts moyens par patient – A4 (€)	2 190	2 325	3 810	5 079
Coûts moyens 4eme année – A4 (€)	2 733€			
Effectifs à la 5eme année après le diagnostic – A5 (€)	139	211	77	32
Coûts moyens par patient – A5 (€)	3 179	2 092	3 678	3 859
Coûts moyens – A5 (€)	2 810€			
Coûts moyens des 5 années – A5 (€)	$(2\,118 + 2\,744 + 2\,733 + 2\,810) / 4 = 2\,601\text{€}.$			

## Synthèse des coûts relatifs aux cancers

Tableau 38. Coût annuel des états de santé liés à un cancer.

Type de cancer	Période considérée	Coûts annuels (€, 2021)
Cancer du colon	Année 1	29 227
Cancer du sein	Année 1	13 803
Cancer de l'endomètre	Année 1	9 566
Tous types de cancer	Année 2 et au-delà	1 859

## Autres états de santé

Coût relatif au prédiabète considéré comme nul.

Tableau 39. Pourcentage de prescription et coûts de la prise en charge selon le traitement de l'apnée du sommeil.

	Appareils dentaires	PCVA
Prescription (%) (107)	12	88
Coûts de la prise en charge du SAOS (€) (102)	6 654 €	1 461 €

Tableau 40. Coûts des différents évènements liés à l'obésité

Complications liées à la pathologie	Coût total pondéré public/privé actualisé en € 2021
Infarctus du myocarde fatal	3 317,14 €
Infarctus du myocarde non-fatal	3 317,14 €
Angor de poitrine instable non fatale	2 760,82 €
Angor de poitrine instable fatale	2 760,82 €
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal	2 978,39 €
AVC fatal	2 978,39 €
Accident ischémique cérébral transitoire	1 841,51 €
Gonarthrose fatale/non fatale	5 436,78 €
Accident ischémique transitoire	1 841,51€

#### 4.7.6. Coûts relatifs aux effets indésirables

Tableau 41. Coût de prise en charge des EI

EIG	Code CIM 9 retenu	Fréquence par cycle		Coût (€, 2021)
		Année 1	Année 2+	
<b>Infections et infestations</b>				<b>2 149,49</b>
Appendicite	537	0,001	0,0041	2 491,75
Gastro-entérite	558			1 411,81
Pyélonéphrite	593			3 335,76
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				<b>1 512,09</b>
Douleurs abdominales	537	0,002	0,007	774,04
Vomissements	537			1 031,47
Colite	556			1 500,18
Hernie hiatale	553			1 166,37
Pancréatite aiguë	577			2 909,56
<b>Troubles hépato-biliaires</b>				<b>2 218,22</b>
Cholélithiase	574	0,002	0,007	1 750,15
Cholécystite	575			2 227,25
Cholécystite aiguë	575			3 613,41

## 4.7.7. Synthèse des coûts par cycle du modèle

Tableau 42. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
<b>Coûts d'acquisition des traitements</b>			
Sémaglutide	RCP	X €	Novo Nordisk
Régime et exercice	-	0 €	
<b>Coûts des états de santé – à l'exception des coûts de soins aigus liés aux événements</b>			
Infarctus du myocarde (IM) Année 1	Estimation à partir des équations de risque et données épidémiologiques correspondantes	3317 €	Fritzen K et al. 2019
Angor instable Année 1		2761 €	Lafuma et al. 2007
IM et AI Année 2 et au-delà		462 €	Basson et al. 2018
AVC Année 1		5 601 €	Lafuma et al. 2007
AIT Année 1		1 398 €	Lafuma et al. 2007 – Caekelbergh et al. 2016 (102)
AVC et AIT Année 2 et au-delà		1 193 €	Basson et al. 2018 - Caekelbergh et al. 2016 (102)
Cancer du côlon Année 1		29 337 €	Peterse E.F.P. et al. 2021
Cancer du sein Année 1		13 803 €	Hequet D et al. 2019
Cancer de l'endomètre Année 1		9 566 €	Desille-Gbaguidi H et al. 2013
Cancer Année 2 et au-delà		1 859 €	Atsou et al. 2013 – Lejeune et al. 2004
Prédiabète		0 €	/
Apnée du sommeil		2 168 €	Poullie A et al. 2016 Fleury et al. 2015
<b>Coûts de suivi</b>			
Consultation MG	Fréquence annuelle	64 €	Volume : Guide PEC HAS Valorisation : CCAM, Ameli
Coût traitement HTA	Fréquence annuelle	114 €	Medicam 2020
Coût traitement médicamenteux DT2	Fréquence annuelle	1 438 €.	HAS Argumentaire Epidémiologie
<b>Coût des événements liés à la pathologie</b>			
Infarctus du myocarde non fatal	Estimation à partir des équations de risque et données épidémiologiques correspondantes (cf. section <b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b> )	3 317 €	ATI / ENC
Infarctus du myocarde fatal		3 317 €	
Angor instable non fatale		2 761 €	
Angor instable fatale		2 761 €	
AVC non fatal		2 978 €	
AVC fatal		2 978 €	
AIT		1 842 €	
Gonarthrose non fatale		5 437 €	

Gonarthrose fatale		5 437 €	
<b>Coûts des effets indésirables</b>			
Infections et infestations	Fréquence issue des données de tolérance de STEP-1. Fréquence annuelle / trimestrielle	2 150 €	ATIH / ENC
Troubles gastro-intestinaux		225 €	
Troubles hépato-biliaires		229 €	

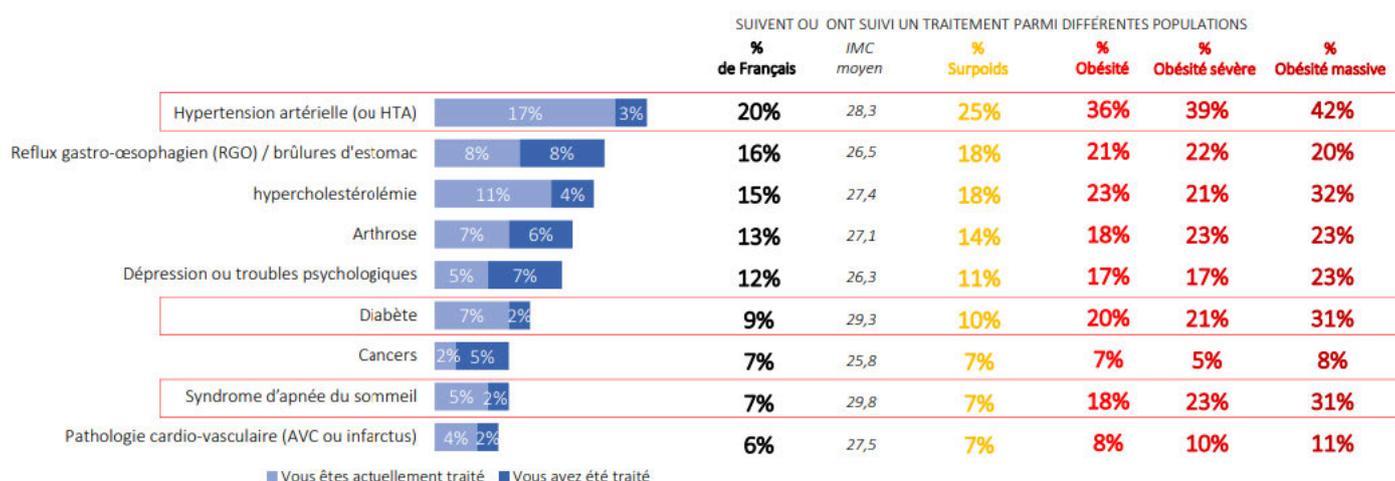
Tableau 43. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition	Traitements concomitants d'une partie de la cohorte (antidiabétiques ; antihypertenseurs)	RCP	Non
Administration	Absence de coûts d'administration	-	Non
Coût de suivi	Suivi général des patients composés de 2 consultations chez le généraliste	Avis d'experts	Non
Coûts relatifs aux états de santé	Coût de prise en charge des patients post-AVC ou post-AIT identique au-delà de la 2 <sup>de</sup> année	Absence de données	Non
Coûts relatifs aux EI	Prise en compte des EI graves – seuil de sélection de 1%	Absence de classification des EI selon un niveau de sévérité (grade)	Exclusion des coûts relatifs aux EI
Coût relatif au décès	Absence de coût appliqué relatif au décès	Hypothèse conservatrice	Non

## 4.8. Validation

### Validation externe

Figure 10. Prévalence des comorbidités fonction de la nature de l'obésité des patients



### Validation croisée

Tableau 44. Synthèse des choix structurants

Choix structurants	Analyse de référence HAS	Analyse de référence NICE
--------------------	--------------------------	---------------------------

