



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

WEGOVY (sémaglutide)


Chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² (obésité) en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), 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

Validé par la CEESP le 15 juillet 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
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	8
1.1.5. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	12
3. Complément B. Tableaux de synthèse	16
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	16
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	34
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	39
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	42
4.1. Synthèse des données cliniques	42
4.1.1. Synthèse des données d'efficacité	42
4.2. Choix structurants	47
4.3. Modélisation	49
4.3.1. Population simulée et sous-populations spécifiques	50
4.3.2. Structure du modèle	52
4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	55
4.3.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	56
4.3.5. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	68
4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)	69
4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)	73
4.6. Validation du modèle	77
4.7. Analyse de l'incertitude (méthode)	79
4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	79
4.7.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle	81
4.8. Résultats	86
4.8.1. Résultats de l'analyse de référence	86
4.8.2. Exploration de l'incertitude	88

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.1.1. Estimation de la population	94
5.1.2. Scénarios comparés	96
5.1.3. Le modèle de l'AIB	97
5.2. Les coûts	100
5.3. Analyses de sensibilité	102
5.3.1. Analyses en scénario	102
5.3.2. Analyse de sensibilité déterministe	103
5.4. Présentation des résultats	106
5.4.1. Présentation des populations	106
5.4.2. Résultats sur les coûts	106
5.4.3. Impact budgétaire	107
5.5. Analyses de l'incertitude	108
5.5.1. Analyses en scénarios	108
5.5.2. Analyse déterministe	110
Table des annexes	112
Table des illustrations et des tableaux	122
Références bibliographiques	126
Abréviations et acronymes	131

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – juillet 2025 – ISBN : 978-2-11-179580-8

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 (sémaqlutide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

WEGOVY (sémaqlutide) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 07/01/2022 en procédure centralisée dans l'indication suivante « 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 :

- ≥ 30 kg/m² (obésité), ou
- ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (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. »

WEGOVY (sémaqlutide) est également indiqué « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec :

- une obésité et ;
- un poids corporel supérieur à 60 kg. »

Cette spécialité a déjà fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour laquelle une première analyse d'efficacité avait été soumise à la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) en 2022 dans une indication 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 :

- ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 30 kg/m² (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 ».

La CEESP n'avait pas été en mesure de conclure sur le niveau d'efficacité du produit lors de cette première évaluation en raison d'une incertitude globale majeure entourant les résultats.

Les négociations avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) n'ayant pas abouti à une inscription au remboursement de cette spécialité, une nouvelle demande d'inscription est demandée dans le traitement des patients adultes ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² (obésité) en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), 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. L'indication demandée au remboursement est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM obtenue le 07/01/2022.

L'industriel estime la population cible à [REDACTED] patients incidents.

Le montant de l'indemnité maximale en accès précoce publiée sur le site du CEPS au 15/04/2025 est de 376 € HT par stylo.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 109 374 €/QALY et 251 663 €/AVG *versus* le bras régime et exercice aux prix de [REDACTED] € TTC par stylo de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, [REDACTED] € TTC par stylo de 1,7 mg et [REDACTED] € TTC par stylo de 2,4 mg retenus dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 598 millions d'euros sur trois ans aux prix de [REDACTED] € TTC par stylo de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, [REDACTED] € TTC par stylo de 1,7 mg et [REDACTED] € TTC par stylo de 2,4 mg retenus dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours :

- non susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication de 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) ;
- susceptibles de donner lieu à de nouvelle indication (stéatohépatite non alcoolique).

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Ligue nationale Contre l'Obésité a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant le besoin de trouver des thérapeutiques traitant les causes de l'obésité et non pas seulement les symptômes, ainsi que la nécessité de moduler le parcours de soins et l'accompagnement des personnes en situation d'obésité en fonction de leurs besoins.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience de WEGOVY (sémaglutide) dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), 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.

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 6 réserves importantes et 7 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur :

- la transposabilité incertaine de la population simulée à la population française. Par ailleurs, aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite permettant de se rendre compte de l'hétérogénéité de l'efficacité de sémaglutide en fonction des caractéristiques des patients ;
- l'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part qui génère une incertitude en raison d'un risque de double comptage ;
- la méthode d'estimation des taux de complications qui est incertaine, en faveur de sémaglutide ;
- la méthode retenue pour l'estimation des scores d'utilité, source d'incertitude en l'absence de mobilisation des données longitudinales et au regard d'un risque de double comptage en lien avec une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications ;
- la méthode d'estimation des désutilités liées aux complications qui manque de robustesse au regard notamment des sources retenues pour leur estimation et de l'hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive ;
- l'absence d'intégration des probabilités de transition et des scores d'utilité à l'inclusion dans l'analyse de sensibilité probabiliste réduisant l'exploration de l'incertitude.

Les réserves sont détaillées dans le Tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse d'efficacité.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Aux prix revendus de ████████ € TTC par stylo de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, ████████ € TTC par stylo de 1,7 mg et ████████ € TTC par stylo de 2,4 mg, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel dans la modélisation, l'analyse de l'efficacité de sémaglutide en association à un régime et exercice aboutit à :

- un surcoût actualisé de 22 043 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 34 210 € pour le bras sémaglutide contre 12 167 € pour le bras régime et exercice ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,202 années de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) et de 0,088 année de vie gagnée (AVG), égal à la différence entre les bénéfices de 7,65 QALY et 8,54 AVG gagnées pour le bras sémaglutide et de 7,45 QALY et 8,46 AVG pour le bras régime et exercice ;
- un RDCR de 109 374 €/QALY et de 251 663 €/AVG *versus* le bras régime et exercice seul.

La méthode d'estimation des scores d'utilité est très incertaine en raison des limites méthodologiques soulevées, notamment concernant les données longitudinales qui n'ont pas été mobilisées à travers un modèle mixte à mesures répétées et un risque de double comptage en lien avec une corrélation entre l'IMC et la survenue des complications qui ne peut être exclu.

D'autres sources d'incertitude dans l'analyse sont relevées, en particulier :

- le risque de surestimation de la mortalité du fait de la modélisation d'une mortalité spécifique à l'IMC d'une part et spécifique aux complications d'autre part. Toutes choses égales par ailleurs, lorsque seule la mortalité liée aux complications est considérée le RDCR s'élève à 165 845 €/QALY (+51,6%) ;
- la méthode d'estimation des taux de complications reposant sur des données externes et hétérogènes.

S'agissant de l'analyse probabiliste, la probabilité de 80% pour sémaglutide d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 144 000 €/QALY. Toutefois, en l'absence de l'intégration des probabilités de transition et des scores d'utilité à l'inclusion dans cette analyse, l'exploration de l'incertitude paramétrique est incomplète et apporte une information limitée.

Toutes choses égales par ailleurs, en tenant compte des paramètres testés, les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres suggèrent que celui ayant le plus d'influence sur le RDCR est le ratio de la perte d'efficacité du traitement par sémaglutide. Lorsqu'il varie entre les bornes de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%), des RDCR de 190 501 €/QALY (+74%) pour la borne basse et 74 064 €/QALY (-32%) pour la borne haute sont estimés.

Par ailleurs, l'ensemble des résultats doit être lu en tenant compte de l'hypothèse de l'industriel selon laquelle une proportion de patients sont traités tout au long de l'horizon temporel, malgré l'absence de données à long terme (> 2 ans) et sont spécifiques des caractéristiques de la population de l'essai pivot STEP-1. Une incertitude demeure sur la tendance de l'effet traitement et la tolérance de sémaglutide ainsi que sur les patients qui seront traités en pratique courante.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, les résultats de l'efficience sont entachés d'une très forte incertitude et sont à lire avec précaution.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de sémaglutide en complément d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, dans la population revendiquée au remboursement, à savoir les patients adultes ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois).

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 4 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur :

- la population cible sous-estimée en lien avec une restriction sur les patients initiant un parcours de soin déjà intégrée dans l'estimation des parts de marché ;
- les analyses de sensibilité en scénario présentées par l'industriel ne permettant pas d'explorer convenablement l'incertitude générée par les choix de modélisation de l'AIB, tels que ceux relatifs aux parts de marché ;

en cohérence avec l'analyse d'efficience :

- l'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part génère de l'incertitude en raison d'un risque de double comptage ;
- la méthode d'estimation des taux de complications qui est incertaine et en faveur de sémaglutide.

Les réserves sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'analyse de référence de l'impact budgétaire se fonde sur une population cible fortement sous-estimée dont l'incertitude n'est pas explorée. **A ce titre, les résultats de cette analyse sont très incertains et doivent être lus avec précaution.**

En tenant compte de la population cible estimée par l'industriel de [REDACTED] patients incidents, aux prix modélisés de [REDACTED] € TTC par stylo de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, [REDACTED] € TTC par stylo de 1,7 mg et [REDACTED] € TTC par stylo de 2,4 mg, et selon les choix structurants et hypothèses retenus dans la modélisation, l'introduction de sémaglutide dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 598 millions d'euros cumulés en 3 ans, soit une augmentation de 48% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients dont [REDACTED] traités par sémaglutide.

En raison de la sous-estimation de la population cible, une analyse de sensibilité en scénario se fondant sur l'estimation de la Commission de transparence (CT) (1 888 000 patients prévalents) a été menée par le service en mobilisant le modèle de l'industriel et amène à une augmentation des dépenses d'environ 2,8 milliards d'euros en considérant des parts de marché en année 1, 2 et 3 pour le sémaglutide respectivement de [REDACTED] % (en cohérence avec l'analyse de référence).

Dans les deux scénarios, le coût d'acquisition de sémaglutide est la composante la plus importante de l'impact budgétaire, et s'élève à [REDACTED] d'euros cumulés en 3 ans pour l'analyse principale et 3,3 milliards d'euros pour l'analyse en scénario.

La CEESP souhaite insister sur le fait que les analyses de sensibilité en scénario présentées par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude globale liée à cette analyse d'impact budgétaire, notamment en lien avec la population cible et les parts de marché.

Les sources d'incertitudes identifiées dans l'analyse d'efficacité impactent également l'analyse d'impact budgétaire, en particulier celles relatives à la méthode d'intégration de la mortalité et la méthode d'estimation des complications, toutes deux en faveur de sémaglutide.

1.1.4. Conclusion de la commission

La Commission rappelle que la demande de remboursement est restreinte par rapport à l'AMM, en conséquence les patients ayant un IMC entre ≥ 30 kg/m² et < 35 kg/m² ou entre ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au poids sont exclus des analyses.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Aux prix revendiqués de [REDACTED] € TTC par stylo de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, [REDACTED] € TTC par stylo de 1,7 mg et [REDACTED] € TTC par stylo de 2,4 mg, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix retenus par l'industriel dans la modélisation, l'analyse de l'efficacité de sémaglutide en association à un régime et exercice aboutit à un RDCR de 109 374 €/QALY et de 251 663 €/AVG versus le bras régime et exercice seul. Ces résultats sont entachés d'une très forte incertitude, notamment liée à un risque de surestimation de l'effet de sémaglutide sur la survie, les complications liées à l'obésité et la qualité de vie des patients. En conséquence, la Commission considère plus pertinent le résultat de l'analyse de sensibilité en scénario où seule la mortalité liée aux complications est mobilisée, le RDCR s'élève alors à 165 845 €/QALY (+51,6%).

