
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce post-AMM [Wegovy®- (semaglutide)]

Rapport n° [1] Période du [21 juillet 2022] au [21 mars 2023]

1- Introduction

Le 21 juillet 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu l'avis favorable de l'accès précoce post-AMM, au laboratoire Novo Nordisk pour Wegovy® (semaglutide), encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), dans l'indication suivante : « *semaglutide est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de classe III ou obésité morbide), en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :*

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

En l'absence d'alternative thérapeutique ».

Semaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain, dont la présence physiologique de récepteurs au niveau central dans des zones impliquées dans la régulation de l'appétit permet de réguler les apports caloriques. La dose d'entretien hebdomadaire de 2,4 mg est atteinte après une escalade de dose, en débutant à 0,25mg, et en augmentant mensuellement aux doses successives suivantes : 0,5 mg, 1 mg et 1,7 mg.

Cette AAP post-AMM permet le recueil d'informations relatives notamment aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation et à la pharmacovigilance de Wegovy®. Elle est destinée à favoriser le bon usage du médicament ainsi que l'information des prescripteurs, des pharmaciens mais aussi des patients.

Le résumé ci-dessous présente les données recueillies dans le cadre du PUT-RD chez des patients inclus dans l'accès précoce post-AMM sur la période du 21 juillet 2022 au 21 mars 2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- 154 centres hospitaliers ont effectué la demande d'AAP post-AMM, 132 (85,7 %) centres avaient accès à la plateforme AAP post-AMM, et 129 (83,8 %) d'entre eux ont rempli une demande de traitement pour au moins un patient.
- 3234 formulaires de demande d'accès au PUT ont été remplis par des médecins, dont 57 (1,8%) demandes ont été rejetées. 3177 (98,2%) patients éligibles ont été inclus, parmi lesquels 154 (4,8%) patients n'ont pas reçu le traitement, car ils n'ont pas eu une validation par le pharmacien. 3023 (93,5%) patients ont reçu Wegovy® (demande d'accès validée par le pharmacien), parmi eux 15 (0,5 %) patients n'ont pas initié le traitement.

Caractéristiques des prescripteurs

Pour la totalité des centres, la région Ile-de-France (15,2 %) était la région la plus représentée, suivie par la région Auvergne-Rhône-Alpes (12,9 %) et de la région de l'Occitanie (10,6 %). Pour la totalité des centres, 167 prescripteurs étaient des endocrinologues (56,4 %) et 83 des nutritionnistes (28,0 %).

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen était de 48,1 ans (ET, écart-type, 13,1) pour tous les patients traités, avec une prédominance féminine (65,2 %). Le poids moyen était de 132,5 (ET 26,3) kg. Le tour de taille maximal était de 195,0 cm. L'IMC moyen était de 47,3 (ET 7,6) kg/m². 304 patients (11,9 %) étaient fumeurs, 619 patients (29,0 %) étaient d'anciens fumeurs et 198 patients (7,9 %) étaient consommateurs d'alcool.

Ces caractéristiques sont sensiblement similaires à celles des patients de la période ATUc, en ce qui concerne l'âge moyen (46,6 (ET, 13,2) ans), la prédominance féminine (65,4 %), avec une légère diminution du poids moyen (136,9 (ET 31,0) kg), du tour de taille moyen (132,9 (ET 17,9) cm) et de l'IMC moyen (48,9 (ET 9,7) kg/m²).

Caractéristiques de la maladie

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. 1057 patients (42,4%) présentaient un trouble du comportement alimentaire. 1630 patients (57,1%) souffraient d'hypertension artérielle (HTA) traitée, 860 patients (30,3%) présentaient une dyslipidémie traitée et 289 patients (10,2%) souffraient d'une maladie cardiovasculaire établie. 1830 patients (64,4%) présentaient un syndrome d'apnée du sommeil appareillé.

Ces caractéristiques sont sensiblement similaires à celles des patients de la période ATUc, en ce qui concerne le nombre de patients ayant des antécédents familiaux de surpoids ou d'obésité au premier degré (68,5 %), la prévalence des troubles du comportement alimentaire (46,0 %), de l'hypertension artérielle traitée (54,2 %) , la dyslipidémie traitée (31,5 %), le syndrome d'apnée du sommeil appareillé (61,2 %), et les maladies cardiovasculaires établies (8,2 %).

Recueil de données

Le tableau ci-dessous présente le taux de complétion des données en fonctions des pages.