<b>Type d'analyse économique</b>	Analyse coût-utilité (référence)	Analyse coût-utilité
<b>Perspective</b>	Système de santé	Système de santé
<b>Horizon temporel</b>	10 ans (analyse de référence) 5 et vie entière (40 ans)	Vie entière
<b>Actualisation</b>	2,5 % par an sur l'ensemble de l'horizon temporel (conformément aux recommandations du guide méthodologique (42)) - Taux identique sur les coûts et les résultats de santé	3,5% par an
<b>Population d'analyse</b>	Patients présentant un IMC initial $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , âgés de $\leq 65$ ans et ne présentant pas de diabète de type 2 en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6 – 12 mois	Analyse en sous population Population 1 : patient présentant un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> avec au moins 1 comorbidité Population 2 : patient présentant un IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> , hyperglycémique mais non diabétique et étant à haut risque d'événement cardiovasculaire
<b>Comparateurs</b>	Analyse de référence : Régime et exercice	Population 1 : Régime et exercice Population 2 : Liraglutide
<b>Choix de modélisation</b>		
<b>Durée de traitement</b>	Durée de traitement identique à la durée de l'horizon temporel	2 ans
<b>Modélisation des transitions</b>	Utilisation d'équations de risque prédisant les probabilités de transitions entre les états de santé	Utilisation d'équations de risque prédisant les probabilités de transitions entre les états de santé
<b>Modélisation des effets indésirables</b>	Prise en compte des EIG Additivité des désutilités Application d'une désutilité et d'un coût à chaque cycle où l'EI se produit	-
<b>Age moyen à l'entrée du modèle</b>	46,5 ans	-
<b>Proportion de femmes</b>	74 %	-
<b>Poids</b>	Application d'un facteur de correction du risque de base observé dans l'essai	-
<b>Durée de simulation</b>	Durée de 10 ans en analyse de référence	Vie entière
<b>Durée des cycles</b>	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà
<b>Extrapolation de l'effet traitement</b>	Application d'une diminution de l'efficacité des interventions à partir du cycle 7 / année 4 (sur l'IMC uniquement).	Pas d'application de perte d'efficacité et application d'un retour au poids initial après la fin de la durée de traitement
<b>Extrapolation de l'utilité</b>	Ajustement du niveau d'utilité en fonction de l'âge des patients	
<b>Estimation de l'efficacité du sémaglutide</b>	Utilisation des données de STEP-1 et STEP-5 en analyse de référence pour renseigner l'efficacité de l'Année 1 à l'Année 3	Utilisation des données de STEP 1
<b>Résultats</b>		
	Population ITT de l'essai STEP 1 : 58 677€/QALY versus la stratégie régime et exercice	20 000 £/QALY (NICE) Population 1 : 14 827 £/QALY (Novo Nordisk) 16 337 £/QALY (ERG) Population 2 : Sémaglutide est dominant (Novo Nordisk) 600£/QALY (ERG)

## 4.9. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.9.1. Résultats dans l'analyse de référence – population ITT

#### 4.9.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

Le RDCR de sémaglutide versus Régime et exercice dans la population ITT est de 58 677 €/QALY et de 339 692 €/AVG.

Tableau 45. Résultats de l'analyse principale – population ITT

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	10 587	8,77	7,74	-	
Sémaglutide	20 127	8,80	7,91		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	9 540	0,03	0,16	339 692	58 677

#### 4.9.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 46. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

	Sémaglutide	Régime et exercice	Différence
<b>COÛT TOTAL</b>	20 127	10 587	9 540
Traitement et suivi	██████	██████	██████
Traitement lié à l'obésité et son suivi	██████	██	██████
Traitement de l'Hypertension	239	239	1
Traitement du DT2	758	1 042	-284
Coût total des complications liées à l'obésité modélisées comme des événements intercurrents	5 006	8 409	-3 403
Coût des événements cardiovasculaires	132	141	-10
Coût d'une arthroplastie du genou	189	236	-47
Coût de l'apnée du sommeil	3 861	4 629	-768
Coût de la chirurgie bariatrique	824	3 403	-2 579
Coût total des complications liées à l'obésité modélisées comme des états de santé	709	833	-124
Coût du prédiabète	0	0	0
Coût du DT2	248	344	-95
Coût post-DT2	0	0	0
Coût post SCA	131	134	-3
Coût des cancers	198	223	-22
Coût post AVC	130	133	-4

### 4.9.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 47. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence

	Sémaglutide	Régime et exercice
<b>Années de vie (AV)</b>		
Tolérance normale au glucose	7,02	5,65
Apnée du sommeil	-	-
Prédiabète	0,98	2,14
DT2	0,40	0,57
Post-SCA	0,25	0,26
Cancer	0,05	0,06
Post-AVC	0,09	0,09
<b>Total Années de Vie</b>	<b>8,80</b>	<b>8,77</b>
<b>AV incrémental (Sémaglutide vs Régime et exercice)</b>		<b>0,03</b>
<b>QALYs</b>		
Tolérance normale au glucose	6,39	5,09
Apnée du sommeil	-0,03	-0,03
Prédiabète	0,89	1,93
DT2	0,38	0,54
Post-SCA	0,18	0,17
Cancer	0,04	0,05
Post-AVC	0,08	0,08
Evénements CV	-0,009	-0,010
Prothèse totale du genou	-0,02	-0,07
<b>Total QALY</b>	<b>7,91</b>	<b>7,74</b>
<b>QALY incrémental (Sémaglutide vs Régime et exercices)</b>		<b>0,16</b>

## 4.9.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

### Analyse déterministe

Tableau 48. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

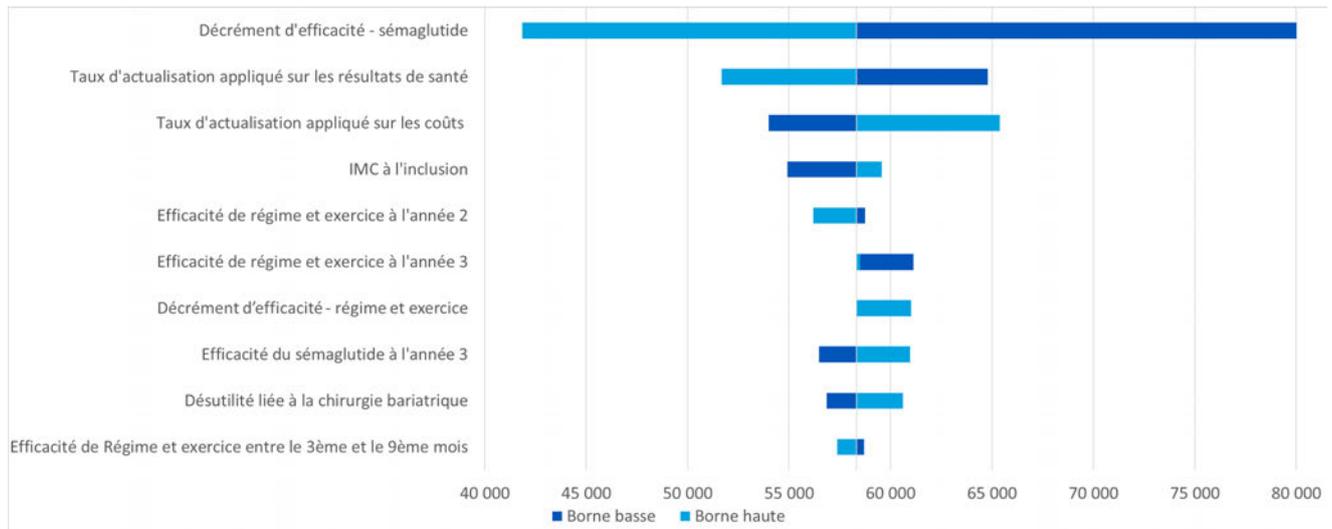
Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
<b>Choix structurants</b>		
Actualisation 2,5%	0%, 4,5%,	Guide méthodologique HAS
Horizon temporel à durée déterminée de 10 ans	Borne basse : 8 ans Borne haute : 20 ans	Impacts attendus du produit mais incertains sur toute la vie des patients

<b>Population simulée</b>		
<b>Population d'analyse ITT de l'essai STEP 1</b>	Analyse en sous-groupe (IMC >=35 et âge <= 65 ans)	Analyse principale prévue au protocole de l'essai clinique et analyse post hoc en scénario pour quantifier la différence entre les deux.
<b>Simulation de l'efficacité</b>		
<b>Données de l'essai STEP 1 et maintien de l'effet à partir de données de l'essai STEP 5</b>	Données de STEP 1 uniquement	Données cliniques disponibles pour mesurer l'efficacité du traitement et le maintien de l'effet.
<b>Application d'un arrêt d'effet de traitement sur l'IMC. Perte d'efficacité à partir d'un ratio calculé à partir des données observées entre les années 2 et 3.</b>	Application d'un arrêt d'effet de traitement sur les autres paramètres biologiques à partir du ratio calculé pour l'IMC	Tester l'hypothèse d'un essoufflement de l'effet traitement dans le temps
<b>Sélection d'équations de risque pour modéliser les probabilités de transition vers les états post complications</b>	Sélection des équations de risque alternatives	Permet de tester l'impact des équations de risque sur le résultat du modèle
<b>Variables d'utilité</b>		
<b>Utilité fonction du temps à partir d'une régression linéaire</b>	Utilité fonction du temps à partir de la méthode de Soltoft et al.	Utilisation d'une autre source de données
<b>Inclusion des désutilités associées aux EI et les désutilités associées aux complications</b>	Exclusion des désutilités	Tester l'impact du choix d'exclure les désutilités
<b>Variables de coût</b>		
<b>Prix du produit évalué</b>	Baisse de [REDACTED]	Estimation de la relation RDCR = a . prix + cste

Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Analyse de référence

Analyse principale – RDCR 58 677 €/QALY	RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
<b>Décroissement d'efficacité - sémaglutide</b>	83 883	41 851	43 %	-29 %
<b>Taux d'actualisation appliqué sur les résultats de santé</b>	64 806	51 678	10 %	-12 %
<b>Taux d'actualisation appliqué sur les coûts</b>	53 996	65 390	-8 %	11 %
<b>IMC à l'inclusion</b>	54 912	59 573	-6 %	2 %
<b>Efficacité de régime et exercice à l'année 2</b>	58 740	56 187	0 %	-4 %
<b>Efficacité de régime et exercice à l'année 3</b>	61 123	58 513	4 %	0 %
<b>Décroissement d'efficacité - régime et exercice</b>	58 634	61 006	0 %	4 %
<b>Efficacité du sémaglutide à l'année 3</b>	56 482	60 966	-4 %	4 %
<b>Désutilité liée à la chirurgie bariatrique</b>	56 866	60 608	-3 %	3 %
<b>Efficacité de Régime et exercice entre le 3ème et le 9ème mois</b>	58 701	57 379	0 %	-2 %

Figure 11. Diagramme de Tornado - Analyse de référence



### Analyse probabiliste

Le résultat moyen de l'analyse probabiliste est inférieur au résultat de l'analyse de référence, avec un RDCR de 51 788 €/QALY contre 58 677 €/QALY respectivement (-12 %).

Le plan coût-utilité (CU) indique que sémaglutide est plus cher et plus efficace que R&E pour l'ensemble des simulations (l'ensemble des simulations étant réparties dans le cadre Nord-Est du plan CU).

Figure 12. Plan coût-efficacité du RDCR de sémaglutide versus R&E présentant les 1 000 simulations (analyse de référence)

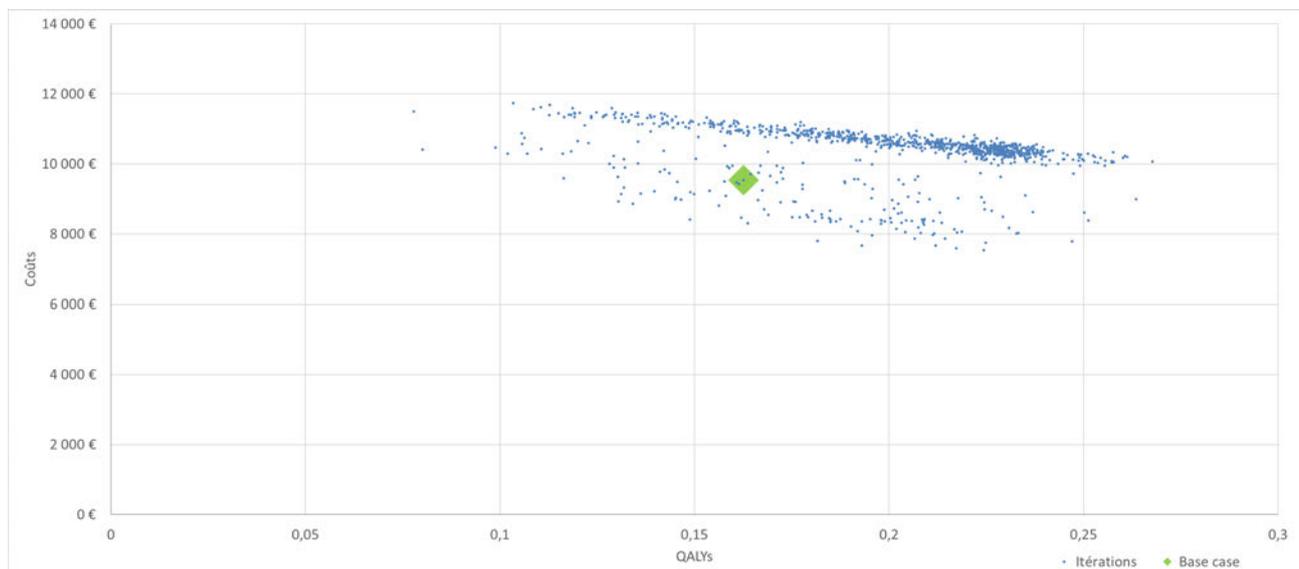
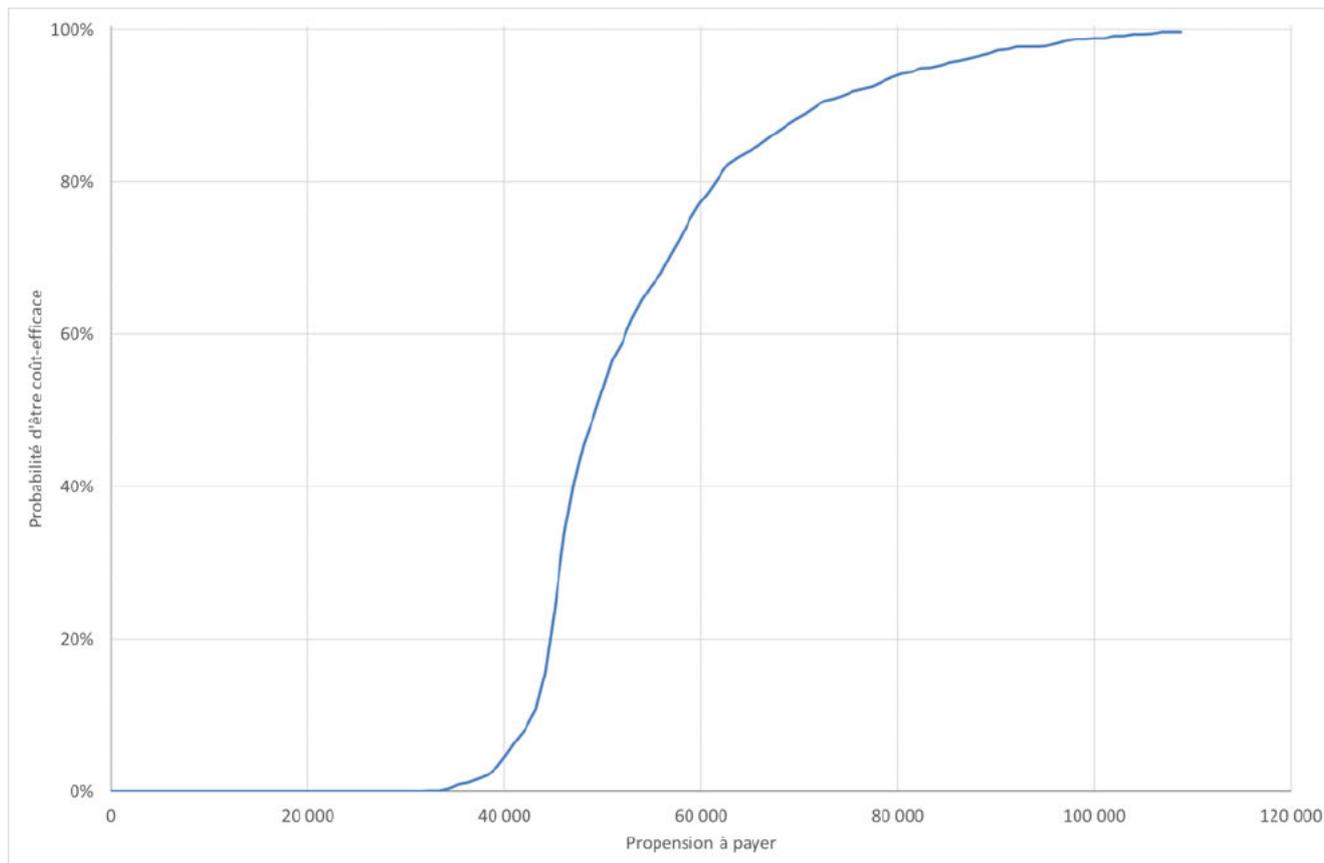


Figure 13. Courbe d'acceptabilité Sémaglutide VS Régime et exercices



## Analyses en scénario

### 4.9.2.1. Incertitude associée aux choix structurants

#### Analyse de sensibilité – 1 : Taux d'actualisation 0 %

Cette analyse de sensibilité diffère de l'analyse de référence par l'application d'un taux d'actualisation de 0 % sur les coûts et les résultats.