Par ailleurs, les résultats doivent être lus en tenant également compte :

- de la population simulée qui correspond aux patients de l'essai STEP-1, c'est-à-dire les patients de l'indication de l'AMM, ce qui n'est pas cohérent avec la population de la demande de remboursement incluant seulement les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² avec ou sans comorbidités. Un doute persiste sur la population qui sera traitée en pratique courante ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de la durée des essais (2 ans).
- Dans l'impact budgétaire, et selon les hypothèses retenues, l'introduction de sémaglutide dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses de l'assurance maladie d'environ 598 millions d'euros cumulés en 3 ans. Les résultats de cette analyse sont très incertains en raison d'une population cible fortement sous-estimée dont l'incertitude n'est pas explorée.
- En conséquence, la Commission considère que l'impact budgétaire à 3 ans s'élève alors à environ 2,8 milliards d'euros (considérant les parts de marché de l'analyse de référence soit en

année 1, 2 et 3 pour le sémaglutide respectivement de [REDACTED] %) correspondant au résultat de l'analyse de sensibilité en scénario menée par le service en mobilisant le modèle de l'industriel et en se fondant sur l'estimation de la population cible de la CT (1 888 000 patients prévalents).

- Il est rappelé que, dans cette pathologie, la part de prise en charge de sémaglutide par l'assurance maladie est de 65% du prix TTC.
- La Commission regrette le manque d'analyse de sensibilité en scénario concernant la population cible et les parts de marché associées à sémaglutide, en particulier dans un contexte d'extension de prescription de sémaglutide à l'ensemble des médecins généralistes. Par ailleurs, cette extension soulève également la problématique de l'impact des coûts en lien avec la formation des prescripteurs et la prise en charge de manière plus globale des patients.
- Enfin, la Commission s'interroge sur la capacité du système de santé à prendre en charge la demande liée à l'introduction de sémaglutide en particulier en soins primaires.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience 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, ce qui permettraient de documenter :
 - l'impact de sémaglutide sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité ;
 - l'impact de sémaglutide sur la mortalité liée à l'obésité ;
- les conséquences de l'arrêt de sémaglutide sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités ;
- l'observance à un traitement par 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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée		+	
La transposabilité de la population simulée à la population française est 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 de l'efficacité de sémaglutide en fonction des caractéristiques des patients.			

Événements intercurrents			
La méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide.	-		
Gestion de la dimension temporelle	-		
Les hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement des deux bras sont incertaines au regard de la durée limitée des essais (<2 ans) et de l'incertitude liée aux choix réalisés.			
Méthodes d'estimation de l'efficacité et des probabilités de transition	-		
L'hypothèse concernant la restriction sur l'IMC dans les algorithmes estimant les complications liées au diabète et aux événements cardiovasculaires est non justifiée et non suffisamment explorée en analyse de sensibilité.			
L'estimation de l'incidence des événements cardiovasculaires (ECV) en prévention secondaire est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêt telles que l'IMC et du recours aux données de l'essai SELECT. L'impact sur les résultats est attendu faible.	-		
L'intégration du risque de développer un cancer dans le modèle soulève plusieurs limites : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de prise en compte de l'âge des patients dans les équations d'estimation de l'incidence des cancers ; - la transposabilité non assurée en l'absence de description des caractéristiques des patients dans les études. L'impact sur les résultats est attendu faible.	-		
L'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part génère de l'incertitude en raison du risque de double comptage. L'impact sur les résultats est susceptible d'être important.		+	
Méthodes d'estimation des taux de complications			
La méthode d'estimation des taux de complications est incertaine, en faveur de sémaglutide et susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR.		+	
Validation			
L'exercice de validation interne aurait dû être mené, notamment en mobilisant les données de l'essai SELECT et les données d'utilité de l'essai STEP-1.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
La méthode retenue pour l'estimation des scores d'utilité est source d'incertitude au regard de l'absence de mobilisation des données longitudinales et d'un risque de double comptage en lien avec une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications.		+	
La méthode d'estimation des désutilités liées aux complications manque de robustesse au regard notamment des sources retenues pour leur estimation et de l'hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive. Aucune exploration de l'incertitude n'a été menée par l'industriel.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'estimation des coûts relatifs au diabète pourrait être surestimée. L'impact sur les résultats est attendu faible.	-		
Résultats et analyse de sensibilité			
L'absence d'intégration des probabilités de transition et des scores d'utilité à l'inclusion dans l'analyse de sensibilité probabiliste réduit l'exploration de l'incertitude.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>Population cible</p> <p>La population cible est sous-estimée en lien avec une restriction sur les patients initiant un parcours de soin déjà intégrée dans l'estimation des parts de marché. L'impact sur les résultats est attendu important.</p>		+	
<p>Événements intercurrents</p> <p>La méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>	-		
<p>Méthodes d'estimation de l'efficacité et des probabilités de transition</p> <p>L'hypothèse concernant la restriction sur l'IMC dans les algorithmes estimant les complications liées au diabète et aux événements cardiovasculaires est non justifiée et non explorée en analyse de sensibilité (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>	-		
<p>L'estimation de l'incidence des événements cardiovasculaires (ECV) en prévention secondaire est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêt telles que l'IMC et du recours aux données de l'essai SELECT. L'impact sur les résultats est attendu faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>	-		
<p>L'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part génère de l'incertitude en raison du risque de double comptage. L'impact sur les résultats est susceptible d'être important (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>		+	
<p>Méthodes d'estimation des complications</p> <p>La méthode d'estimation des taux de complications est incertaine, en faveur de sémaglutide et susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>		+	
<p>Mesure et valorisation des coûts</p> <p>L'estimation des coûts relatifs au diabète pourrait être surestimée. L'impact sur les résultats est attendu faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).</p>	-		
<p>Analyses de sensibilité</p> <p>Les analyses de sensibilité en scénario présentées par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude générée par les choix de modélisation de l'AIB, telles que celles relatives aux parts de marché.</p>		+	

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"> – ≥ 30 kg/m² (obésité), ou – ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m² (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.
Indication demandée au remboursement	Chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m ² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), 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.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	III.
Statut particulier	Sans objet.
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	ATU de cohorte du 14/03/2022 au 28/06/2022 (485 patients traités). Autorisation d'accès précoce du 21/07/2022 au 27/09/2023 (8 568 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"> – ≥ 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.
Indemnité maximale d'ATU	Coût unitaire par stylo : 431,41 € TTC (376 € HT).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	<ul style="list-style-type: none"> – Chiffre d'affaires (HT) : ██████ d'euros en année ██████ d'euros en année ██████ d'euros en année 3. – Population rejointe : ██████ patients en année 1, ██████ patients en année 2, ██████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : ██████ patients incidents.

CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : non remboursé.</p> <p>Espagne : non remboursé.</p> <p>Italie : non remboursé.</p> <p>Royaume-Uni : 85,54 € par unité (0,25 ; 0,5 ; 1 mg), 145,42 € par unité (1,7 mg), 205,30 € par unité (2,4 mg).</p>

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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 WEGOVY est le sémaglutide.</p> <p>Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 qui à des doses supra-physiologiques agit sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le contrôle glycémique ; – la régulation de l'appétit ; – la vidange de l'estomac.
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 a un impact médical, sociétal et économique (1,2).</p> <p>L'obésité peut être diagnostiquée grâce à deux critères : l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le tour de taille.</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%) (3), une apnée obstructive du sommeil (>40%) (4), une arthrose, une incontinence urinaire, une infertilité, une stéatohépatite métabolique (non alcoolique) (37%) (5), des maladies cardiovasculaires (8%) (6), 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 soit 20 000 décès de plus que ceux associés aux cancers (7).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Les recommandations de la HAS concernant prise en charge des patients adultes en situation d'obésité définissent 3 niveaux de prise en charge établis selon la sévérité de la maladie prenant en compte les paramètres suivants : l'IMC, le tour de taille, le niveau de sévérité des pathologies associées, le retentissement fonctionnel, le contexte psychopathologique, l'existence d'un handicap, le comportement alimentaire, le retentissement sur la qualité de vie personnelle ou professionnelle.</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 (éducation diététique, réhabilitation à l'activité physique, etc.) ainsi qu'un accompagnement psychologique en première intention.</p> <p>En cas d'échec de la prise en charge de niveau 1 bien conduite pendant 6 mois, le patient doit être adressé vers le niveau supérieur de prise en charge.</p> <p>L'échec étant défini comme perte à 6 mois 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>

	Les niveaux 2 et 3 concerne la prise en charge médicamenteuse et chirurgicale de l'obésité toujours en association avec une prise en charge globale.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	En échec de prise en charge non médicamenteuse seule bien conduite pendant 6 mois, soit en seconde intention, chez les patients de la population de remboursement, population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité.

Essais cliniques en cours

L'industriel mentionne que dans le cadre du programme STEP, 6 études sont toujours en cours :

- STEP TEENS : 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 ≥ 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 : 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 des 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.
- STEP 10 : Étude évaluant l'efficacité du sémaglutide 2,4mg chez des patients atteints d'obésité et de prédiabète.

De plus, trois études en cours portent sur l'évaluation du sémaglutide : chez des patients en situation d'obésité chez des enfants et adolescents, à une dose plus importante, et avec un objectif de perte de poids plus important. Les résultats de ces études sont attendus en 2025 et 2027.

Enfin, deux études sont en cours pour mesurer l'efficacité du traitement sémaglutide dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique, dont les résultats sont attendus en 2025 et 2029.

Tableau 5. Autres essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma/objectif de l'étude	Initiative	Disponibilité estimée des données (gel de la base de données)
Traitement du surpoids et de l'obésité			
STEP Young	Etude en double aveugle, versus placebo, multicentrique, visant à démontrer l'efficacité et la sécurité du sémaglutide 2,4 mg chez les sujets en situation d'obésité âgés entre 6 à 17 ans.	Laboratoire Novo Nordisk	26 avril 2027
STEP UP	Etude randomisée en double aveugle, versus placebo, multicentrique visant à démontrer l'efficacité et la sécurité du sémaglutide 7,2 mg hebdomadaire chez les sujets en situation d'obésité.	Laboratoire Novo Nordisk	11 avril 2025
POSEY US employer	Etude de phase 4 randomisée, en ouvert, visant à démontrer la supériorité du sémaglutide 2,4 mg hebdomadaire versus d'autres traitements de contrôle du poids, en complément de la gestion du mode de vie, afin d'atteindre une perte de poids de plus de 10 % du poids corporel par rapport à la valeur de départ, chez les adultes atteints d'obésité.	Laboratoire Novo Nordisk	04 juin 2025
Traitement de la stéatohépatite non alcoolique			
NN9500-4656	Confirmer l'effet du NNC0194-0499 30 mg hebdomadaire en association avec sémaglutide 2.4 mg hebdomadaire versus placebo sur la fibrose chez des patients atteints de la NASH et avec une fibrose de stade 2 - 4 (F2-F4).	Laboratoire Novo Nordisk	24 septembre 2025
NN9931-4553	L'étude comporte deux parties, avec des objectifs et des finalités distincts. Partie 1 Démontrer que le traitement par sémaglutide SC à 2,4 mg améliore l'histologie hépatique comparé au placebo chez les patients atteints de NASH et de fibrose de stade 2 ou 3. Partie 2 Démontrer que le traitement par sémaglutide SC à 2,4 mg diminue le risque d'événements cliniques hépatiques comparé au placebo chez les patients atteints de NASH et de fibrose de stade 2 ou 3.	Laboratoire Novo Nordisk	04 octobre 2029

