

Décision n°2023.0266/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0277 du 21 juillet 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVO NORDISK reçue le 20 avril 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 28 avril 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 mai 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 21 juillet 2022 à la spécialité WEGOVY du laboratoire NOVO NORDISK dans l'indication « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

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

lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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

Fait le 13 juillet 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sémaglutide

**WEGOVY 0,25 - 0,5 - 1 - 1,7 -
2,4 mg**

Solution injectable en stylo prérempli

Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2023

- Obésité
- Adulte

Synthèse**Avis favorable** au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication suivante :

« En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

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

en l'absence d'alternative thérapeutique. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	6
4.	Discussion	10
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5	Recommandations	11

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Sémaglutide (A10BJ06) WEGOVY 0,25 mg FlexTouch, solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,25 mg (CIP : 3400958903458). WEGOVY 0,5 mg FlexTouch, solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg (CIP : 3400958903472). WEGOVY 1 mg FlexTouch, solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg (CIP : 3400958903489). WEGOVY 1,7 mg FlexTouch, solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1,7 mg (CIP : 3400958903496). WEGOVY 2,4 mg FlexTouch, solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg (CIP : 3400958903502).
Laboratoire	NOVO NORDISK
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 21 juillet 2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹ dans l'indication suivante : « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : – Hypertension artérielle traitée, – Dyslipidémie traitée, – Maladie cardiovasculaire établie, – Syndrome d'apnée du sommeil appareillé, en l'absence d'alternative thérapeutique. » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. L'indication concernée par l'autorisation initiale d'accès précoce est plus restreinte que celle de l'AMM. L'indication de l'AMM est la suivante : « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial de : – ≥ 30 kg/m² (obésité), ou – ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. »

¹ Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis_ct.pdf

	En date du 14 décembre 2022, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable² au remboursement dans une indication restreinte à savoir « uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² et âgé ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois) » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge. De plus, la Commission a conditionné le maintien du SMR important à la réévaluation de WEGOVY (sémaglutide) dans un délai maximal de 2 ans, sur la base des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).												
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 07/01/2022 – Spécificités : Plan de Gestion des Risques												
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I Statuts particuliers – Médicament d'exception – ATU de cohorte octroyée le 29 juin 2021 puis accès précoce post-AMM octroyé le 21 juillet 2022.												
Posologie dans l'indication évaluée	Il s'agit d'un traitement administré par voie sous-cutanée, administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, avec une dose d'entretien de 2,4 mg atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour plus de précision, se référer au RCP.												
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1).												
Mécanisme d'action	Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif. Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit.												
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <table> <tr> <th>Pays</th><th>Date de l'AMM</th></tr> <tr> <td>Etats-Unis</td><td>4 juin 2021 (AMM avec un libellé superposable)</td></tr> <tr> <td>Canada</td><td>24 novembre 2021</td></tr> <tr> <td>Royaume-Uni</td><td>24 septembre 2021 (recommandation favorable du NICE le 17/06/2022 pour une prise en charge dans une population restreinte)</td></tr> <tr> <td>Suisse</td><td>15 février 2022</td></tr> <tr> <td>Australie</td><td>01 septembre 2022</td></tr> </table>	Pays	Date de l'AMM	Etats-Unis	4 juin 2021 (AMM avec un libellé superposable)	Canada	24 novembre 2021	Royaume-Uni	24 septembre 2021 (recommandation favorable du NICE le 17/06/2022 pour une prise en charge dans une population restreinte)	Suisse	15 février 2022	Australie	01 septembre 2022
Pays	Date de l'AMM												
Etats-Unis	4 juin 2021 (AMM avec un libellé superposable)												
Canada	24 novembre 2021												
Royaume-Uni	24 septembre 2021 (recommandation favorable du NICE le 17/06/2022 pour une prise en charge dans une population restreinte)												
Suisse	15 février 2022												
Australie	01 septembre 2022												

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19927_WEGOVY_PIC_INS_AvisDef_CT19927.pdf

	Brésil	02 janvier 2023
	Inde	25 avril 2022
	Japon	27 mars 2023
	Taiwan	19 janvier 2023
	Mexique	9 janvier 2023
	Emirats Arabes Unis	3 janvier 2023
	Singapour	22 février 2023
En Europe, on note une absence de demande de prise en charge en Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie.		
Autre(s) indications(s) de l'AMM	Sans objet.	
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 5 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non	

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu le 20 juillet 2022³, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis le précédent avis rendu le 20 juillet 2022⁴, la laboratoire :

- a informé de la publication de quatre études supplémentaires (STEP 5, STEP 8, STEP Teens, STEP 6) :
 - L'étude STEP Teens conduite chez des adolescents âgés de 12 à < 18 ans ainsi que l'étude STEP 6 conduite chez des patients d'Asie de l'Est ne sont pas décrites puisqu'elles ne concernent pas la population ciblée par la demande de renouvellement d'accès précoce.
 - Les études STEP 5 et STEP 8 ont déjà été décrites dans l'avis de la Commission du 14 décembre 2022⁵.
- a fourni des nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance,
- a fourni des nouvelles données d'utilisation et de tolérance issues du PUT RD (données décrites dans la section 3.2 du présent avis couvrant la période du 21/07/2022 au 21/03/2023).

³ Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis_ct.pdf

⁴ Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis_ct.pdf

⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19927_WEGOVY_PIC_INS_AvisDef_CT19927.pdf

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur une période de 8 mois du 21 juillet 2022 au 21 mars 2023 au cours de laquelle 3 008 patients ont été inclus dans l'accès précoce. Le taux de données manquantes au cours de cette période est de 18,7 %. **On note un faible nombre de formulaires d'arrêt remplis par les professionnels de santé et l'absence de données sur le poids à l'arrêt du traitement.**

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée du 21 juillet 2022 au 21 mars 2023, les caractéristiques des 3 008 patients exposés au sémaglutide ont été les suivantes :

- L'âge médian était de 49 ans (18 à 79 ans) et 65,2 % des patients étaient des femmes.
- L'IMC médian était de 44,92 kg/m² (min - max : 37,57 – 90,58). On note que cet accès précoce a été autorisé uniquement pour les patients ayant un IMC $\geq$ 40 kg/m² ; or, pour 4 patients, l'IMC était < 40 kg/m². La demande d'accès a toutefois été validée par le laboratoire après vérification auprès des médecins qui ont confirmé que ces 4 patients avaient un IMC $\geq$ 40 kg/m² au cours de la dernière période précédant la demande d'accès, et qu'en raison de la perte de poids, l'IMC avait diminué.
- Le poids corporel médian était de 127,0 kg (min- max : 77,0 - 320,0) et le tour de taille médian était de 130,0 cm.
- 891 patients (38,1 %) avaient des antécédents familiaux de diabète au premier degré et 1 530 patients (65,6 %) avaient des antécédents familiaux de surpoids ou d'obésité au premier degré.
- 1 057 patients (42,4%) présentaient un trouble du comportement alimentaire. Parmi ces troubles, le plus fréquent était l'hyperphagie chez 533 patients (50,4 %).

Concernant les comorbidités liées au poids lors de la demande de traitement, parmi les 2857 patients analysés :

- 1 630 patients (57,1%) avaient une hypertension artérielle (HTA),
- 860 patients (30,3%) une dyslipidémie et
- 289 patients (10,2%) une maladie cardiovasculaire, principalement une maladie coronarienne chronique (21,1% ; n=60)⁶, une maladie coronarienne aiguë (7,0%)⁷ et un accident vasculaire cérébral (12,3%).
- 1 830 patients (64,4 %) avaient un syndrome d'apnée du sommeil.

Concernant deux critères d'éligibilité (le régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique) :

- 2 977 patients (99,0 %) ont suivi un régime hypocalorique, principalement un équilibre alimentaire. On note que 31 (1,0%) patients n'ont pas suivi de régime hypocalorique alors qu'il s'agit d'un critère d'éligibilité à l'accès précoce. Pour ces patients, le laboratoire a émis une demande complémentaire à laquelle les médecins prescripteurs ont indiqué qu'un régime hypocalorique était effectivement mis en œuvre pour leur patient,
- 2 967 patients (98,6%) ont augmenté leur activité physique, 1 360 (51,2%) d'entre eux ont eu moins de 60 minutes d'activité physique par semaine et 415 (15,6%) d'entre eux ont eu plus de 120 minutes d'activité physique par semaine. 49 patients (2,0 %) avaient une activité physique intense, tandis que 1 562 patients (63,0 %) avaient une activité physique d'intensité légère et 868

⁶ angina, coronary stenosis >50% and/or dilatation and/or stent

⁷ MI with or without ST elevation or unstable angina

patients (35,0 %) une activité physique d'intensité modérée. Seuls 41 patients n'ont pas augmenté leur activité physique alors qu'il s'agit d'un critère d'éligibilité à l'accès précoce. Pour 40 patients, les médecins prescripteurs ont indiqué qu'une augmentation de l'activité physique était envisagée pour leur patient.

L'âge moyen d'apparition de la prise de poids était de 20,6 ans. L'écart de poids moyen au cours des trois derniers mois était de 2,5 kg. 1 517 patients (74,0 %) avaient déjà essayé de perdre du poids plus de trois fois, 249 patients (12,2 %) avaient essayé une fois et 275 patients (13,4 %) avaient essayé deux fois.