Le RDCR est de 59 636 €/QALY, soit une diminution de 2 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 324 001€/AVG, soit une diminution de 5 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 50. Résultats de l'analyse, taux d'actualisation 0%

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	11 834	9,77	8,62	-	
Sémaglutide	22 370	9,80	8,80		
Différentiel sémaglutide – R&E	10 537	0,03	0,18	324 001	59 636

#### Analyse de sensibilité – 2 : Taux d'actualisation 4,5%

Cette analyse de sensibilité diffère de l'analyse de référence par l'application d'un taux d'actualisation de 4,5 % sur les coûts et les résultats.

Le RDCR est de 58 022 €/QALY, soit une diminution de 1 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 352 924 €/AVG, soit une augmentation de 4 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 51. Résultats de l'analyse, taux d'actualisation 4,5%

Interventions	Coûts taux	to-	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	9 735		8,09	7,15	-	
Sémaglutide	18 593		8,12	7,30		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	8 858		0,03	0,15	352 924	58 022

### Analyse de sensibilité – 3 : Horizon temporel 8 ans

Deux analyses de sensibilité ont été conduites pour évaluer l'impact du choix de l'horizon temporel sur les résultats (Tableau 52 et Tableau 53).

Avec un horizon temporel de 8 ans, le RDCR est de 50 383 €/QALY, soit une diminution de 14 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 410 954 €/AVG, soit une augmentation de 21 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 52. Résultats de l'analyse, Horizon temporel de 8 ans.

Interventions	Coûts taux	to-	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	8 689		7,22	6,38	-	
Sémaglutide	16 737		7,24	6,54		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	8 048		0,02	0,16	410 954	50 383

### Analyse de sensibilité – 4 : Horizon temporel 20 ans

Avec un horizon temporel à 20 ans, le RDCR est de 104 771 €/QALY, soit une augmentation de 79 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 433 829 €/AVG, soit une augmentation de 28 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 53. Résultats de l'analyse, Horizon temporel de 20 ans.

Interventions	Coûts taux	to-	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	17 725		15,07	13,28	-	
Sémaglutide	27 748		15,09	13,38		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	10 022		0,02	0,10	433 829	104 771

#### 4.9.2.2. Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

##### **Analyse de sensibilité – 5 : Données de STEP-1**

Une analyse de sensibilité a été conduite afin d'estimer l'impact de l'utilisation des données de l'étude STEP-5 pour estimer l'efficacité à moyen terme de sémaglutide. Dans cette analyse de sensibilité, seules les données provenant de l'étude STEP-1 ont été utilisées.

Le RDCR est de 40 166 €/QALY, soit une diminution de 32 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 261 518 €/AVG, soit une diminution de 23 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 54. Résultats de l'analyse, données issues de STEP-1

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	10 260	8,78	7,78	-	
Sémaglutide	18 707	8,81	7,99		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	8 447	0,03	0,21	261 518	40 166

### Analyse de sensibilité – 6 : Exclusion des désutilités liées aux EI.

Une analyse de sensibilité a été conduite en exclusion des désutilités liées aux EI afin d'observer l'impact de ces hypothèses sur les résultats.

Dans cette analyse, le RDCR est de 55 779 €/QALY, soit une diminution de 5 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 339 692 €/AVG, inchangé par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 55. Résultats de l'analyse, exclusion des désutilités liées aux EI.

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	10 587	8,77	7,74	-	
Sémaglutide	20 127	8,80	7,92		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	9 540	0,03	0,17	339 692	55 779

### Analyse de sensibilité – 7 : Méthode de : Soltoft et al

Une analyse de sensibilité a été menée en utilisant la méthode et les données de l'étude de Soltoft et al. pour estimer l'utilité au cours du temps.

Le RDCR de cette analyse est de 63 165 €/QALY, soit une augmentation de 8 % par rapport à l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 339 692 €/AVG, inchangé par rapport à l'analyse de référence.

Tableau 56. Résultats de l'analyse, méthode de Soltoft

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercices	10 587	8,77	7,82	-	
Sémaglutide	20 127	8,80	7,97		
<b>Différentiel sémaglutide – R&amp;E</b>	9 540	0,03	0,15	339 692	63 165

### Analyse de sensibilité – 8 : Application d'une perte de l'efficacité du traitement à l'ensemble des paramètres biologiques

Une analyse de sensibilité a été conduite pour mesurer l'impact de l'application d'une diminution de l'effet traitement seulement sur l'IMC (analyse de référence) versus l'ensemble des paramètres

biologiques (Pression artérielle systolique, Hémoglobine glyquée, Cholestérol HDL, Cholestérol total) en analyse de sensibilité.

Dans cette analyse, le RDCR est de 58 913 €/QALY, similaire à celui de l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 345 690 €/AVG correspondant à une augmentation de 2 % par rapport au RDCR de l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 57. Résultats de l'analyse, diminution de l'effet traitement

Interventions	Coûts to-taux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercices	10 588	8,77	7,74	-	
Sémaglutide	20 131	8,80	7,91		
Différentiel sémaglutide – R&E	9 543	0,03	0,16	345 690	58 913

## Analyse de sensibilité – 9 : Equation de risque

### Analyse multivariée

Une analyse de sensibilité multivariée a été conduite afin de mesurer l'impact du choix des équations de risque sur les résultats. Dans cette analyse, l'ensemble des équations de risque mobilisées dans le cadre de ce dossier ont été modifiées. Le Tableau 58 ci-dessous présente les équations testées en analyse de sensibilité.

Tableau 58. Equations de risque de l'analyse de sensibilité

Variabes	Equation de risque appliquée – Analyse de référence	Equation de risqué appliquée – Analyse de sensibilité
Incidence du premier événement cardiovasculaire avec une tolérance normale au glucose	QRisk3	Framingham Heart Study
Incidence du DT2	QDiabetes	Framingham Offspring
Incidence du premier événement cardiovasculaire durant le DT2	UKPDS82	Qrisk3
Incidence de la récurrence d'événement cardiovasculaire durant le DT2	UKPDS82	Framingham Recurring CHD
Incidence de l'apnée du sommeil	Sleep Heart Health Study (US)	-
Incidence du cancer colorectal	Meta-analysis Schlesinger et al 2015	NIH-AARP cohort
Incidence du cancer endométriale postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	Million Women Study
Incidence du cancer du sein postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	Ahn et al 2007

Dans cette analyse, le RDCR est de 58 798 €/QALY, similaire à celui de l'analyse de référence (58 677 €/QALY) et de 291 868 €/AVG, soit une diminution de 14 % par rapport à l'analyse de référence (339 692 €/AVG).

Tableau 59 : Résultats de l'analyse, équation de risque

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercices	10 568	8,73	7,70	-	
Sémaglutide	20 282	8,76	7,87		
<b>Différentiel séma-glutide – R&amp;E</b>	9 715	0,03	0,17	291 868	58 798

### Analyses univariées

Le tableau ci-après présente les résultats d'analyses de sensibilité explorant l'impact de combinaisons d'équation risque qui diffèrent de celle de l'analyse de référence d'une équation.

Tableau 60. Résultats des analyses univariés, équation de risque

Equation		Analyse de référence RDCR : 58 677 € / QALY	Equation de risque modifiée – Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	Variation (%)
<b>Diabète de type 2 (DT2)</b>	Diabète de type 2	QDiabetes	Framingham Offspring	61 544	5 %
<b>Maladie cardiovasculaire</b>	Prévention primaire chez le patient normoglycémique	QRisk 3	Framingham Heart study	56 603	-4 %
	Prévention primaire chez le patient diabétique	UKPDS82	Qrisk3	58 508	0 %
			Swedish NDR	58 779	0 %
	Prévention secondaire chez le patient normoglycémique	UKPDS82	Framingham Recurring CHD	58 760	0 %
Prévention secondaire chez le patient diabétique	Sleep Heart Health Study (US)	-	-	-	
<b>Cancer</b>	Cancer colorectal	Meta-analysis Schlesinger et al 2015	NIH-AARP cohort	58 689	0 %
	Cancer de l'endomètre postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	Million Women Study	58 264	-1 %
	Cancer du sein postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	Ahn et al 2007	58 664	0 %

# 5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Figure 14. Structure du modèle d'impact budgétaire

	SCENARIO « SANS » Wegovy	SCENARIO « AVEC » Wegovy
Population d'analyse	Patient adulte ayant un <b>indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math></b> (obésité), âgé de 65 ans ou moins, non diabétique et en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois	
Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime et exercice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime et exercice</li> <li>• Wegovy + Régime et exercice</li> </ul>
Parts de marché considérées	Prise en charge actuelle	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les coûts d'acquisition ;</li> <li>• Les coûts de suivi ;</li> <li>• Les coûts des EI</li> <li>• Les coûts des événements liés à l'obésité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les coûts d'acquisition ;</li> <li>• Les coûts de suivi ;</li> <li>• Les coûts des EI</li> <li>• Les coûts des événements liés à l'obésité.</li> </ul>

#### Différentiel de coût :

Impact budgétaire lié à la prise en charge de Wegovy (sémaglutide) indiqué dans la population d'analyse (identique à la population demandée au remboursement).