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
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficacité du sémaglutide chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), 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.	L'objectif de l'analyse est restreint par rapport à l'AMM mais est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU.	Les types d'analyse sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : système de santé.	La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 10 ans. Le choix de cet horizon temporel repose notamment sur : <ul style="list-style-type: none"> – l'âge moyen des patients dans les essais STEP-1 et STEP-5, respectivement 46,5 et 47,5 ans ; – le caractère chronique de l'obésité et l'espérance de vie des patients ; – l'incertitude relative à l'extrapolation des données d'efficacité. <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +5,6%) ; 20 ans (RDCR -3,3%) ; 40 ans (RDCR -1,1%).</i>	Le choix d'un horizon temporel à 10 ans est acceptable au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation des données et la période de suivi des essais mobilisés (≤ 2 ans). Compte-tenu de l'histoire naturelle de la maladie et de la chronicité de l'obésité, l'analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel vie entière est pertinente et montre un impact faible sur le RDCR.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -0,6%) ; 4,5% (RDCR +0,6%).</i>	Ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), 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.	La population de l'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. L'absence de sous-population d'analyse n'est pas discutée par l'industriel. Aucun <i>forest plot</i> de l'essai STEP-1 n'a été réalisé, ne permettant pas de se rendre compte d'une potentielle variation de l'effet traitement en fonction des sous-groupes. Il n'est	Aucune

Sous-population d'analyse : aucune.

toutefois pas attendu d'hétérogénéité en termes de coûts ou de prise en charge entre des sous-populations.

Options comparées

L'identification et la sélection des options comparées retenues reposent sur l'avis de la HAS validé en commission de transparence (8), les données cliniques du bras comparateur de l'essai STEP-1 et sur les données en vie réelle du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS).

Intervention évaluée : WEGOVY (sémaglutide) en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids.

Comparateurs : régime hypocalorique et activité physique pour la gestion du poids (bras régime et exercice).

Comparateurs non retenus :

- XENICAL (orlistat) ;
- analogues du GLP-1 : SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépate) ;
- chirurgie bariatrique.

L'exclusion d'orlistat des comparateurs retenus est acceptable au regard de l'attribution d'un SMR insuffisant conduisant à l'absence d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (AMO), et d'une utilisation en France inférieure à 10% d'après les données du GERS présentées par l'industriel.

Concernant l'exclusion des analogues du GLP-1 :

- les données en vie réelle fournies par l'industriel ne permettent pas d'objectiver l'utilisation de liraglutide et tirzépate en comparaison de sémaglutide, puisque les données du GERS mobilisées ne rapportent que les taux d'utilisation du liraglutide et d'orlistat ;
- par ailleurs, les résultats de deux essais cliniques comparant chacun des deux analogues GLP-1 au sémaglutide sont disponibles.

Toutefois, aucun prix n'est disponible pour ces spécialités puisqu'elles ne sont à ce jour pas prises en charge par l'AMO, ce qui rend acceptable leur exclusion de l'analyse.

Enfin, concernant l'exclusion de la chirurgie bariatrique, compte-tenu de son positionnement en dernier recours par rapport au sémaglutide et de l'intégration de cette stratégie en tant qu'évènement intercurrent [cf. section événements intercurrents], celle-ci est acceptable.

En conclusion, le choix de la stratégie comparée est acceptable.

Aucune

Modélisation

Population simulée : la population simulée correspond à la population de l'analyse en intention de traiter (*Intention-to-Treat* ; ITT) des patients inclus dans l'essai STEP-1 (âge moyen : 46,5 ans ; % d'homme : 25,9%, IMC moyen 37,9).

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients simulés aux caractéristiques de :

- la population obèse issue de la cohorte CONSTANCES (Feral-Pierssens et al. 2022 (9)) ;
- la population ayant bénéficié du sémaglutide dans le cadre de l'accès précoce octroyé dans la population suivante : « *patients adultes ayant un 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*

La population simulée inclut des patients ayant un IMC $\geq 30,0$ kg/m² ou $\geq 27,0$ kg/m² avec la présence d'une comorbidité liée au poids parmi l'hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire et diffère ainsi de la population d'analyse.

Néanmoins, 61% de la population simulée correspond à la population de demande de remboursement (population ITT de 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 entre ces deux populations. En effet les caractéristiques des patients et la quantité d'effet observée sur les différents critères de jugement entre les deux populations sont similaires. Ce choix permet également de mobiliser des données avec une meilleure puissance et de conserver la randomisation.

traitée, dyslipidémie, traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé ».

Les caractéristiques des patients sont présentées dans la partie Complément C.

Analyses de sensibilité : population IMC ≥ 35 kg/m² (RDCR -22,1%) ; caractéristiques des patients de la cohorte CONSTANCES (RDCR +4,1%) ; caractéristiques des patients de l'accès précoce (RDCR -47,4%) ; caractéristiques des patients français de STEP-1 (RDCR -11,7%) ; caractéristiques des patients de SELECT (RDCR -48,8%).

L'analyse de la représentativité suggère :

- un âge plus faible dans la population simulée (46,5 ans) que dans la population issue de Feral-Pierssens (54,0) ;
- une proportion d'hommes plus faible dans l'essai STEP-1 (26%) que dans population issue de Feral-Pierssens (49%) et la population de l'accès précoce (34%) ;
- des différences d'IMC, qui s'expliquent notamment par les critères d'inclusion différents entre les trois sources ;
- des différences concernant les complications :
 - la proportion de patients atteints de diabète de type 2 (DT2) est plus faible dans la population simulée par rapport à la population issue de Feral-Pierssens et al. (2022) (9) mais similaire aux patients de l'accès précoce (1,8% vs. respectivement 10,8% et 2,6%), ce qui peut être expliqué par une exclusion des patients DT2 de l'essai STEP-1 ;
 - une proportion de patients dyslipidémiques plus importante dans la population simulée que dans l'étude de Feral-Pierssens et al. (2022) mais similaire aux patients de l'accès précoces (37,0% vs. respectivement 18,6% et 32,1%) ;
 - une proportion de patients atteints d'hypertension artérielle similaire entre la population simulée et la population de l'étude de Feral-Pierssens et al. 2022 mais plus faible que dans la population de l'accès précoce (36,0% vs. respectivement 30,2% et 55,7%) ;
 - une proportion de patients atteints d'asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique plus importante dans la population simulée que dans la population de l'étude de Feral-Pierssens et al. (2022) et similaire à celle de l'accès précoce (11,6% vs respectivement 3,2% et 11,0%).

L'absence d'analyse en sous-groupe ne permet pas de d'étayer l'impact de l'hétérogénéité de l'efficacité de sémaglutide en fonction des caractéristiques 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.

L'analyse de sensibilité mobilisant les caractéristiques de la cohorte CONSTANCES (Feral-Pierssens et al. 2022), permet en partie d'explorer l'incertitude et montre un impact sur le RDCR faible (+4,1%). L'information de cette analyse est toutefois limitée compte-tenu de l'absence de restriction sur l'IMC.

L'analyse de sensibilité mobilisant les données de l'accès français est difficilement interprétable compte-tenu de son indication restreinte, puisqu'elle ne concerne que les patients ayant un IMC ≥ 40 kg/m².

Importante

	<p>Pour conclure, les résultats doivent être lu tenant compte de la population de l'essai de STEP-1 et une incertitude demeure sur la population qui sera traitée par sémaglutide dans la pratique courante. Aussi, la transposabilité de la population simulée à la population française n'est pas vérifiée.</p>	
<p>Modèle : modèle de Markov à 17 états de santé (<i>Core obesity model</i>).</p> <p>Le choix de la structure du modèle repose sur la littérature (modèle publiée) et l'histoire naturelle de la maladie, prenant en compte les complications connues de l'obésité.</p> <p>États du modèle</p> <p>A l'entrée du modèle, les patients sont répartis dans 3 états :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tolérance normale au glucose (NGT) ; - prédiabète (Pre-DT2) ; - diabète de type 2 (D2T). <p>Par la suite, les patients restent soit dans leur état d'origine soit transitent vers un état pouvant cumuler les complications ou le décès.</p> <p>L'ensemble des états en lien avec les complications sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de complication : NGT et Pre-DT2 ; - états avec une complication : post-syndrome coronarien aigu (SCA), post-accident vasculaire cérébral (AVC), ; cancer ; DT2 ; - états avec deux complications : D2T + cancer, DT2 + post-AVC, D2T + post-SCA, post-SCA + post-AVC, post-SCA + cancer et post-AVC + cancer - états avec trois complications : post-AVC + post-SCA + cancer, D2T + post-SCA + cancer, DT2 + post-AVC + cancer et D2T + post-SCA + post-AV - états avec quatre complications : D2T + post-AVC + post-SCA + cancer. 	<p>L'utilisation d'un modèle de Markov est cohérente avec l'histoire de la pathologie.</p> <p>Suite à l'échange technique, l'ensemble des états de santé a été défini avec des critères cliniques.</p> <p>La sélection des états du modèle est justifiée, et repose sur les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il existe une corrélation entre la complication et l'obésité ; - l'incidence de la complication est influencée par le poids ; - la complication présente une incidence importante dans la population générale, (i.e. la complication est suffisamment représentée dans la population d'analyse) ; - 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. 	<p>Aucune</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Complications</p> <p>Les complications liées à l'obésité suivantes sont modélisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apnée du sommeil, définie par un indice d'apnée-hypopnée ≥ 15 ; - prothèse du genou ; - chirurgie bariatrique (uniquement pour les patients remplissant les conditions d'éligibilité). <p>L'ensemble de ces complications sont dépendantes de l'IMC et ont un impact sur la qualité de vie et les coûts.</p>	<p>Complication</p> <p>La sélection des complications liées à l'obésité est cohérente avec l'histoire de la maladie.</p> <p>Evènements indésirables</p> <p>Les EI n'ont pas été rapportés selon une classification par grade III-IV, l'industriel inclut seulement les EI considérés comme grave en retenant les critères énoncés ci-contre.</p> <p>La sélection des EI sur le seuil de 0,2% conduit à intégrer un très faible nombre d'EIG puisqu'au total 10,5% des patients dans le groupe sémaglutide ont expérimenté un EIG contre 7,3% dans le bras placebo.</p>	

Evènements indésirables

- 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 événement médical important ».
- Identification des EI rapportés chez 0,2 % des patients au cours de l'essai.
- Seul les EIG dont le taux était supérieur dans le bras sémaglutide ont été retenus.
- Impact sur la qualité de vie et les coûts.

Analyse de sensibilité : exclusion des EI (RDCR -2,2%).

Durée et arrêts de traitement

- Les patients du bras sémaglutide et du bras « régime et exercice » sont traités tout au long de l'horizon temporel.
- Un taux d'arrêt est modélisé dans le bras de sémaglutide à partir des données en ITT de l'essai STEP-1.
- Aucun arrêt de sémaglutide pour non-réponse et pour EIG n'est considéré.
- Impact sur la qualité de vie et les coûts.