A la naissance du patient, 390 et 241 pères de patients étaient respectivement en surpoids (22,2%) ou obèses (13,7%) et 485 et 334 mères de patients étaient respectivement en surpoids (27,4 %) ou obèses (18,8 %).

97 patients (4,1 %) présentaient une obésité monogénique ou syndromique rare.

Concernant les antécédents médicaux des patients, 10 patients (0,3 %) avaient des antécédents de pancréatite, et 1 596 patients (65,4 %) avaient d'autres antécédents médicaux, principalement un diabète de type 2 (21,8%), une dépression (18,8%), une arthrose (15,7%), une chirurgie bariatrique (13,6%), une stéatose hépatique (13,5%), un hypothyroïdisme (12,2%), de l'asthme (10,3%).

Parmi les patients ayant rapporté des antécédents de chirurgie bariatrique (n=202), 43,6% (n=88) patients ont eu une gastrectomie appelée *gastric sleeve surgery*, 32,2% (n=65) ont eu un anneau gastrique (*gastric band*) et 31,2% (n=63) ont eu un *bypass* gastrique.

La pression artérielle diastolique médiane était de 80,0 mmHg (min -max : 38,0 ; 120,0) et la pression artérielle systolique médiane était de 131,0 mmHg (min -max : 89,0 ; 207,0).

267 patients (8,9 %) présentaient une hypertension artérielle de grade 1, 103 patients (3,4 %) une hypertension artérielle de grade 2, 36 patients (1,2 %) une hypertension artérielle de grade 3 et 364 patients (12,1 %) une hypertension artérielle systolique isolée. Le dernier ECG réalisé était normal pour 93,0% des patients et 141 patients (7,0%) présentaient des anomalies sur le dernier ECG réalisé.

La valeur médiane de la créatinine était de 70,0 µmol/L (min-max : 9,0 – 927,0). 672 patients (59,8 %) avaient un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de stade 1, 396 patients (35,3 %) avaient un stade 2, 39 patients (3,5 %) avaient un stade 3A, 11 patients (1,0 %) étaient au stade 3B, 4 patients (0,4 %) étaient au stade 4 et 1 patient (0,1 %) était au stade 5 du DFGe.

La valeur médiane de la CRP était de 5,90 mg/L (min-max : 0,0 – 163,0). Les valeurs moyennes de l'ASAT et de l'ALAT étaient respectivement de 26,9 UI/L et de 33,7 UI/L. La valeur moyenne de la GGT était de 46,9 (46,1) UI/L. 574 patients (45,0 %) avaient des valeurs de LDL comprises entre 1,16 et 1,9 g/L et 772 (61,7 %) patients avaient des valeurs de triglycérides < 1,5 g/L. 922 patients (78,7 %) avaient une HbA1c < 6,5 %, 186 patients (15,9 %) avaient une HbA1c comprise entre 6,5 et 8 %, 32 patients (2,7 %) avaient une HbA1c comprise entre 8 et 9 %.

854 patients (87,8%) avaient une albuminémie normale, 113 patients (11,6%) souffraient de malnutrition et 6 patients (0,6%) de malnutrition sévère.

Au cours de la période concernée, 154 centres hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire français ont demandé à participer à l'AAP post-AMM, 132 (85,7 %) centres ont eu accès à la plateforme AAP post-AMM, et 129 (83,8 %) d'entre eux ont inscrit au moins un patient. Les prescripteurs étaient en majorité des médecins endocrinologues pour 56,4 % d'entre eux et des médecins nutritionnistes (28,0%). 132 centres ont été impliqués majoritairement en ile de France (15,2%) et en Auvergne Rhône Alpes (12,9%).

Conditions d'utilisation du médicament

→ Instauration du traitement

L'instauration du sémaglutide a été envisagée pour les 3 008 patients (100,0%), avec une dose hebdomadaire de :

- 0,25 mg pour 2 546 patients (84,6%) correspondant à la posologie préconisée dans l'AMM,
- 1,7 mg pour 378 patients (12,6%),
- 1 mg pour 56 patients (1,9%), et
- 0,5 mg pour 28 patients (0,9%).

Une seule contre-indication au sémaglutide a été rapportée pour un patient présentant une pancréatite.

Pour rappel la posologie préconisée dans le cadre de l'AMM est la suivante : la dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine. En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes (cf. paragraphe 4.2 du RCP).

→ Arrêt du traitement

Au total, **48 patients (1,6%) ont arrêté le traitement** par WEGOVY (sémaglutide) avec une posologie hebdomadaire à l'arrêt de 0,25 mg pour 15 patients, 0,5 mg pour 11 patients, 1 mg pour 9 patients, 1,7 mg pour 7 patients, et 2,4 mg pour 5 patients.