Tableau 61. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
<b>Perspective</b>	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire.	Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS
<b>Horizon temporel</b>	3 ans	Il est attendu que la prise de parts de marché de WEGOVY atteigne un plateau après 3 ans de commercialisation.	Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS
<b>Actualisation</b>	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels.	Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS
<b>Populations d'intérêt</b>	La population d'intérêt correspond aux patients concernés par l'indication dans laquelle le remboursement est sollicité.	-	Caractéristiques de la population française (INSEE, 2015) ObEpi
<b>Scénarios à comparer</b>	La structure générale du modèle repose sur une approche comparative qui intègre 2 scénarios : L'un où la prise en charge repose sur Régime et exercice L'autre où la prise en charge repose sur WEGOVY (sémaglutide) en complément de régime et exercice.	-	Prise en charge de l'obésité actuelle
<b>Coûts</b>	Les différents postes de coûts, la fréquence et la tarification ont été déterminés à partir des recommandations de prise en charge de la HAS, de la tarification de l'assurance maladie, et de données de l'ATIH. Les principaux postes de coûts sont : Coût d'acquisition Coût de suivi Coûts des événements liés à l'obésité Coûts des événements indésirables	-	Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS
<b>Présentation des résultats</b>	Impact budgétaire total annuel et total cumulé, par scénario, par protocole de traitement et par poste de coûts, depuis	Conformément au guide HAS de l'AIB	Guide méthodologique pour l'analyse

	l'introduction sur le marché de sémaglutide.		d'impact budgétaire à la HAS
Analyses de sensibilité	Les analyses de sensibilité prennent en considération : Les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation Les données entrées dans le modèle	-	Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS

## 5.2. Estimation des coûts

Tableau 62. Synthèse de l'intégration des différents postes de dépenses intégrés dans le modèle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
Wegovy (sémaglutide)	1 injection par cycle (année 1)	██████ €	Posologie : RCP Valorisation : revendications industriel
Régime et exercice	-	0 € / an	Posologie : RCP, avis d'experts Valorisation : Hypothèse
<b>Coûts de suivi</b>			
Consultations	-	33 € / an	Volume : avis expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
<b>Coûts de prise en charge des événements liés à l'obésité</b>			
Infarctus du myocarde fatal	-	3 178 € / an	Fréquence : Modèle CE
Infarctus du myocarde non-fatal		3 178 € / an	Valorisation : Tarifs GHM 2021
Angor de poitrine instable non fatale		2 441 € / an	
Angor de poitrine instable fatale		2 441 € / an	
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal		2 882 € / an	
AVC fatal		2 882 € / an	
Gonarthrose fatale		██████	
Gonarthrose non fatale		██████	
Accident ischémique transitoire		1 788 € / an	
<b>Coûts liés aux événements indésirables</b>			
Wegovy (sémaglutide)	-	37,78 € / an	Fréquence : Essai STEP – 1

		Valorisation : Tarifs GHS 2021
Régime et exercice	3,55 € / an	Fréquence : Essai STEP – 1 Valorisation : Tarifs GHS 2021

## 5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 63. Effectif des populations

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		1 198 740	1 198 740	1 198 740	1 198 740
<b>Scénario sans Wegovy (sémaglutide)</b>					
Population rejointe	Régime et exercice	1 198 740	1 198 740	1 198 740	1 198 740
<b>Scénario AVEC Wegovy (sémaglutide)</b>					
Population rejointe	Wegovy (sémaglutide)	██████	██████	██████	██████
	Régime et exercice	██████	██████	██████	██████

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 64. Scénario avec et sans le sémaglutide

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Coût des traitements Scénario sans Wegovy (sémaglutide)</b>	Régime et exercice				
	Coûts de l'acquisition des traitements	██	██	██	██
	Coûts de suivi	████████	████████	████████	████████
	Coûts liés aux EI	4 260 856 €	4 260 856 €	4 260 856 €	12 782 569 €
	Coûts des événements liés à l'obésité	5 279 545 380 €	6 986 970 099 €	6 922 445 547 €	19 188 961 026 €
	TOTAL	████████	████████	████████	████████ €
<b>Coût des traitements Scénario avec Wegovy (sémaglutide)</b>	Régime et exercice				
	Coûts de l'acquisition des traitements	██	██	██	██
	Coûts de suivi	████████	████████	████████	████████
	Coûts liés aux EI	4 047 814 €	3 621 728 €	2 982 599 €	10 652 141 €

Coûts des événements liés à l'obésité	5 015 568 111 €	5 938 924 584 €	4 845 711 883 €	15 800 204 578 €
Sémaglutide				
Coûts de l'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	2 264 536 €	6 793 607 €	13 587 215 €	22 645 358 €
Coûts des événements liés à l'obésité	190 732 079 €	704 617 300 €	1 434 762 307 €	2 330 111 686 €
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████ €

## Impact budgétaire

Tableau 65. Impact budgétaire relatif à l'introduction du sémaglutide chez les patients avec un IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$  et non diabétiques.

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
IB lié aux coûts de l'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████ €
IB lié aux coûts de suivi	██	██	██	██
IB lié aux coûts liés aux EI	2 051 493 €	6 154 479 €	12 308 958 €	20 514 930 €
IB lié aux coûts des événements liés à l'obésité	-73 245 190 €	-343 428 215 €	-641 971 357 €	-1 058 644 762 €
Infarctus du myocarde fatal	-607 440 €	-3 148 193 €	-6 778 576 €	-10 534 209 €
Infarctus du myocarde non-fatal	-1 386 259 €	-7 184 592 €	-15 469 606 €	-24 040 457 €
Angor de poitrine instable non fatale	-1 301 422 €	-6 744 907 €	-14 522 892 €	-22 569 221 €
Angor de poitrine instable fatale	-570 266 €	-2 955 529 €	-6 363 739 €	-9 889 533 €
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal	-883 684 €	-4 579 886 €	-9 861 248 €	-15 324 818 €
AVC fatal	-262 790 €	-1 361 968 €	-2 932 541 €	-4 557 299 €
Gonarthrose fatale	██████████	██████████	██████████	██████████
Gonarthrose non fatale	██████████	██████████	██████████	██████████
Accident ischémique transitoire	-153 135 €	-793 654 €	-1 708 868 €	-2 655 657 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

### 5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 66. Scénarios alternatifs réalisés

Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario	Justification de l'option alternative testée
Coût d'acquisition du sémaglutide	██████ €	1	██████ €, soit un prix inférieur de 5 %	Guide méthodologique de la HAS
		2	██████ €, soit un prix inférieur de -10 %	
		3	██████ €, soit un prix inférieur -15 %	
Evénements indésirables	Prise en compte des coûts liés aux EI	4	Exclusion des coûts liés aux EI	Mesurer l'impact de l'exclusion de ce type de coûts
Répartition des parts de marché et de la population cible	-	5	PDM inférieures de 10 %	Guide méthodologique de la HAS
		6	PDM supérieures de 10 %	

Tableau 67. Parts de marché AVEC sémaglutide - analyse de référence

Scénario AVEC Wegovy (sémaglutide)	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché régime et exercice (%)	██████	██████	██████
Part de marché Wegovy (sémaglutide) (%)	██████	██████	██████
Total	100%	100%	100%

Tableau 68. Parts de marché AVEC Wegovy (sémaglutide) – scénario 5

Scénario AVEC Wegovy (sémaglutide)	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché Wegovy (sémaglutide) (%)	██████	██████	██████
Part de marché régime et exercice (%)	██████	██████	██████
Total	100%	100%	100%

Tableau 69. Parts de marché AVEC Wegovy (sémaglutide) – scénario 6

Scénario AVEC sémaglutide	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché Wegovy (sémaglutide) (%)	██████	██████	██████
Part de marché régime et exercice (%)	██████	██████	██████
Total	100%	100%	100%

Tableau 70. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence	██████████	-
Prix -5%	██████████	-20%
Prix -10%	██████████	-39%
Prix -15%	██████████	-59%
Exclusion des coûts liés aux EI	██████████	-6%
Variation des parts de marché +10 %	██████████	10%
Variation des parts de marché -10 %	██████████	-10%

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22/07/22) ;
- Rapport technique (version 22/07/22) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 22/07/22)
- Réponses aux questions techniques adressées le 24/11/22.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

### GENERALITES

1. Vous indiquez dans le rapport de présentation que WEGOVY n'est pas commercialisé en Angleterre. Sauf erreur de notre part, ce produit semble être commercialisé. Pouvez-vous indiquer son prix ?
2. Pouvez-vous discuter de l'absence de stratification de la randomisation sur des populations hétérogènes (en termes de poids, IMC et comorbidités notamment) dans l'essai STEP-1 et de son impact dans la modélisation ?
3. Le rapport technique semble présenter plusieurs erreurs, à titre d'exemple :
  - Dans le tableau 60, page 140 du rapport technique, présentant le coût du traitement, il est mentionné 4 stylos par paquet. Confirmez-vous qu'il s'agit de 4 doses, soit 1 stylo par paquet et non de 4 stylos par paquet ?
  - Le paragraphe décrivant l'état de santé « cancer » est présenté dans la sous-partie « description des événements intercurrents », portant ainsi à confusion quant à son intégration dans le modèle. Est-il intégré comme évènement intercurrent ou comme état de santé ?
4. Pouvez-vous documenter l'évolution du poids des patients en fonction du temps observé dans l'essai STEP-1 (à l'instar du graphique documenté pour l'essai STEP-5) ?
5. Pouvez-vous comparer les caractéristiques des populations, les données d'efficacité et la tolérance entre les deux essais retenus pour alimenter le modèle (i.e. STEP-1 et STEP-5) ?
6. Disposez-vous de données en vie réelle relatives au liraglutide pouvant justifier certains choix méthodologiques (tels que l'horizon temporel, durée de traitement, l'effet de traitement au cours du temps etc.) ?
7. Que deviennent les patients non-répondants à WEGOVY ?

### CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

#### Comparateurs

8. L'exclusion de Saxenda (liraglutide) comme comparateur n'est pas justifiée compte-tenu :
  - de son indication d'AMM équivalente au sémaglutide ;
  - de la recommandation formulée par la HAS dans le rapport « prise charge de l'obésité de l'adulte » publié en juin 2022 : « on pourra débuter 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 ».
  - du rapport d'expert joint au dossier suggérant également l'intégration de ce comparateur dans l'analyse.
  - De plus, dans le rapport technique, il est spécifié que « son usage est très faible au regard de la population cible ».
    - Pouvez-vous documenter cette proportion par rapport à la population cible de WEGOVY ? Sauf erreur de notre part, l'étude du GERS renseignant le taux d'utilisation des spécialités SAXENDA et orlistat, n'est pas spécifique à la population de l'indication évaluée.
    - Cette faible utilisation proviendrait-elle du fait que ce traitement n'était pas recommandé avant juin 2022 ?
    - Sauf argument contraire recevable, il est attendu l'inclusion de SAXENDA en analyse de référence.

9. Pouvez-vous davantage décrire le bras « régime et exercice » ?
10. Pouvez-vous davantage discuter de la non-inclusion de la chirurgie bariatrique des comparateurs, notamment au regard de son indication partiellement superposable à l'indication de WEGOVY ?
11. Pouvez-vous davantage discuter de l'utilisation importante de l'orlistat en France malgré sa non-recommandation par la HAS et sa non prise en charge par la solidarité nationale ?

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

12. L'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française ne semble pas assurée. Peu de caractéristiques patient et comorbidités sont comparées entre la population simulée et la population de la cohorte CONSTANCES.
  - Certaines comorbidités importantes ne sont pas incluses dans la comparaison, telles que la proportion de patients présentant des maladies cardiovasculaires. Disposez-vous d'autres sources afin d'intégrer ces variables dans la comparaison ?
  - Des différences importantes sont observées entre les caractéristiques de la population simulée et la cohorte CONSTANCES, sans qu'aucune discussion ne soit apportée. Pouvez-vous discuter de ces éléments et du potentiel impact sur les résultats ?
  - Pouvez-vous comparer les caractéristiques de la population simulée avec celles observées dans le cadre de l'accès précoce, et celles de la population française de l'essai STEP-1 ?

### Choix et structure du modèle

13. Le choix d'un modèle de Markov implique la modélisation d'un patient moyen, et à contrario, l'intégration d'équations de risques intégrant les caractéristiques des patients, et donc des probabilités d'occurrence des complications différentes en fonction des caractéristiques des patients. Pouvez-vous clarifier ces points et justifier davantage le choix de ce modèle par rapport à un modèle de microsimulation ?
14. D'une manière générale, la structure du modèle et les états de santé associés ne sont pas clairs et suscitent plusieurs interrogations :
  - Le schéma (figure 3) est peu visible, pouvez-vous l'agrandir et le rendre plus clair ?
  - Confirmez-vous que 19 états de santé sont représentés dans le modèle ? Sauf erreur de notre part, 22 états de santé semblent être représentés.
  - Selon le schéma présenté, l'apnée du sommeil semble être à la fois un état de santé et un événement intercurrent. Pouvez-vous clarifier ce point et le cas échéant corriger le modèle ?
  - Quelle est la différence entre l'état T2D et l'état post-T2D ? Même question pour les états T2D + post-ACS et post-T2D + post-stroke etc.
15. Pouvez-vous discuter des différences observées entre la structure du modèle présentée dans la publication de Lopes et al. (références 31 et 51) et celle présentée dans le rapport technique ?

*Explication : dans la publication de Lopes et al., les états de santé post-T2D, post T2D + post-ACS, post T2D + post-stroke et post-T2D + post-ACS + post-stroke ne sont pas intégrés dans le modèle. A contrario, l'événement intercurrent chirurgie bariatrique est intégré dans la publication, et pas dans le dossier économique. L'apnée du sommeil est considérée comme un état de santé dans la publication, et non comme un événement intercurrent.*

### **Evènements intercurrents**

16. La méthode de calcul et d'intégration des événements intercurrents ne sont pas décrites. Il est attendu une clarification et plus d'explication de ces éléments (i.e apnée du sommeil et arthroplastie du genou)
17. Les événements intercurrents liés aux événements cardiovasculaires (crise angor, infarctus de myocarde, AVC et accident ischémique transitoire) entraînent la transition d'un état vers un autre état du modèle (« les patients ne peuvent transiter vers les états « post-SCA » et « post-AVC » qu'à la suite de, respectivement, une crise angor ou un infarctus du myocarde [...] »). Ceci est contraire à la définition d'un événement intercurrent : « événement qui survient au cours d'un cycle, mais qui n'entraîne pas la transition d'un état vers un autre état. La conséquence de la survenue d'un événement intercurrent se limite généralement à un impact sur les coûts et l'utilité ». Il est attendu une clarification des événements intercurrents considérés dans la modélisation, et le cas échéant leur modification.

*Explication : certaines complications (telles que le SCA, l'apnée du sommeil ou encore la prothèse totale du genou) peuvent être considérées comme des états de santé, des événements intercurrents ou des facteurs de risque.*

18. Pour quelle raison certaines complications cardiovasculaires, telles que l'infarctus du myocarde, l'angor instable ou l'accident ischémique transitoire sont intégrés comme des événements intercurrents et non comme des états de santé ?
19. Pouvez-vous justifier la non-intégration de la chirurgie bariatrique en tant qu'événement intercurrent dans la modélisation (conformément à ce qui est observé dans les autres modèles servant à la validation) ? Sauf argument contraire recevable, son intégration est attendue.
20. Pouvez-vous discuter de l'impact de l'absence de données robustes permettant de démontrer l'impact de WEGOVY sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité en dehors de 2 facteurs cardiométaboliques (pression artérielle systolique et tour de taille) sur la modélisation ?
21. L'hypertension artérielle (HTA) est la cause de plusieurs complications cardiovasculaires. Pouvez-vous discuter de la sélection de ces complications et de la non-inclusion de l'HTA dans le modèle ?
22. Pouvez-vous justifier l'absence de certains éléments comme la thrombolyse, la revascularisation et la pose de stent dans le modèle ?

### **Gestion de la dimension temporelle**

23. Pouvez-vous davantage discuter le choix d'un temps de cycle de 3 mois la 1ère année puis de 1 an au-delà ? Compte-tenu de l'administration hebdomadaire du traitement, le temps de cycle retenu en analyse de référence ne semble pas justifié.
24. La correction de demi-cycle est appliquée à partir de la 2e année de la simulation. Sauf argument contraire recevable, il est attendu l'application d'une correction de demi-cycle dès la 1ère année de la simulation.