Analyse de sensibilité : durée de traitement par sémaglutide de 2 ans (RDCR -38,0%) ; prise en compte des arrêts de traitement par sémaglutide pour non-réponse (RDCR -21,7%).

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 10 ans.

Cycles : 3 mois la première année puis 1 an au-delà, avec correction de demi-cycle à partir de la 2^e année de simulation.

Hypothèses d'extrapolation

- Une perte de l'effet de sémaglutide progressive et linéaire est appliquée dans le bras au-delà de l'année 3 sur la perte de poids et pour l'ensemble des paramètres biologiques.
- L'effet traitement de sémaglutide sur les événements cardiaques est maintenu tout au long de l'horizon temporel pour les patients de l'essai SELECT.

Au total, 35% des EIG ont été modélisés dans le bras sémaglutide et 4% dans le bras régime et exercice.

Par ailleurs, le choix de ne sélectionner que les EIG ayant un taux supérieur dans le bras sémaglutide n'est pas fondé sur un rationnel clinique.

Ainsi, la méthode de sélection des événements indésirables ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide. Cependant, l'effet attendu sur le RDCR est faible au regard de l'analyse de sensibilité en scénario excluant les EI qui montre une variation de -2,2% du RDCR.

Durée et arrêts de traitement

Le choix de maintenir le traitement par sémaglutide tout au long de l'horizon temporel n'est pas cohérent avec ce qui est observé dans l'essai STEP-1 (arrêt de traitement pour l'ensemble des patients à 68 semaines) et les données disponibles de l'accès précoce qui se limite à un suivi médian de 1,2 mois. Ce choix n'est pas suffisamment justifié et n'est pas cohérent avec la durée de traitement de 2 ans modélisée dans les dossiers soumis au NICE et au CADTH [cf. section validation croisée]. L'analyse de sensibilité modélisant un arrêt de traitement à 2 ans pour l'ensemble des patients montre un impact important sur le RDCR (-38,0%) mais qui est en faveur de sémaglutide.

L'application d'un taux d'arrêt de traitement dans le bras sémaglutide paraît cohérent avec les données observées dans l'essai STEP-1 et celles de l'accès précoce.

L'impact des arrêts de traitement anticipés pour non-réponse au traitement par sémaglutide (perte de poids <5%) sur le RDCR a été exploré à travers une analyse de sensibilité en scénario, montrant que le choix fait en analyse principale n'est pas en faveur du produit (-21,7%).

La durée de simulation et des cycles sont acceptables compte-tenu de l'histoire naturelle de la maladie et des données cliniques disponibles.

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, toutefois limitée au regard des caractéristiques globalement comparables des populations et du design similaire entre les deux essais. L'extrapolation de l'effet traitement au-delà de la durée de l'essai STEP-5 (104 semaines) reste incertaine en l'absence de donnée de plus long terme (notamment en lien avec l'observance), malgré la modélisation d'une perte de l'effet traitement.

Mineure

- Une perte de l'effet du traitement « régime et exercice » est également appliqué au-delà de l'année 3 sur la perte de poids et pour l'ensemble des paramètres biologiques.
- Toute variation du poids s'accompagne simultanément d'une variation du risque de développer une complication cardiovasculaire ou autres complications liées à l'obésité.
- Les scores d'utilité dépendent uniquement des états de santé. Aucune extrapolation d'utilité n'est utilisée.
- Les coûts unitaires sont supposés constants dans le temps.

Intégration de l'effet traitement dans la modélisation

Effet traitement sur :	Source de données		
	Année 1 (cycles 1 à 4)	Année 2 et 3 (cycles 5 et 6)	A partir de l'année 4 (cycle 7 et au-delà)
IMC	STEP-1	STEP-5 (la variation observée entre S68 et S104 est appliquée aux données du cycle 4 pour estimer la valeur au cycle 5)	STEP-5 (la variation observée entre le cycle 5 et 6 est appliquée à chaque cycle à partir du cycle 7)
Paramètres biologiques			
Evènements cardiovasculaires (uniquement pour les patients à haut risque cardiovasculaire)	SELECT (Maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel)		

L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur les évènements cardiovasculaires pour les patients de l'essai SELECT (patients à haut risque cardiovasculaires) est incertaine et n'est pas discutée par l'industriel ni testée en analyse de sensibilité en scénario. Cependant cette incertitude est limitée par la durée de suivi de SELECT de 5 ans et n'est pas susceptible d'avoir un impact important sur les résultats puisqu'elle concerne seulement 3,1% des patients de l'essai STEP-1.

Par ailleurs, la modélisation d'une baisse de l'effet traitement dans le bras « régime et exercice » n'est pas justifiée cliniquement par l'industriel. Ce choix est en faveur du bras sémaglutide et il aurait été apprécié une analyse de sensibilité en scénario pour explorer l'incertitude liée à ce choix.

Ainsi, les hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement des deux bras auraient pu être davantage explorées compte tenu de l'incertitude liée aux choix de l'industriel.

Mineure

Analyses de sensibilité : baisse de 10% du ratio de la perte de poids sous sémaglutide (RDCR +46%) ; maintien de l'effet traitement de sémaglutide au cours du temps (RDCR -20,7%).

Méthodes d'estimation de l'efficacité et des probabilités de transition

Sources de données

- L'IMC et les autres paramètres biologiques sont issus de :
 - l'essai clinique STEP-1 : essai de phase IIIa, randomisé versus placebo, double aveugle conduit dans une population correspondant à l'AMM ;
 - l'essai clinique STEP-5 : essai de phase IIIb, randomisé versus placebo, double aveugle ;
 - l'essai clinique SELECT : essai randomisé versus placebo, double aveugle réalisé chez des patients adultes non diététiques avec un IMC ≥ 27 kg/m² et une maladie cardiovasculaire établie.
- Revue de la littérature (2018) afin d'identifier les équations de risque permettant d'estimer les probabilités d'occurrence des complications liées à l'obésité en fonction de l'IMC et d'autres paramètres biologiques.

Méthode d'estimation de l'effet traitement

Les données de l'essai STEP-1 permettent de renseigner les caractéristiques des patients ainsi que l'efficacité des traitements sur ces caractéristiques à l'initiation.

Les données de l'essai STEP-5 sont mobilisées pour renseigner l'efficacité à partir de l'année 2.

Méthode d'estimation des probabilités de transitions entre les complications

Diabète de type 2 (DT2)

- L'algorithme QDiabetes (Hippisley-Cox 2009) (10) a été retenu : étude prospective utilisant des données collectées de manière systématique auprès de 1 094 cabinets de médecine générale en Angleterre et au Pays de Galles.
- Les caractéristiques de la population ITT de STEP-1 ont été prises en compte quand cela été possible, sinon les valeurs moyennes issues de la cohorte dérivée du QDiabetes-2018 sont mobilisées.

Méthode d'estimation des probabilités de transitions entre les complications

Bien que le recours à des équations de risque soit acceptable en permettant de modéliser l'impact des traitements sur la survenue à long terme des complications liées à l'obésité, ces équations sont associées à plusieurs limites :

- les spécifications des équations des risques actuelles ne permettent pas d'estimer le risque de complications à long terme associées à une perte de poids sous traitement (15) ;
- elles nécessitent le recours à des critères de substitution pour la modélisation des complications. De plus, dans l'essai STEP-1, la réduction du taux de cholestérol et la variation de la pression artérielle systolique étaient des critères exploratoires ;
- les sources dont elles sont issues sont pour la majorité anciennes et estimées sur une population spécifique au Royaume-Unis.

Diabète de type 2 (DT2)

Le facteur de risque prenant en compte l'IMC est restreint sur une valeur comprise entre 20 et 40 kg/m² dans l'algorithme de calcul du risque de développer le diabète. Les patients dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m² 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 hypothèse sur les résultats, même si l'impact sur les résultats est attendu faible.

Événements cardiovasculaires (ECV)

Prévention primaire – patients diabétiques et non diabétiques

Comme pour l'équation du DT2, le facteur de risque prenant en compte l'IMC est restreint sur une valeur comprise entre 20 et 40 kg/m² dans l'algorithme de calcul du risque de développer une maladie cardiovasculaire, sans que cela ne soit discuté par l'industriel.

Prévention secondaire – patients diabétiques et non diabétiques

Le risque de développer un second ECV ne prend pas en compte certains facteurs de risques tels que l'IMC, la tension artérielle systolique, etc.

L'hypothèse selon laquelle l'IMC n'a pas d'impact sur le deuxième ECV est une hypothèse forte et non corroborée par des données cliniques.

Mineure

Mineure

Événements cardiovasculaires (ECV)

Deux types d'ECV sont considérés dans le modèle :

- les syndromes coronariens aigus (SCA), comprenant les infarctus du myocarde (IDM) et les angines de poitrine ;
- les accidents vasculaires cérébraux (AVC), comprenant les accidents ischémiques transitoires (AIT).

Prévention primaire – patients diabétiques et non diabétiques

L'algorithme QRISK3 (Collins 2012) (11) a été retenu : estimé sur une population européenne chez les patients diabétiques et non diabétiques.

Prévention secondaire – patients diabétiques

L'algorithme UKPDS 82 a été retenu : estimé sur une population européenne avec une médiane de 17,6 années de suivi.

Prévention secondaire – patients non diabétiques

L'essai SELECT a été retenu : à partir des résultats obtenus dans cet essai, des équations de risque spécifiques des événements cardiovasculaires ont été développées.

Cancer

- Cancer colorectal (CCR)
 - La méta-analyse de Schlesinger (2015) (12) a été retenue : l'objectif de l'analyse était d'évaluer la corrélation entre la prise de poids corporel et le risque de CCR.
 - Un risque relatif de 1,04 par gain de poids de 5 kg/m² est appliqué.

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

- Cancer du sein postménopause
 - La méta-analyse de Renehan (2008) (13) a été retenue.
 - Un risque relatif de 1,09 par augmentation de 5 kg/m² de l'IMC est appliqué.

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

- Cancer de l'endomètre postménopause
 - La méta-analyse de Renehan (2008) a été retenue (13).

Prévention secondaire – patients non diabétiques

Le recours à l'essai SELECT pour l'estimation des équations de risque spécifiques aux patients à haut risque cardiovasculaire et non diabétiques pose plusieurs limites :

- le suivi de l'essai est de 5 ans seulement et les équations n'ont pas été validées avec des données de vie réelle ;
- l'estimation d'un hazard ratio de 0,99 pour l'âge dans l'équation de risque du syndrome coronarien aigu (SCA) interroge car il n'est pas significatif et qu'il est attendu une augmentation du risque de SCA avec l'âge ;
- l'inclusion de la variable traitement (ayant un impact sur le poids des patients) dans les équations plutôt que la variable IMC n'est pas justifiée.

Toutefois, le recours à une équation de risque alternative publiée dans la littérature a un impact négligeable sur le RDCR (<1%).

Cancer

Le choix de modéliser un impact du traitement sur les cancers est questionnable, notamment au regard du faible niveau de preuve des études, de l'âge des patients dans le modèle et de l'horizon temporel retenu dans le modèle (10 ans). Le risque de développer des cancers dépend uniquement de l'IMC des patients et l'âge n'est pas considéré dans le calcul de l'incidence du cancer. Enfin, les caractéristiques des patients ne sont pas décrites dans les études, ne permettant pas de vérifier la transposabilité des résultats à la population simulée.