Les principaux motifs d'arrêt du traitement étaient un **effet indésirable pour 25 patients (52,1%)**, la décision du patient ou de la famille pour 9 patients (18,8%) et le manque d'efficacité pour 3 patients (6,3%).

9 autres patients ont arrêté le traitement pour d'autres motifs : 4 patients ayant une chirurgie bariatrique programmée (44,4%), 2 patients pour décision médicale (22,2%), 1 patient atteint d'une pancréatite, 1 patient ayant une hépatite sévère aiguë et 1 patient connaissant un gain de poids.

Un décès a été rapporté sans lien avec le traitement (accident de la route).

Parmi les patients ayant arrêté le traitement et ayant rempli la fiche d'arrêt de traitement, la durée moyenne d'exposition au traitement a été de 1,68 mois (médiane de 1,18 mois, min-max : [0,03 ; 5,95]).

→ Durée du traitement

La durée médiane du traitement par sémaglutide, avant arrêt, était de 1,2 mois. Cette durée a été calculée sur la base de la date d'arrêt définitif du traitement.

→ Traitements antérieurs

14 patients ont reçu des traitements antérieurs pour la gestion du poids. Le nombre moyen de traitements antérieurs était de 1,1 par patient.

8 patients (57,1 %), 6 patients (42,9 %) et 1 patient (7,1 %) ont reçu respectivement un traitement contre l'obésité, d'autres traitements et des programmes diététiques.

→ Traitements concomitants

Le nombre moyen de traitements concomitants a été de 3,6 par patient. Parmi les 90 patients pour lesquels les données concernant les traitements concomitants ont été complétées, 57 patients (63,3 %) ont reçu des antihypertenseurs, 20 patients (22,2 %) des hypocholestérolémiants et 18 patients (20 %) des antidépresseurs.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie (en raison du faible nombre de fiches d'arrêt remplies et de l'absence de données sur le poids à l'arrêt du traitement) et aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

Profil de tolérance

→ Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée :

- **247 effets indésirables** (EI) ont été rapportés dont **22 EI graves** concernant notamment des troubles gastro-intestinaux hépatobiliaires, et psychiatriques **dont 1 cas de décès et 225 EI non graves**, principalement des troubles gastro-intestinaux, et des troubles généraux et d'affections au site d'administration.
- Le délai d'apparition de ces effets indésirables était compris entre 9 et 49 jours.
- 93 patients ont rapporté au moins un effet indésirable,
- 4 patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave,

Les EI les plus fréquemment déclarés ont été : 115 troubles gastro-intestinaux avec majoritairement des cas de diarrhées (n=27), nausées (n=19) et vomissements (n=16) ainsi que 8 troubles du système nerveux (dont 6 cas non sérieux de céphalées) et 7 troubles hépatobiliaires dont 6 sérieux.

22 cas d'événements indésirables graves ont été déclarés :

- 6 troubles hépatobiliaires (2 douleurs hépatiques, une cholécystite aigue, une lésion hépatique, une cytolyse hépatique, une cholélithiase),
- 6 troubles gastro-intestinaux (2 diarrhées, 2 vomissements, 1 pancréatite et 1 douleur abdominale),
- 3 troubles psychiatriques (anxiété, schizophrénie et troubles psychotiques),
- 1 concernant des infections et infestations (érysipèle),
- 1 concernant des troubles rénaux et urinaires (colique néphrétique),
- 1 concernant des troubles sanguins (neutropénie),
- 1 concernant des investigations (augmentation créatinine),
- 1 concernant des troubles du métabolisme et nutrition (diabète),
- 1 concernant des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire),
- 1 morte subite.

Les autres événements indésirables sont ceux connus des analogues du GLP1.

Un seul cas d'évènement indésirable a eu une issue fatale. Pour rappel, un patient sous sémaglutide inclus dans l'étude clinique STEP 1 est décédé au cours de l'étude en raison d'une mort cardiaque subite.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

→ Données internationales de pharmacovigilance

Le résumé des risques du PGR de WEGOVY (sémaglutide 2,4mg) (version 7.1 du 31 mai 2021) ne présente pas de nouveau risque par rapport à la version 5.1 du 28 octobre 2020.

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

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 01/06/2022 au 30/11/2022. L'analyse globale des données de la période de déclaration présentée dans ce PSUR n'a pas identifié de nouveaux signaux ayant un impact sur la balance bénéfices-risques pour les trois spécialités à base de sémaglutide (OZEMPIC, RYBELSUS et WEGOVY).

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 21 juillet 2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$, sauf pour les patients âgés. Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids chez des personnes avec obésité pour réduire les comorbidités associées.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun comparateur cliniquement pertinent n'est pris en charge par la solidarité nationale.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une efficacité cliniquement pertinente. ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté ;
- et il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication suivante :

« En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m² (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

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

en l'absence d'alternative thérapeutique. »

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

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.