Page	Nombre de données manquantes	Nombre de données attendues	Pourcentage de données manquantes (%)
Identification du patient	0	18037	0
Critères d'attribution du traitement	2	29015	0
Caractéristiques Socio-Démographiques	6733	38599	17,4
Traitements Antérieurs pour la gestion du poids	25	132	18,9
Autres antécédents	614	8080	7,6
Historique de la maladie et traitement antérieur	7533	51964	14,5
Paramètres cliniques et biologiques	35230	109933	32
Traitements concomitants	33	2608	1,3
Traitement par Wegovy	11	9902	0
Non-initiation	1	51	1,90
Arrêt définitif	5	144	3,5

Le taux de valeurs manquantes par variable est présenté dans les tables du rapport commenté.

b. Conditions d'utilisation du semaglutide

Durée du traitement

La durée médiane du traitement sous semaglutide était de 1.2 IQR (InterQuartile Range) [0.39-2.56] mois. Cette durée a été calculée sur la base de la date d'arrêt définitif du traitement pour les patients qui ont arrêté le traitement.

Compte tenu du fait que l'information sur la date d'initiation n'était pas disponible pour tous les autres patients exposés, la médiane calculée n'est pas représentative de la durée réelle du traitement pour tous les patients exposés. Par conséquent, la durée du traitement n'a été calculée que pour les patients dont le formulaire d'arrêt de traitement a été rempli.

c. Données d'efficacité

Dans le cadre de ce rapport, en raison du faible nombre de formulaires d'arrêt remplis par les professionnels de la santé et de l'absence de données sur le poids à l'arrêt du traitement, il est extrêmement difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité de l'utilisation du produit.

Lors de la période de l'ATUc, via les fiches de suivi prévues au protocole, les données d'efficacité étaient les suivantes :

	Poids moyen, kg	Tour de taille, cm	Masse grasse, %
Premier suivi	133,3 (SD 28,8)	134,7 (écart-type 21,2)	49,4 (SD3,8)
Second suivi	136,0 kg (SD 29,0)	133,1 (SD 21,31)	48,7 (6,4)
Troisième suivi	132,8 (SD 29,9)	127,3 (SD 14,3)	41,0

d. Données de qualité de vie

Après avis de l'HAS, il n'a pas été collecté de données de qualité de vie.

e. Données nationales de pharmacovigilance

147 cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période considérée totalisant 247 effets indésirables.

Parmi ces effets, on note :

- 22 effets indésirables graves concernant notamment des troubles gastro-intestinaux hépatobiliaires, et psychiatriques.
- 225 effets indésirables non graves, principalement des troubles gastro-intestinaux, et des troubles généraux et d'affections au site d'administration.

Pendant cette période et dans le cadre de l'AAP post-AMM :

- 93 patients ont présenté au moins un effet indésirable.
- 4 patients ont présenté au moins un effet indésirable grave.
- Un cas avec une issue fatale a été rapporté sur la période. Cela concerne donc un patient mais nous ne disposons d'aucune information permettant d'identifier ce patient concerné.

Pendant cette période et dans le cadre de l'AAP post-AMM, on rapporte :

- 142 effets indésirables attendus
- 6 effets indésirables graves attendus
- 83 effets indésirables inattendus :

50.6%	troubles généraux et condition du site d'administration
9.6%	troubles gastrointestinaux
4.8%	troubles du labyrinthe et de l'oreille
4.8%	troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif
4.8%	troubles de la peau et du tissu sous-cutané
3.6%	troubles de l'appareil reproducteur et du sein
3.6%	troubles psychiatriques
2.4%	troubles cardiaques
2.4%	troubles du métabolisme et de la nutrition
2.4%	troubles du système nerveux
2.4%	troubles rénaux et urinaires
2.4%	troubles vasculaires
1.2%	trouble hépatobiliaire
1.2%	1 blessure, empoisonnement et complication procédurale
1.2%	trouble oculaire

→ 16 effets indésirables graves inattendus :

31.3%	troubles hépatobiliaires
18.8%	troubles psychiatriques
6.3%	trouble du système sanguin et lymphatique
6.3%	trouble gastro-intestinaux
6.3%	trouble généraux et état du site d'administration
6.3%	infection et infestation
6.3%	Exploration
6.3%	trouble du métabolisme et de la nutrition
6.3%	trouble rénal et urinaire
6.3%	trouble respiratoire, thoracique et médiastinal

Pendant cette période et dans le cadre de l'AAP post-AMM, parmi les 147 cas de pharmacovigilance, on rapporte :

- 1 cas avec une issue fatale
- 130 cas sans une issue fatale
- 16 cas ne disposant pas de l'information de l'issue