Toutefois, l'analyse de sensibilité en scénario excluant les états relatifs aux cancers a un impact négligeable sur le RDCR (+0,1%).

Mortalité

La méthode d'intégration de la mortalité génère une incertitude en raison du risque de double comptage s'expliquant par l'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part.

L'industriel justifie l'intégration d'un surrisque lié à l'IMC afin de tenir compte de l'impact de pathologies associées à l'obésité mais qui n'ont pas pu être modélisées dans le modèle, telles que certains cancers (foie, rein) ou affections cardiovasculaires. Pour autant, l'industriel ne présente pas de données sur la mortalité liée à l'obésité observée en vie réelle, ce qui ne permet pas de vérifier cette justification [cf. section validation]. Par ailleurs, l'étude de Bhaskaran et al. (2018) (14) mesure ce surrisque à partir de la mortalité toute cause, intégrant ainsi également la surmortalité liée aux états de santé déjà pris en compte dans le modèle.

Mineure

Importante

- Un risque relatif de 3,04 par augmentation de 5 kg/m² de l'IMC est appliqué.

incidence du cancer de l'endomètre (post – ménopause)

$$= \text{incidence de référence} * RR^{\frac{(\text{IMC actuel} - \text{IMC de référence})}{\text{hausse de l'IMC fonction du RR}}}$$

Mortalité

- Mortalité de la population générale (données de la base CépiDc) sur laquelle à chaque augmentation de 5 unités d'IMC, un hazard ratio (HR) de 1,21 est appliqué, estimé à partir de l'étude de Bhaskaran et al. (2018) (14).
- Mortalité spécifique aux états de santé, associée aux différentes complications à partir des équations de risque.

Les facteurs de risque inclus dans les algorithmes ci-dessus ainsi que les valeurs prises en compte sont présentés dans le Complément C.

Analyses de sensibilité : équations de risque diabètes Framingham offspring (RDCR +5,11%) ; équations de risque MCV primaire NGT Framingham heart study (RDCR -2,03%) ; équations de risque MCV primaire diabétiques UKPDS82 (RDCR +0,24%) ; équations de risque MCV primaire diabétiques Swedish NDR (RDCR +0,41%) ; équations de risque MCV secondaire NGT Framingham recurring CHD (RDCR +0,11%) ; équations de risque MCV secondaire diabétique Framingham recurring CHD (RDCR +0,09%) ; équations de risque cancer colorectal NIH-AARP (RDCR +0,01%) ; équations de risque cancer endomètre Million Women study (RDCR -1,2%) ; équations de risque cancer sein Ahn et al (RDCR -0,04%) ; exclusion des états de santé relatifs aux cancers (RDCR +0,1%) ; exclusion du surrisque de mortalité lié à l'IMC (RDCR +51,6%).

Par ailleurs la mortalité associée aux différentes complications est insuffisamment décrite par l'industriel.

Ce choix est susceptible d'avoir un impact important sur les résultats, au regard de l'analyse de sensibilité en scénario excluant le surrisque lié à l'IMC qui augmente le RDCR de 51,6%.

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Complications

- Apnée du sommeil : prévalence estimée en fonction de l'IMC à partir de l'étude de *Sleep Heart Health Study* publiée par Young et al. (2002) (16).
- Prothèse totale du genou : des équations de risques sont estimées pour différentes catégories de patients (homme ou femme et âge ≥ ou < 65 ans) en fonction de l'IMC, à partir de l'étude sur les données hospitalières de Wendelboe et al. (2003) (17).
- Chirurgie bariatrique :

Complications

La majorité des sources mobilisées pour renseigner les événements intercurrents ne sont pas suffisamment décrites, et les caractéristiques des patients ne sont quasiment pas détaillées dans ces études, ne permettant pas de vérifier la transposabilité des résultats à la population simulée.

- Concernant l'apnée du sommeil, la méthode de calcul de sa prévalence manque particulièrement de clarté. L'étude de Young et al. (2002) est ancienne et l'intégration de la prévalence de l'apnée du sommeil dans le modèle est limitée par l'absence de prise en compte de certains facteurs de risque, tels que l'âge, le sexe ou la fréquence et l'intensité du ronflement. La proportion d'homme est par ailleurs presque deux fois plus importante dans l'étude de Young et al (2002) que dans l'essai STEP-1

- Le calcul de l'incidence repose sur le nombre d'intervention estimé dans la note de cadrage de la HAS (2021) (18) et le nombre de patients français ayant un IMC ≥ 35 kg/m² et étant en échec des mesures hygiéno-diététiques, estimé dans l'avis de la Commission de transparence.
- Application uniquement à partir du quatrième cycle du modèle (2^e année de l'horizon temporel).

Analyse de sensibilité : exclusion de l'apnée du sommeil (RDCR +9,3%) ; exclusion de la gonarthrose (RDCR <1%) ; taux d'incidence de la chirurgie bariatrique basé sur Oberlin et al. (2020) (RDCR +12%).

Evènements indésirables

Les EI sont estimés à partir de l'essai STEP-1 par bras de traitement et appliqués à chaque cycle.

Arrêts de traitement

Un taux d'arrêt de sémaglutide de 16,6% est appliqué, qui correspond au taux observé dans l'essai STEP-1.

Il est fait l'hypothèse que ces patients rejoignent au bout de 3 ans l'efficacité du bras « régime ».

Analyse de sensibilité : application du taux d'arrêt de traitement observée dans l'accès précoce (24,7% à 2 ans) (RDCR <1%) et d'un taux de 7,7% correspondant aux patients perdus de vue dans l'essai clinique STEP-1 (RDCR +1,8%).

(47% versus 26%), ce qui pourrait entraîner une surestimation de la prévalence de l'apnée du sommeil dans la population simulée, en faveur de sémaglutide. L'analyse de sensibilité en scénario excluant cette complication montre un impact sur le RDCR de +9,3%.

- Concernant 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, elles semblent ne pas être issues de la publication de Wendelboe et al. (2003). Une incertitude persiste sur façon dont ont été formulées ces équations et n'est pas discutée par l'industriel ;
- Concernant l'estimation du taux de chirurgie bariatrique, une sous-estimation de ce paramètre ne peut être exclu au regard :
 - de la population cible définie par l'industriel qui est plus large que la population éligible à cette stratégie thérapeutique ;
 - du choix d'appliquer cette stratégie uniquement à partir de la 2^e année de l'horizon temporel n'est pas justifié par l'industriel.

L'analyse de sensibilité en scénario appliquant une incidence de 3,33% (estimée à partir de l'étude de Oberlin et al. (2020) (19)) montre un impact non négligeable sur le RDCR (+12%).

En conclusion, la modélisation des taux de complications est vraisemblablement entourée d'une incertitude susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR, en faveur du sémaglutide.

Evènements indésirables

La méthode d'estimation des EI est acceptable.

Arrêts de traitement

La méthode d'estimation des arrêts de traitement par sémaglutide est cohérente.

Toutefois, l'hypothèse d'un retour à l'efficacité du bras « régime » au bout de 3 ans n'est pas justifiée par l'industriel, et l'incertitude liée à ce choix n'est pas explorée.

Importante

Validation

Validation interne : NA. L'industriel justifie l'absence de validation interne compte tenu des données mobilisées (équations de risque), ne permettant pas de comparer les données de STEP-1 avec les données issues des simulations du modèle.

Validation interne

Les données de SELECT auraient pu être mobilisées pour l'exercice de la validation interne.

Mineure

Validation externe :

- Comparaison de la survenue de complications liées à l'obésité avec celle issue de l'étude de Lopes et al (2021) (20).
- Comparaison de la prévalence des comorbidités avec celle des études OFEO 2024 et CONSTANCE (Feral-Pierssens et al. 2022 (9))

Validation croisée : comparaison des choix structurants avec l'évaluation du sémaglutide au NICE et au CADTH.

Par ailleurs, au regard de l'absence de mobilisation des données sur la qualité de vie de STEP-1 recueillies aux semaines 8, 16, 20, 36, 52 et 68 dans l'estimation des scores d'utilité [cf. section estimation de l'utilité], ces données auraient pu être mobilisées dans un exercice de validation interne.

Validation externe

Survenue des complications :

- L'étude Lopes et al (2021) a comparé les résultats du modèle aux taux d'événements observés dans l'étude CRPD-HES (*Clinical Practice Research Datalink-Hospital Episode Statistics*). La comparaison des résultats n'est pas présentée par l'industriel, seules les conclusions de l'étude sont décrites.

Prévalence des comorbidités :

- Des différences sont observées entre les profils des patients simulés et les patients des études OFEO 2024 et CONSTANCE :
 - le taux de patients présentant un diabète est plus important dans les études de vie réelle que dans la modélisation, s'expliquant notamment par le fait que le diabète était un critère d'exclusion de l'essai STEP-1 ;
 - les proportions de cancers mesurées dans les études de vie réelle sont supérieures à celles observées dans la modélisation, s'expliquant par la restriction des types de cancer dans le modèle (cancers colorectal, cancers du sein post-ménopause et cancers de l'endomètre postménopause).

Au regard de l'argumentaire de l'industriel relatif à la modélisation d'une surmortalité liée à l'IMC et liée aux complications, il était attendu que l'exercice de validation externe soit également mené sur la mortalité.

Validation croisée

L'exercice de validation est décrit. Des différences sont relevées entre le dossier soumis au NICE et au CADTH et celui soumis à la HAS, en termes :

- d'horizon temporel : un horizon vie entière a été retenu pour le NICE et 40 ans pour le CADTH versus 10 ans dans le présent dossier ;
- de durée de traitement : une durée de 2 ans a été considérée dans le dossier soumis au NICE et au CADTH. L'industriel justifie le choix de ne pas retenir cette durée dans le présent dossier car il ne permet pas de tenir compte de l'ensemble des bénéfices de santé et coûts associés au sémaglutide.

Estimation de l'utilité

Source de données

- Recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai clinique STEP-1 via le questionnaire SF-36.
- Utilisation du mapping de Rowen et al. (2009) (21) pour convertir les scores en EQ-5D-3L (UK).

Méthode d'estimation et d'intégration des scores d'utilité

- Estimation des scores de qualité de vie à l'inclusion à partir des données des questionnaires SF-36 de l'essai STEP-1 mappées vers le questionnaire EQ-5D-3L en mobilisant la fonction de l'étude de Rowen et al. (2009) (21).
- Une régression linéaire multiple est utilisée pour évaluer la corrélation entre l'utilité associée aux scores EQ-5D-3L 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, conduisant à l'estimation d'un niveau d'utilité en fonction de l'IMC du sexe et de l'âge des patients.

Méthode d'estimation des désutilités

- Prise en compte de désutilités spécifiques aux EI dans le bras sémaglutide, dérivées de l'étude de Sullivan et al. (2011) (22).
- Application de désutilités relatives à des états de santé (combinaison de complications) et des événements intercurrents.