### **Hypothèse d'extrapolation**

25. L'efficacité observée en S68 de STEP-1 est supposée constante tout au long de l'horizon temporel pour différents paramètres tels que la tension artérielle systolique, le cholestérol total, le cholestérol HDL et l'hémoglobine glyquée :
- Pouvez-vous davantage justifier l'application de cette hypothèse dans le modèle ?
  - Disposez-vous de données justifiant cette hypothèse, notamment sur le fait que les patients continuent à être traités par anti-hypertenseurs et anti-diabétiques et/ou hypolipémiants ? Sauf argument contraire robuste, il est attendu l'application d'un décrétement d'efficacité dans l'analyse de référence et a minima son intégration dans une analyse de sensibilité.
26. Dans le modèle, il est fait l'hypothèse que les patients traités par sémaglutide peuvent le rester tout au long de l'horizon temporel :
- Pouvez-vous davantage justifier cette hypothèse forte, notamment au regard des données disponibles ?
  - En pratique courante française, pourra-t-on s'attendre à une durée maximale de traitement ?
27. Deux sources différentes sont utilisées pour renseigner l'effet traitement du sémaglutide dans le modèle : l'effet traitement mesuré dans l'étude STEP 1 est appliquée à la première année du modèle et celui mesuré dans STEP 5 est appliqué à la deuxième et troisième année du modèle.
- Pouvez-vous davantage discuter de ce choix ?
  - Un double comptage de l'effet traitement ne peut être exclu. En effet, aux années 2 et 3 du modèle, sont appliquées l'effet du traitement mesuré aux années 1 et 2 issu de l'essai STEP-5.
  - Il est mentionné dans le rapport technique que « au-delà de l'année 3 dans le modèle : l'hypothèse est faite d'un décrétement d'efficacité du sémaglutide dans le temps. Ainsi, la perte d'efficacité du sémaglutide observée entre l'année 2 et l'année 3 est appliquée à chaque cycle à partir du cycle 7 (4ème année de la simulation) ». Sauf erreur de notre part, la perte d'efficacité du sémaglutide est observée entre l'année 1 et l'année 2 de l'essai STEP-5. Pouvez-vous clarifier ce point ?
  - Pouvez-vous discuter de cette éventuelle problématique et la rectifier le cas échéant ?

*Explication : l'effet du traitement semble important entre T0 et la 60e semaine, compte-tenu de la baisse importante de l'IMC. L'effet du sémaglutide atteint ensuite un plateau après 1 an de traitement. Cet effet est observé dans les deux essais. Cet effet important, mesuré dans les deux essais à l'année 1 est donc appliqué aux années 1 et 2 du modèle.*

28. Dans le rapport technique, il est mentionné : « la méthode d'implémentation d'un décrétement de l'efficacité est précisée à l'annexe 10.5.3 », et un peu plus loin dans le rapport il est mentionné : « à long terme un ratio est calculé à partir des 2 cycles précédents »
- Ces deux éléments évoquent-ils la même chose ?
  - La méthode d'implémentation n'a pas été retrouvée dans les annexes. Pouvez-vous décrire la méthode de calcul de ce ratio et son implémentation ?
  - Les patients sont-ils tous traités sur la totalité de l'horizon temporel ? Si des arrêts de traitement sont considérés, quel est le seuil d'efficacité et quels sont les types d'arrêt modélisés ?

## Probabilités de transition

Les études, les calculs les équations de risque et leur intégration dans le modèle ne sont pas décrites. Il est attendu une description claire de ces éléments.

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

29. Certains éléments présentés ne sont pas clairs, puisqu'il est mentionné dans le rapport que « des données de qualité de vie ont été collectées au cours de l'essai STEP-1 via des questionnaires de qualité de vie « SF-36 v2 acute », et un peu plus loin, il est mentionné que : « la variation du score SF-36 (composante « activité physique ») entre l'inclusion et la semaine 68 faisait partie des critères de jugement secondaires, et a été significativement plus importante dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo ». Pouvez-vous :
  - confirmer que l'ensemble des dimensions du SF-36 ont été prises en compte dans le modèle ?
  - discuter des résultats des autres dimensions du SF-36 ?
30. La significativité des coefficients, la qualité des régressions etc. sont manquants dans les tableaux 139 et 140. Pouvez-vous les intégrer et discuter des résultats ?
31. Pouvez-vous documenter les avantages et les inconvénients concernant fonction de mapping de Rowen et al. de 2009 utilisée en analyse de référence ?
32. L'avis d'efficacité de OXLUMO a été retenu en analyse de scénario pour tester l'incertitude sur les désutilités. Pouvez-vous discuter de la pertinence de ce choix ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

33. L'indemnité maximale de d'ATU de WEGOVY est fixée à 431,51 € TTC par stylo, et dans le dossier économique un prix de [REDACTED] € par stylo est modélisé :
  - pour quelle(s) raison(s) un prix par stylo identique au prix de l'ATU n'a pas été retenu dans la modélisation ?
  - Une analyse de sensibilité en scénario prenant en compte le prix de l'ATU est attendue.
34. Aucun coût administration n'est pris en compte dans le modèle : le traitement est-il auto-administré par le patient ?
35. Pouvez-vous discuter des montants observés, et notamment ceux associés aux événements intercurrents qui semblent très élevés ?
36. Pouvez-vous discuter des scores d'utilité obtenus, au regard notamment des autres essais conduits sur WEGOVY et fournir des analyses de sensibilité en utilisant ces sources ? \_\_\_\_\_

## VALIDATION

37. Les éléments de la validation externe sont insuffisants. Il est attendu l'intégration et les comparaisons des différents résultats.
38. Il est mentionné dans le rapport que « une validation croisée du modèle a été réalisée en comparant la version 6.2 du COM aux modèles :
  - IQVIA CORE Diabetes Model v9.0 (IQVIA CDM), un modèle largement publié et validé évaluant les résultats à long terme dans le DT2
  - Une version adaptée du Global Obesity CEM v6.2 utilisant des données publiques provenant de l'évaluation du naltrexone-bupropion par le NICE ».

Pouvez-vous fournir ces éléments ?

39. La validation croisée avec l'avis du NICE concernant WEGOVY est incomplète. Il est attendu une comparaison plus exhaustive sur les choix structurants et les hypothèses de modélisation.

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

40. Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS, WEGOVY est un traitement de seconde intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $> 35 \text{ kg/m}^2$  et âgé  $\leq 65$  ans en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5 \%$  de perte de poids à six mois), population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité pour laquelle la HAS a recommandé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité. Une analyse en scénario sur cette population est attendue.
41. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité retenant un horizon temporel de 5 ans et vie entière ?
42. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité modélisant un arrêt de l'effet traitement à la fin de l'essai STEP-1 et une autre analyse avec un arrêt de l'effet traitement à la fin de l'essai STEP-5 ?
43. L'analyse de sensibilité n°5 est incomplète. En effet, dans cette analyse seules les données provenant de l'étude STEP-1 ont été utilisées. Quelles hypothèses ont été appliqués pour l'effet traitement au-delà de l'essai et ce jusqu'à la fin de l'horizon temporel dans cette analyse de sensibilité ?
44. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité retenant les caractéristiques de la cohorte CONSTANCES, et une seconde retenant les caractéristiques des données d'ATU ?
45. Il est attendu l'inclusion des équations de risques dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

---

## Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

### HORIZON TEMPOREL

46. Pouvez-vous justifier le choix d'un horizon temporel de 3 ans ? Sauf justification contraire recevable, un horizon temporel de 5 ans est attendue en analyse de référence, et à minima son intégration dans une analyse de sensibilité.

### POPULATION CIBLE

47. La population cible semble fortement sous-estimée. Il est attendu une rectification de la population cible, en retirant de son calcul :
- La part des patients ne consultant pas un médecin pour un problème de poids : « en moyenne, 18,2 % de cette population de patients consultent un médecin pour un problème de poids. Ainsi parmi les 5 332 395 patients adultes, souffrant d'obésité et non diabétiques, seulement 970 496 sont impliqués dans un parcours de soin ».
  - La part des patients ayant peur des injections : « près de 20 % des patients ont peur des injections et sont retissant à recevoir un traitement par voie injectable. Il y a donc 776 397 patients

adultes, âgés de 65 ou moins et souffrant d'obésité, non diabétiques, impliqués dans un parcours de soins et susceptible d'accepter un traitement injectable ».

48. Par ailleurs, aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur la population cible, pouvez-vous en fournir ?

## **PARTS DE MARCHÉ**

49. Les parts de marchés estimés pour WEGOVY sont faibles, notamment au regard des éléments énoncés par l'industriel pour justifier leur estimation : « la gravité de la pathologie, l'attente des professionnels de santé et des patients pour cette innovation thérapeutique, la formation et le suivi des patients, l'expérience de pénétration du marché ». Pouvez-vous :

- davantage discuter des justifications données et des parts de marché estimées ?
- justifier l'utilisation d'un taux de pénétration constant au cours du temps ?
- davantage explorer leur impact par le biais d'analyse de sensibilité ?