Pendant cette période et dans le cadre de l'AAP post-AMM :

- 12 effets indésirables ont été suivis d'une augmentation de dose du traitement, 50% d'ordre gastro-intestinal. L'augmentation de la dose est due à l'escalade de dose lié au produit et non à une conséquence directe de l'effet indésirable.
- 23 effets indésirables ont été suivis d'une diminution de dose du traitement : troubles gastro-intestinaux à 56,5%.
- 4 effets indésirables ont causé un arrêt temporaire du traitement : troubles gastro-intestinaux à 50%, trouble hépatobiliaire (25%) et 1 trouble musculosquelettique et du tissu conjonctif (25%).
- 83 effets indésirables rapportés pendant la période ont causé un arrêt du traitement, principalement des troubles généraux et condition du site d'administration et des troubles gastro-intestinaux.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié pour le semaglutide, au cours de la période de référence.

Aucun signal validé n'a été signalé au cours de la période de référence pour le semaglutide.

Aucun nouveau risque important ni aucune nouvelle information significative concernant les risques précédemment reconnus pour le semaglutide n'ont été identifiés au cours de la période couverte par le rapport. Ces conclusions sont cohérentes avec celles de la période de l'ATUc

Au cours de la période post-AMM-EA, deux actions ont été entreprises pour des raisons de sécurité concernant le semaglutide, au cours de la période de référence. Ces actions étaient principalement des activités de gestion des risques de routine et impliquaient des mises à jour de l'information sur le produit (IP) aux États-Unis.

En outre, deux mises à jour des informations de sécurité de référence ont été réalisées.

Aucune situation particulière n'a été rapportée

3- Conclusion

La transition vers l'AAP post-AMM a eu lieu le 21 juillet 2022, et la dernière date de recueil des données de l'AAP post-AMM a été pris le 21 mars 2023. Le taux de données manquantes des données collectées pendant cette période est de 18,7 %.

Novo Nordisk a pris les mesures suivantes pour améliorer la saisie des données :

- Un mailing pour rappeler et sensibiliser à l'importance de compléter les données.
- Proposition d'appels de soutien aux centres responsables de la saisie des données.
- La signature des contrats pour l'indemnisation des centres est en cours pour les données collectées en 2022.

La participation importante des centres dans le cadre de cette AAP post-AMM souligne le besoin médical couvert par Wegovy®. En effet, au cours de la période couverte par ce rapport, 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.

Durant la période de 9 mois de l'AAP post-AMM (allant du 21 juillet 2022 au 21 mars 2023), sur 3177 patients éligibles, le Wegovy® a été proposé à 3008 patients (population analysable), avec une dose hebdomadaire de 0,25 mg pour 2546 patients (84,6%), 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 à Wegovy® a été rapportée pour un patient présentant une pancréatite. 48 patients (1,6%) ont arrêté le Wegovy®, 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 principales raisons de l'arrêt 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%).

Lors de précédente période, période de l'ATUc qui avait démarré le 14 mars 2022, les doses hebdomadaires de 0.25mg, 0.5mg, 1mg et de 1.7mg, ont été respectivement proposées à 92.7%, 0.2%, 1.3% et 5.9% patients. 3.3% patients ont arrêté Wegovy® avec une posologie hebdomadaire à l'arrêt de 1 mg pour 29.4% des patients, 0.25 mg pour 26.5% des patients, 2.4 mg pour 20.6% des patients, 0.5 mg pour 17.6% patients, et 1.7 mg pour 5.9% patients. Les principales raisons de l'arrêt étaient un effet indésirable pour 62,9% des patients, la décision du patient ou de la famille pour 22,9% des patients, et le manque d'efficacité pour 11.4% des patients.

Comparativement entre les 2 périodes, la dose de 1.7mg a été beaucoup plus prescrite en Accès Précoce (12.6% contre 5.9%). Un nombre moins important de patient a arrêté le Wegovy® (1.6% contre 3.3%) et la principale raison de l'arrêt (effet indésirable) étaient moins importante (52.1% contre 62.9%).

Pour les données de pharmacovigilance, le nombre total d'effets indésirables et d'effets indésirables graves était respectivement de 147 cas et de 15 cas. Un seul cas a eu une issue fatale. Le nombre total d'effets indésirables attendus et inattendus était respectivement de 148 (59,9 %) et 99 (40,1 %).

Sur la base de l'examen des informations devenues disponibles au cours de cette période de rapport périodique, l'équilibre entre l'efficacité et les bénéfices attendus de Wegovy® reste favorable pour l'indication autorisée dans le cadre de l'AAP post-AMM.