Désutilités appliquées dans le modèle

Cause de la désutilité	Désutilité	Source
SCA	- 0,129	Clarke et al. (2002) (23)
AVC	- 0,181	Clarke et al. (2002) (23)
AIT	- 0,033	Sullivan et al. (2011) (22)
Prothèse totale du genou	- 0,023	Sullivan et al. (2011) (22)
Chirurgie bariatrique	- 0,184	Campbell et al. (2010)
Post SCA	- 0,037	Sullivan et al. (2011) (22)

Source de données

L'absence de recours à un questionnaire non spécifique au cours de l'essai STEP-1 a été en partie justifiée par l'industriel par le choix de mobiliser des questionnaires de recueil de la qualité de vie plus adaptés à l'obésité, dont le SF-36. Ce choix reste toutefois regrettable dans le cadre de l'évaluation économique.

Méthode d'estimation et d'intégration des scores d'utilité

L'industriel a utilisé le questionnaire SF-36 puis a procédé à un mapping du SF-36 vers l'EQ-5D-3L selon la matrice des préférences anglaises (Rowen et al. 2009). Le choix du mapping a été motivé par une revue ciblée de la littérature mettant en avant l'absence de mapping du questionnaire SF-36 vers un score EQ-5D (3L ou 5L) selon les préférences françaises. Le recours à l'algorithme de mapping de Rowen et al. (2011) est acceptable. Néanmoins les limites de ce mapping et la prise en compte des pondérations anglaises génèrent de l'incertitude autour de l'estimation des scores d'utilités :

- 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. Ce point a été discuté par l'industriel, en précisant notamment que les patients présentaient un état de santé correct à l'inclusion, réduisant le risque de surestimation, mais ne pouvant l'exclure ;
- en absence de mapping du SF-36 vers la matrice valorisation de l'EQ-3D-3L française, une incertitude sur la transposabilité des pondérations anglaises aux françaises. Ce point a également été discuté par l'industriel, notamment l'impact sur les scores EQ-5D-3L estimé. Une surestimation des scores à l'inclusion est attendue.
- Un différentiel de qualité de vie entre les hommes et les femmes est appliqué, 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. Ce point avait déjà été soulevé dans l'analyse critique de l'avis de la CEESP publié en 2022 et une demande avait été formulée lors de l'échange technique. De plus, l'impact de cette différenciation n'est ni discuté ni testé en analyse de sensibilité mais est susceptible d'avoir un impact non négligeable sur les résultats au regard de la forte proportion de femmes (75%) dans la population simulée.

Une régression linéaire multiple a été conduite pour ajuster les scores d'utilité sur l'IMC, les désutilités liés aux EI et celles liées aux complications. Cette application pose les mêmes limites qui avait été soulevées dans l'avis de la CEESP publié en 2022, à savoir :

Post AVC	- 0,035	Sullivan et al. (2011) (22)
Diabète de type 2	- 0,029	Gough et al. (2009)(24)
Cancer	- 0,073	Gough et al. (2009)(24)
Apnée obstructive du sommeil	- 0,013	Gough et al. (2009)(24)

Analyses de sensibilité : utilité en fonction du temps méthode de Soltoft et al. (RDCR +11,9%) ; utilité en fonction du temps méthode de Luah et al. (RDCR - 6,8%) ; exclusion des événements indésirables (RDCR -2,2%).

- 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) ;
- un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) n'a pas été retenu permettant de tenir compte de la corrélation intra-individuelle au cours des différentes visites, et ce d'autant plus que l'aspect longitudinal des données d'utilité extraites du mapping le permette (collecte des questionnaires SF-36 aux semaines 0, 8, 16, 20, 36, 52 et 68). L'industriel justifie son choix (1) afin d'estimer la relation entre l'EQ-5D indépendamment de l'effet traitement et (2) permettre à la fonction de régression d'être compatible avec toute intervention de perte de poids, et non pas que celles incluses dans l'essai STEP-1. Ces arguments ne sont pas recevables puisque la mobilisation d'un MMMR n'empêchait pas ces deux points ;
- par ailleurs, aucune discussion concernant la plausibilité des scores d'utilité estimés au cours du temps n'a été apportée.

Ainsi, compte-tenu de ces éléments, une incertitude forte concernant l'estimation des scores d'utilité demeure en particulier en lien avec :

- l'absence de mobilisation de l'ensemble des données longitudinales à travers un modèle mixte à mesures répétées ;
- un risque de double comptage en lien avec une potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue des complications ;
- le faible nombre et la pertinence limitée des analyses de sensibilité en scénario menées.

Méthode d'estimation des désutilités

La méthode d'estimation des désutilités manque de robustesse en raison des éléments suivants :

- 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, ou *a minima* discuter une hypothèse selon laquelle certaines complications sont liées selon une approche multiplicative.
- l'industriel fait l'hypothèse que la durée associée aux désutilités est équivalente à la durée du cycle de survenue des événements concernés, soit 3 mois pour les cycles 1 à 4 (la première année) et 1 an ensuite. Cette hypothèse n'est ni justifiée, ni testée en analyse de sensibilité.

Importante

- le choix d’appliquer des désutilités « post événements » n’est pas justifié.
 - Concernant la désutilité modélisée pour la chirurgie bariatrique :
 - le recours à une source différente pour l’estimation de la désutilité associée à la chirurgie bariatrique (Campbell et al 2010.) par rapport à celle associée aux autres complications liées à l’obésité n’est pas justifié, compte-tenu de la disponibilité de cette donnée dans l’étude de Sullivan et al. 2011. De plus l’étude de Campbell et al. approxime la désutilité de la chirurgie bariatrique par celle de la chirurgie laparoscopique pour la réparation de hernies appliquée à la population américaine ;
 - la désutilité modélisée pour la chirurgie bariatrique est largement supérieure à celle modélisée pour les cancers ou les événements cardiovasculaires, ce qui interroge.
- Selon une analyse de sensibilité en scénario menée par le service, fondée sur le modèle de l’industriel, le RDCR varie de +20% lorsque l’ensemble des désutilités est exclu (130 831 €/QALY).
- Ainsi, compte-tenu de ces éléments, une incertitude concernant l’estimation des désutilités demeure, en particulier en lien avec :**
- l’hypothèse selon laquelle les désutilités associées aux comorbidités sont appliquées de manière additive ;
 - la source utilisée pour l’estimation de la désutilité associée à la chirurgie bariatrique ;
 - l’absence d’analyses de sensibilité en scénario menées par l’industriel.

Importante

Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₅ selon l’indice des prix à la consommation de l’INSEE.

Coûts relatifs aux traitements médicamenteux

- Coût de traitement annuel par antihypertenseurs : identification, mesure et valorisation à partir de Medic’AM (25).
- Coût de traitement annuel par antidiabétiques : identification, mesure et valorisation à partir de l’étude de B. Detournay et al. (2017) (26).
- Coût de WEGOVY : mesure à partir du schéma posologique et du prix revendiqué.

De manière générale, il y a un manque de justification dans l’estimation des différents postes de coûts liés à la multiplicité des sources et des méthodes mobilisées.

L’estimation des coûts relatifs au diabète est empreinte d’incertitude et pourrait être surestimée au regard :

- d’un double comptage potentiel lié à la méthode pour l’estimation du coût de traitement annuel par antidiabétique qui prend en compte la consommation de soin à l’hôpital et pas seulement les coûts liés aux traitements par antidiabétique et l’ajout de coûts spécifiques aux complications liées à la pathologie ;
- de l’estimation des complications liées à la pathologie qui manque de justification.

Mineure

Coûts relatifs aux comparateurs (« Régime et exercice ») : choix d'inclure ces coûts dans les coûts de suivi de la pathologie.

Coûts relatifs au suivi de la maladie : identification et mesure à partir des recommandations de prise en charge émises par la HAS, la valorisation a été faite à partir des données d'Améli.

Coûts relatifs aux événements aigus liés à l'obésité :

- prise en charge : identification à partir des codes CIM-10, mesure par les données de l'ATIH et valorisation à partir de l'ENCC ;
- suivi des événements aigus : identification, mesure et valorisation à partir des données de la littérature (étude de Basson et al. 2018 (27)).

Coûts relatifs à la prise en charge des complications chroniques : identification, mesure et valorisation par la littérature.

Coûts relatifs à la prise en charge des EI : identification sur le code CIM-10, mesure à partir des données de l'ATIH et valorisation à partir des données de l'ENCC.

Coûts des transports : valorisation à partir du rapport de la Cour des Comptes.

Coûts de fin de vie :

- pour les patients présentant un événement fatal, l'hypothèse est faite que le coût de fin de vie est intégré dans l'estimation de l'événement ;
- pour les patients ne présentant pas d'événement fatal : aucun coût n'est appliqué en lien avec la fin de vie.

L'ensemble du détail relatif aux coûts est présenté dans la partie Complément C.

Analyses de sensibilité : baisse du prix de sémaglutide de 5% (RDCR -5,6%) ; 10% (RDCR -11,3%) ; 15% (RDCR -16,9%) ; proportions des actes chirurgie bariatrique basées sur la note de cadrage de la HAS (RDCR <1%).

Toutefois, même si ce choix est en faveur de sémaglutide, l'impact sur les résultats est attendu faible au regard de l'analyse de sensibilité déterministe univariée faisant varier le coût annuel des traitements antidiabétiques de $\pm 10\%$ montrant un impact nul sur le RDCR.

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 (2011) ». 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 de visite chez le généraliste semble être attendue.

Enfin, au regard des hypothèses faites par le laboratoire, les coûts liés à la fin de vie pourraient être sous-estimés mais l'impact sur les résultats est attendu faible et en faveur de sémaglutide.

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité en scénario :

- **Choix structurants** : horizon temporel et taux d'actualisation ;
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : caractéristiques de la population simulée, effet traitement, durée de traitement, arrêt de traitement, équations de risque, mortalité, exclusion des différentes complications, exclusion des EI, taux d'incidence de la chirurgie bariatrique ;
- **Scores d'utilité** : méthode d'utilité en fonction du temps ;
- **Coûts** : baisses de prix et proportions des actes de chirurgie bariatrique.

Analyse déterministe sur les paramètres :

- Variables testées : taux d'actualisation, population simulée, effets des traitements, scores d'utilité, coûts.
- Bornes arbitraires (+/- 10%) ou bornes des IC95%.

Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :

- Caractéristiques de la population simulée (âge, IMC, taille, pression artérielle, cholestérol total, cholestérol HDL, HbA1c) : distribution normale.
- Caractéristiques de la population simulée (proportion de patients avec un avec un niveau de ≥ 150 mg/dL, de fumeurs, de femmes, de personnes sous hypolipémiants, de personnes sous traitement antihypertenseur, d'antécédents CV) : distribution beta.
- Caractéristiques de la population simulée (proportion de NGT, DT2, pré DT2, antécédent infarctus, AVC, infarctus et AVC) : distribution dirichlet.
- Effets des traitements (ratio de la perte de poids sous sémaglutide et régime et exercice) : distribution beta.
- Effets des traitements (prise de poids, âge maximum de prise de poids, évolution naturelle de la TAS, du cholestérol total, de l'HDL cholestérol) : distribution gamma.
- Effets des traitements (variation sur la perte de poids sémaglutide, régime et exercice, chirurgie bariatrique, variation des critères biologiques sémaglutide, régime et exercice, chirurgie bariatrique) : distribution normale.
- Scores d'utilité : distribution beta.
- Coûts : distribution gamma.

Le détail des analyses de sensibilité est présenté dans la partie Complément C.