## **COÛTS**

50. Les coûts des événements liés à l'obésité semblent très élevés et ont un impact important sur les résultats. Pouvez-vous discuter davantage de ce montant et de son intégration dans le modèle (non détaillée dans l'analyse de l'efficacité) ? Il est attendu une discussion très détaillée sur ce poste de coût.
51. Pouvez-vous désagréger le poste de coût des événements liés à l'obésité ?
52. La probabilité d'avoir une gonarthrose semble très élevée (cf Tableau 14 page 31). Pouvez-vous discuter de ces chiffres notamment au regard de leur plausibilité clinique ? Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en retirant ce poste de coût ?
53. Pouvez-vous expliquer pour quelle raison une distinction entre une gonarthrose fatale et non fatale a été effectuée ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Evolution du poids des patients en fonction du temps, essai STEP-1	35
Figure 2. Evolution du poids des patients en fonction du temps (treatment estimand policy), essai STEP-5	35
Figure 3. Structure du modèle (source : IQVIA, Core obesity model)	39
Figure 4. Equation de risque du cancer colorectal – méta-analyse de Schlesinger 2015	43
Figure 5. Equation de risque du cancer du sein post-ménopause – Renehan et al 2008	43
Figure 6. Equation de risque du cancer de l'endomètre post-ménopause – Renehan et al 2008	43
Figure 7. Les étapes de valorisation des niveaux d'utilités	47
Figure 8. Coût de traitement annuel par antihypertenseurs	50
Figure 9. Coût moyen de suivi de cancer pour les années 2 et au-delà	55
Figure 10. Prévalence des comorbidités fonction de la nature de l'obésité des patients	58
Figure 11. Diagramme de Tornado - Analyse de référence	63
Figure 12. Plan coût-efficacité du RDCR de sémaglutide versus R&E présentant les 1 000 simulations (analyse de référence)	63
Figure 13. Courbe d'acceptabilité Sémaglutide VS Régime et exercices	64
Figure 14. Structure du modèle d'impact budgétaire	70

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Synthèse des choix structurants	36
Tableau 6. Sélection des comparateurs en analyse de référence	36
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques patients selon les différentes populations de l'étude STEP-1	36
Tableau 8. Comparaison des caractéristiques patients entre la population ITT de l'étude STEP-1 et la cohorte CONSTANCES	38
Tableau 9. Présentation des états de santé	39
Tableau 10. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	40
Tableau 11. Facteurs de risque pris en compte - DT2, QDIABETES	40
Tableau 12. Facteurs de risque pris en compte – MCV, QRISK3	41
Tableau 13. Probabilité des événements liés à l'obésité	42

Tableau 14. Facteurs de risque pris en compte – ECV secondaire	43
Tableau 15. Coefficients de calibration pour les risques de MCV primaires dans l'équation de Framingham	43
Tableau 16. Nature et répartition des ECV modélisés	43
Tableau 17. Prévalence de l'apnée du sommeil en fonction du niveau d'IMC	44
Tableau 18. Nature et répartition des ECV modélisés	44
Tableau 19. EI intégrés dans le modèle	45
Tableau 20. Récapitulatif des sources de données en analyse de référence – effet traitement	45
Tableau 21. Objet et source des désutilités incluses dans le modèle	46
Tableau 22. Utilité en fonction de l'IMC et du sexe des patients – données STEP1 – analyse de référence	47
Tableau 23. Décréments d'utilité des EI considérés dans le modèle	48
Tableau 24. Objet et source des désutilités incluses dans le modèle	49
Tableau 25. Références retenues pour l'estimation des coûts	49
Tableau 26. Calcul du coût annuel des traitements antidiabétiques	50
Tableau 27. Coût du traitement sémaglutide	50
Tableau 28. Coût de suivi de la maladie	52
Tableau 29 : Etats de santé intégrés dans le modèle	52
Tableau 30. Complication microvasculaire - patient DT2	53
Tableau 31. Valorisation du coût annuel de prise en charge dans les états AVC et AIT	53
Tableau 32. Valorisation du coût annuel de prise en charge dans les états AVC et AIT	53
Tableau 33. Coûts annuels des états de santé liés à des complications cardiovasculaires	54
Tableau 34. Proportion de patient et coûts des différents stades du cancer du côlon	54
Tableau 35. Effectif et coûts en fonction des différents groupes de traitement du cancer du sein	54
Tableau 36. Effectifs et coûts des différentes chirurgies laparoscopiques	54
Tableau 37. Coût moyen par patients atteints d'un cancer du sein Année 2 et au-delà	55
Tableau 38. Coût annuel des états de santé liés à un cancer.	55
Tableau 39. Pourcentage de prescription et coûts de la prise en charge selon le traitement de l'apnée du sommeil.	56
Tableau 40. Coûts des différents événements liés à l'obésité	56
Tableau 41. Coût de prise en charge des EI	56
Tableau 42. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	57
Tableau 43. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)	58
Tableau 44. Synthèse des choix structurants	58
Tableau 45. Résultats de l'analyse principale – population ITT	60

Tableau 46. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	60
Tableau 47. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence	61
Tableau 48. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	61
Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Analyse de référence	62
Tableau 50. Résultats de l'analyse, taux d'actualisation 0%	64
Tableau 51. Résultats de l'analyse, taux d'actualisation 4,5%	65
Tableau 52. Résultats de l'analyse, Horizon temporel de 8 ans.	65
Tableau 53. Résultats de l'analyse, Horizon temporel de 20 ans.	65
Tableau 54. Résultats de l'analyse, données issues de STEP-1	67
Tableau 55. Résultats de l'analyse, exclusion des désutilités liées aux EI.	67
Tableau 56. Résultats de l'analyse, méthode de Soltoft	67
Tableau 57. Résultats de l'analyse, diminution de l'effet traitement	68
Tableau 58. Equations de risque de l'analyse de sensibilité	68
Tableau 59 : Résultats de l'analyse, équation de risque	69
Tableau 60. Résultats des analyses univariés, équation de risque	69
Tableau 61. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué	71
Tableau 62. Synthèse de l'intégration des différents postes de dépenses intégrés dans le modèle	72
Tableau 63. Effectif des populations	73
Tableau 64. Scénario avec et sans le sémaglutide	73
Tableau 65. Impact budgétaire relatif à l'introduction du sémaglutide chez les patients avec un IMC $\geq$ 35kg/m <sup>2</sup> et non diabétiques.	74
Tableau 66. Scénarios alternatifs réalisés	75
Tableau 67. Parts de marché AVEC sémaglutide - analyse de référence	75
Tableau 68. Parts de marché AVEC Wegovy (sémaglutide) – scénario 5	75
Tableau 69. Parts de marché AVEC Wegovy (sémaglutide) – scénario 6	75
Tableau 70. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	76

# Références bibliographiques

---

- Collins GS, A. D. (2012). Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. . *BMJ.* , ;344:e4181.
- Feral-Pierssens AL, M. J.-L. (2022). Health care use by adults with obesity: A French cohort study. . *Obesity (Silver Spring)*, 30(3):733-42.
- Hayes, A. L. ( 2013). UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. . *Diabetologia*, 56, 1925–1933.
- Hippisley-Cox J, C. C. (2009). Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ.*, 338:b880.
- Renehan AG, T. M. (2008;). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. . *Lancet.* , 371(9612):569-78.
- Rowen D, B. J. (2009). Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and Quality of Life Outcomes.*, 7(1):27.
- Schlesinger S, L. W. ( 2015). Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. . *Obes Rev.* , ;16(7):607-19.
- Sullivan PW, S. J. (2011). Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. . *Med Decis Making.* , ;31(6):800-4.
- Wendelboe AM, H. K. (2003). Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med.* , 25(4):290-5.
- Wilson PWF, M. J. (2007). Prediction of Incident Diabetes Mellitus in Middle-aged Adults: The Framingham Offspring Study. . *Archives of Internal Medicine.* , ;167(10):1068-74.
- Wolf PA, D. R. ( 1991). Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* , ;22(3):312-8.

# Abréviations et acronymes

---

<b>ACR</b>	Analyse coût-résultat
<b>AIT</b>	Accident ischémique transitoire
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>AV</b>	Année de vie
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral, Stroke
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>CB</b>	Chirurgie bariatrique
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CS</b>	Comité scientifique
<b>CT</b>	Commission de la transparence
<b>CV</b>	Cardio-vasculaire
<b>DT2</b>	Diabète sucré de type 2, T2D : Type 2 diabetes
<b>DXA</b>	DEXA Analysis Set
<b>ECV</b>	Évènement cardiovasculaire
<b>EI</b>	Évènement indésirable
<b>EMA</b>	Agence européenne du médicament, European medicine agency
<b>ET</b>	Ecart-type ; SD : standard deviation
<b>GERS</b>	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
<b>GLP</b>	Glucagon-Like Peptide
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	High density lipoprotein, Lipoprotéine de haute densité
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle, BMI : Body mass index
<b>ITT</b>	Intention de traiter ; FAS : Full set analysis
<b>MCV</b>	Maladie cardiovasculaire
<b>MTMV</b>	Modification thérapeutique du mode de vie
<b>NA</b>	Non applicable
<b>NASH</b>	Non alcoholic steatohepatitis – Stéatose hépatite non alcoolique
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PLR</b>	Revue pragmatique de la littérature
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)

<b>QVLS</b>	Qualité de vie liée à la santé
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût résultat
<b>R&amp;E</b>	Régime et exercice ; WMP : Weight Management Programme
<b>RSL</b>	Revue systématique de la littérature
<b>S</b>	Semaine
<b>SAS</b>	Safety analysis set
<b>SCA</b>	Syndrome coronarien aigu, ; SCA : Acute coronary syndrome
<b>SOS</b>	Swedish obesity study
<b>TAS</b>	Tension artérielle systolique, SBP : Systolic blood pressure,
<b>TNG</b>	Tolérance normale au glucose
<b>VLCD</b>	Very low-calorie diets (Régime)

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