La portée de l'analyse probabiliste est limitée car celle-ci n'intègre pas les probabilités de transition issues des paramètres des équations de risque et les scores d'utilité à l'inclusion du modèle.

Dans les deux cas, l'inclusion de ces paramètres nécessite une matrice de covariance (décomposition de Cholesky) quantifiant la corrélation des coefficients. Cette information n'est pas disponible pour les équations de risque en raison du recours à des données externes pour leur estimation. En revanche, l'absence d'intégration des scores d'utilité à l'inclusion n'est pas justifiée par l'industriel.

L'absence de prise en compte de la variabilité des paramètres liés aux scores d'utilité et aux équations de risque affecte la robustesse de l'analyse de sensibilité probabiliste et entraîne une forte incertitude sur l'estimation de la courbe d'acceptabilité et son utilisation pour apprécier de manière pertinente la probabilité selon laquelle le sémaglutide est coût-efficace selon une certaine disposition à payer.

→ **Compte-tenu de ces éléments, l'analyse probabiliste est limitée.**

Importante

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Sur un horizon temporel de 10 ans, les RDCR de sémaglutide associé à un régime et exercice en comparaison à la seule prise en charge par un régime et exercice sont de 251 663 €/AV et 109 374 €/QALY.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Régime et exercice	12 167	7,45	8,46	251 663	109 374
Sémaglutide	34 210	7,65	8,54		

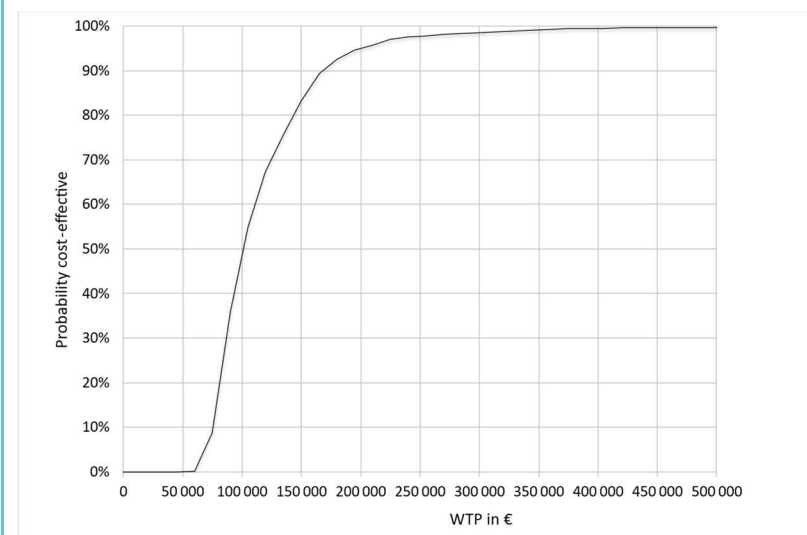
Variation du RDCR en fonction du prix

	RDCR (€/QALY)	
Prix █████ %	103 197	█████ %
Prix █████ %	97 019	█████ %
Prix █████ %	90 842	█████ %

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour sémaglutide d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 144 000 €/QALY.

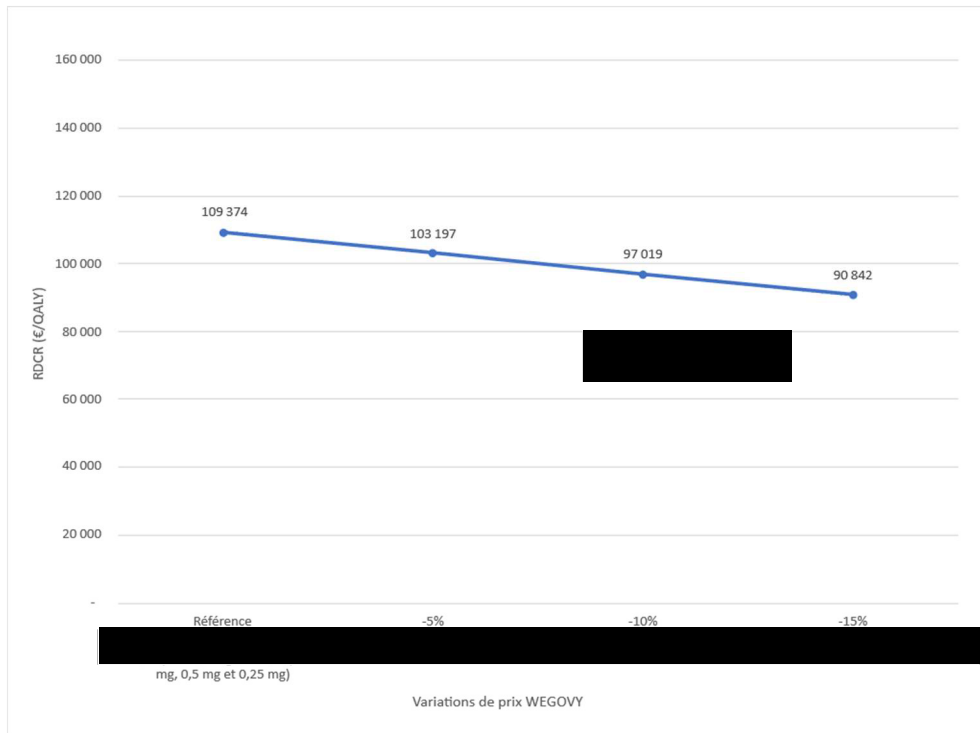
Courbe d'acceptabilité



Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

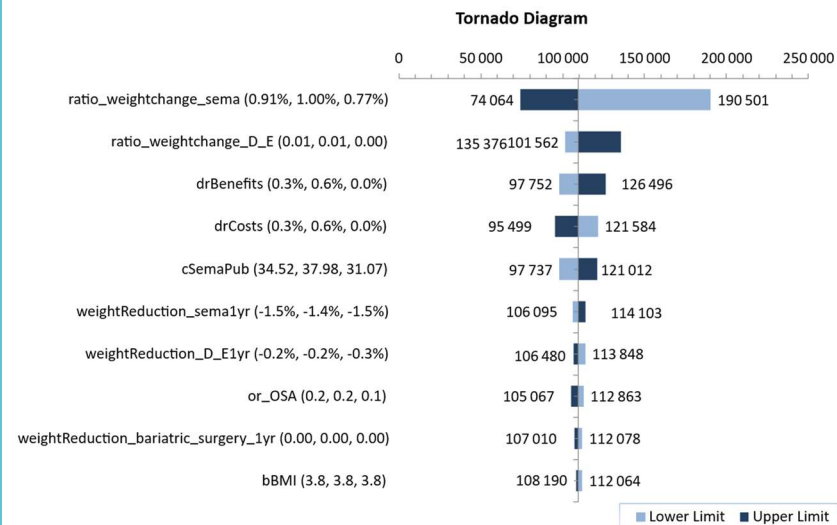
Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- le ratio de la perte de poids sous traitement WEGOVY, associé à un RDCR de 190 501 €/QALY (+74%) pour la borne basse et 74 064 €/QALY (-32%) pour la borne haute ;
- le ratio de la perte de poids sous traitement régime et exercice, associé à un RDCR de 101 562 €/QALY (-7%) pour la borne basse et 135 376 €/QALY (+24%) pour la borne haute ;



– le taux d'actualisation appliqué sur les résultats de santé, associé à un RDCR de 97 752 €/QALY (■%) pour la borne basse et 126 496 €/QALY (■%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornade



Analyses de sensibilité en scénario (variation de ■%)

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Exclusion du surrisque de mortalité liée à l'IMC	165 845	51,6%
Données SELECT uniquement (population SELECT)	55 983	-48,8%
Caractéristiques des patients de l'accès précoce	57 501	-47,4%
Baisse de 10% de l'effet (baisse du Ratio de la perte de poids sous traitement – WEGOVY®)	159 652	46,0%
Durée de traitement de 2 ans	67 856	-38,0%
Population IMC ≥ 35 kg/m ²	85 239	-22,1%
Arrêt de traitement chez les non-répondeurs	85 639	-21,7%
Maintien de l'effet traitement au cours du temps	86 684	-20,7%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction du sémaglutide en complément d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, dans la population revendiquée au remboursement, à savoir les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois).	L'objectif de l'AIB est restreint par rapport à l'indication de l'AMM mais est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans.	Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est conforme aux recommandations méthodologiques, et est justifié compte tenu de l'arrivée sur le marché de traitements alternatifs.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois), 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.	La population de l'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif.	Aucune
Population cible : Sources de données : <ul style="list-style-type: none"> - avis de la CT (octobre 2024) : patients adultes ayant un IMC initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ; - données [REDACTED] ; - données [REDACTED]. 	L'estimation de la population cible est fondée sur la population cible estimée par la Commission de transparence dans son avis publié le 23 octobre 2024. Sur cette estimation, l'industriel applique des restrictions en lien avec les recommandations émises dans l'avis de la CT sur la prescription initiale de sémaglutide réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3. Ce choix amène une sous-estimation de la population cible au regard : <ul style="list-style-type: none"> - de la décision de l'ANSM de faire évoluer les conditions de prescription et de délivrance des analogues GLP-1 indiqués dans la prise en charge de l'obésité depuis le 23 juin 2025. Ces médicaments peuvent être prescrits par tout médecin selon 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
<p>Estimation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avis de la CT : entre 1 050 000 et 2 100 000 patients ; - [REDACTED] ; - [REDACTED] . <p>Le nombre de prescriptions maximales par an a été estimé en multipliant le nombre maximum de prescripteurs impliqués dans la prise en charge des patients concernés par le périmètre de remboursement par le nombre de prescriptions maximales par type de prescripteur ;</p> <p>La population cible du sémaglutide est estimée à maximum [REDACTED] nouveaux patients par an.</p> <table border="1" data-bbox="147 639 853 804"> <thead> <tr> <th>Projection de la population</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population incidente</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Population prévalente</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : variation de la population cible de -10% (IB - 10%) et +10% (IB+10%).</i></p>	Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Population incidente	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Population prévalente	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>les modalités prévues par l'AMM. Il avait été demandé à l'industriel de tenir compte de ce point lors de l'échange technique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - quand bien même, comme l'avance l'industriel, cette décision n'aurait pas d'impact sur la prescription d'analogue GLP-1 : <ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] ; • [REDACTED] spécialité en nutrition n'est fondée sur aucun rationnel clinique ; • l'estimation de la capacité de prescription annuelle est fondée sur des hypothèses non discutées cliniquement et non testées en analyses de sensibilité ; • les parts de marché sont également estimées sur la proportion de patients obèses entreprenant la démarche d'aller voir un médecin et qui rentre dans un parcours de soin dédié. <p>Enfin, le recours aux données du GERS pour l'estimation de la proportion de patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux n'est pas acceptable pour l'estimation de la population cible, mais aurait dû être un argument relatif aux parts de marché de sémaglutide.</p> <p>Ainsi, bien qu'il soit entendable que l'ensemble de la population cible estimée par la CT ne correspondra pas à la population cible des analogues GLP-1, il est attendu une importante sous-estimation de la population cible de la part de l'industriel au regard des hypothèses et choix réalisés. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario est d'autant plus regrettable dans ce contexte.</p> <p>En se fondant sur l'estimation de la CT, la population cible estimée par le laboratoire est de 1 888 026 patients en année 1, 1 895 011 patients en année 2 et 1 902 023 patients en année 3.</p> <p>Une analyse de sensibilité en scénario menée par le service en mobilisant le modèle de l'industriel montre un impact sur l'IB important (2 774 357 042 € soit une augmentation de l'IB de +364%).</p>	<p>Importante</p>
Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3											
Population incidente	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]											
Population prévalente	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																
<p>Scénarios comparés</p> <p>Scénario sans sémaglutide : seule la stratégie « régime et exercice » est disponible ;</p> <p>Scénario avec sémaglutide : le sémaglutide est disponible au côté de la stratégie « régime et exercice ».</p>	<p>La définition des scénarios comparés est cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficience.</p>	<p>Aucune</p>																
Modélisation de l'AIB et hypothèses																		
<p>Structure du modèle</p> <p>La structure du modèle repose sur une approche de multi-cohortes ouvertes avec l'inclusion de l'ensemble des initiations au 1er janvier de chaque année. Une cohorte prévalente de patients à l'année 1, additionnée d'une cohorte incidente chaque année, est suivie tout au long de l'horizon temporel.</p> <p>Le modèle est présenté dans la partie Complément D.</p>	<p>La structure du modèle est décrite par l'industriel. L'approche retenue de multi-cohortes ouvertes est adaptée à l'histoire naturelle de la pathologie, et sa prise en charge.</p>																	
Parts de marché et population rejointe																		
<p>L'estimation des parts de marché repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 ; – le statut de médicament d'exception ; <p>l'encadrement de la prescription et de délivrance des a-GLP1 selon l'avis CT.</p> <p>Distribution des parts de marché dans le scénario « sans sémaglutide »</p> <table border="1" data-bbox="152 1203 887 1423"> <thead> <tr> <th>Part de marché</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Régime et exercice</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>Sémaglutide</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> </tbody> </table>	Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Régime et exercice	100 %	100 %	100 %	Sémaglutide	0 %	0 %	0 %	Total	100 %	100 %	100 %	<p>La part de marché modélisée pour le sémaglutide en année 1 repose sur la proportion de patients obèses entreprenant la démarche d'aller voir un médecin et qui rentre dans un parcours de soin dédié.</p> <p>La dynamique de perte de part de marché du sémaglutide à partir de l'année 2 est acceptable compte-tenu de l'environnement concurrentiel et de l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements.</p> <p>Une modélisation de dynamique de parts de marché alternatives en analyse de sensibilité étaient attendues, mais n'ont pas été réalisées malgré une demande réalisée lors de l'échange technique [cf. section analyses de sensibilité]. Ces analyses auraient été d'autant plus pertinentes au regard des différences observées entre la prise de marché observée dans le cadre de l'accès précoce et les parts de marché modélisées.</p>	<p>Aucune</p>
Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3															
Régime et exercice	100 %	100 %	100 %															
Sémaglutide	0 %	0 %	0 %															
Total	100 %	100 %	100 %															

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve																
Distribution des parts de marché dans le scénario « avec sémaglutide » <table border="1"> <thead> <tr> <th>Part de marché</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Régime et exercice</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Sémaglutide</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : +/- 10 points de pourcentage sur les parts de marché du sémaglutide (IB respectivement +35% et -35%).</i></p>				Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Régime et exercice	■	■	■	Sémaglutide	■	■	■	Total	100 %	100 %	100 %		
Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3																		
Régime et exercice	■	■	■																		
Sémaglutide	■	■	■																		
Total	100 %	100 %	100 %																		
Données cliniques modélisées																					
<p>Les données cliniques mobilisées sont documentées par les données des essais STEP-1, STEP-5 et SELECT.</p> <p>L'ensemble des données cliniques du modèle sont issues du modèle d'efficacité, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infarctus du myocarde (fatal & non fatal) ; - angor de poitrine instable (fatal & non fatal) ; - accident Vasculaire Cérébral (AVC) (fatal & non fatal) ; - accident ischémique transitoire ; - cancer ; - apnée du sommeil ; - gonarthrose (fatale & non fatale) ; - chirurgie bariatrique (fatales & non fatale). 				<p>L'estimation des données cliniques fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, notamment les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la méthode de sélection des effets indésirables qui ne permet pas de refléter le profil de tolérance de sémaglutide ; - l'hypothèse concernant la restriction sur l'IMC dans les algorithmes estimant les complications liées au diabète et aux événements cardiovasculaires qui est non justifiée et non explorée ; - l'estimation de l'incidence des ECV en prévention secondaire qui est source d'incertitude du fait de la non-intégration de certaines variables d'intérêt telles que l'IMC et du recours aux données de l'essai SELECT. - la méthode d'intégration de la mortalité qui n'est pas acceptable en raison du risque de double comptage s'expliquant par l'intégration d'une mortalité liée à l'IMC d'une part et liée aux complications d'autre part ; - la méthode d'estimation des complications qui est incertaine, en faveur de sémaglutide. 		<p>Mineure</p> <p>Mineure</p> <p>Mineure</p> <p>Importante</p> <p>Importante</p>															
Coûts pris en compte																					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux du modèle d'efficacité mais sont adaptés à la perspective assurance maladie, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les coûts d'acquisition des traitements ; – les coûts de suivi ; – les coûts des complications liées à l'obésité ; – les coûts liés aux EI ; – les coûts de transport (s'appliquant aux coûts de complications, et des événements indésirables). 	<p>L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, notamment concernant l'estimation des coûts relatifs au diabète qui est empreinte d'incertitude et pourrait être surestimée au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – d'un double comptage potentiel lié à la méthode pour l'estimation du coût de traitement annuel par antidiabétique qui prend en compte la consommation de soin à l'hôpital et pas seulement les coûts liés aux traitements par antidiabétique et l'ajout de coûts spécifiques aux complications liées à la pathologie ; – de l'estimation des complications liées à la pathologie qui manque de justification. 	<p>Mineure</p>
<p>Analyses de sensibilité</p>		
<p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les différents postes de coût liés au coût de traitement par sémaglutide (acquisition, mise en place, etc.), la population, les coûts de suivi et des complications, les données d'efficacité des complications. <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> – Horizon temporel à 5 ans. – Prix d'acquisition du sémaglutide (prix PPTTC) : ██████████ – Taille de la population cible : +/- 10%. – Répartition des parts de marché : +/- 10%. – Exclusion des coûts liés aux EI. 	<p>Les analyses de sensibilité en scénario sont limitées malgré des demandes lors de l'échange technique, ne permettant pas une exploration des choix faits par l'industriel, notamment sur la population cible et les parts de marché, surtout dans un contexte d'extension de prescription de sémaglutide à l'ensemble des médecins généralistes.</p>	<p>Importante</p>

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	Analyse de l'incertitude
--	--------------------------

Population rejointe

Dans le scénario avec sémaglutide, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de 364 917 par sémaglutide en plus de la stratégie régime et exercice, et une majorité de patients recevant seulement la stratégie « régime et exercice », à savoir 900 651 patients.

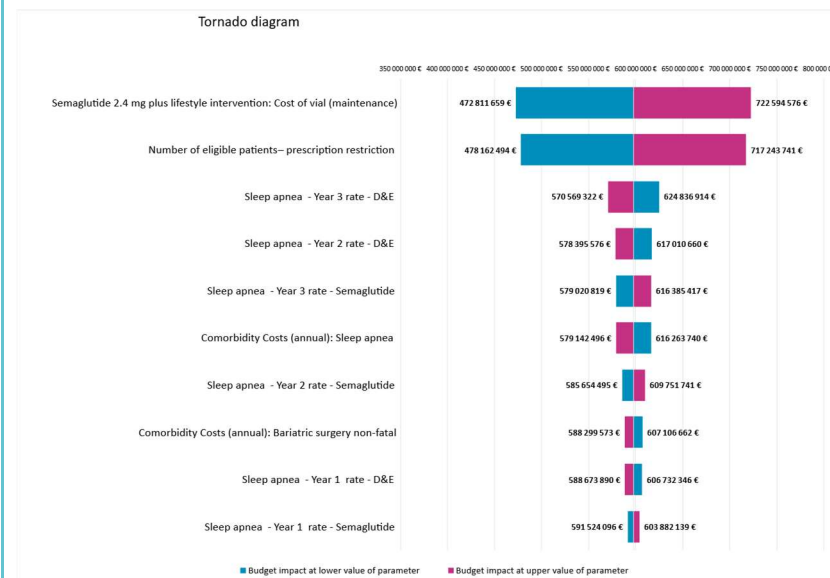
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		██████	██████	██████	██████
Scénario SANS sémaglutide					
Population rejointe	Régime et exercice	██████	██████	██████	██████
Scénario AVEC sémaglutide					
Population rejointe	Sémaglutide	██████	██████	██████	██████
	Régime et exercice	██████	██████	██████	██████

Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de sémaglutide, entraîne une augmentation des dépenses de 598 M€. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de sémaglutide entraîne une hausse des dépenses de 123 M€ en année 1, de 195 M€ en année 2, de 279 M€ en année 3.

Analyse de sensibilité déterministe

Diagramme de tornade



Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètres	Valeur en scénario	Variation de l'IB
Horizon temporel de 5 ans	Horizon temporel de 5 ans	+122%
Répartition des parts de marché et de la population cible	Année 1 : █████ Année 2 : █████ Année 3 : █████	-35%

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario sans sémaglutide				
Bras Régime et exercice				
Coûts de l'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts de suivi	8 168 391 €	16 336 722 €	24 487 716 €	48 992 829 €
Coûts liés aux EI	481 111 €	962 218 €	1 442 304 €	2 885 633 €
Coûts des complications liées à l'obésité	152 572 931 €	421 054 979 €	629 609 423 €	1 203 237 332 €
TOTAL	161 222 433 €	438 353 919 €	655 539 444 €	1 255 115 795 €
Scénario avec sémaglutide				
Bras Régime et exercice				
Coûts de l'acquisition des traitements	- €	- €	- €	- €
Coûts de suivi	5 717 874 €	11 517 389 €	17 631 418 €	34 866 681 €
Coûts liés aux EI	336 778 €	622 459 €	925 986 €	1 885 222 €
Coûts des complications liées à l'obésité	106 801 051 €	296 843 768 €	453 325 525 €	856 970 345 €
TOTAL	112 855 703 €	308 983 616 €	471 882 929 €	893 722 248 €
Bras Sémaglutide				
Coûts de l'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	3 391 780 €	6 107 448 €	8 384 649 €	17 883 877 €

	Année 1 : █████	+35%
	Année 2 : █████	
	Année 3 : █████	
Population cible	Variation de -10%	-10%
	Variation de +10%	+10%

Variation du prix d'acquisition de sémaglutide

Variation de l'impact budgétaire	
Diminution de █████%	█████%
Diminution de █████%	█████%
Diminution de █████%	█████%

Coûts des complications liées à l'obésité	31 471 670 €	66 233 126 €	104 129 844 €	201 834 640 €
TOTAL	171 316 716 €	324 758 391 €	463 021 558 €	959 096 664 €
TOTAL scénario	284 172 418 €	633 742 007 €	934 904 487 €	1 852 818 912 €
Impact budgétaire				
Total	122 949 986 €	195 388 088 €	279 365 044 €	597 703 118 €

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

4.1. Synthèse des données cliniques

4.1.1. Synthèse des données d'efficacité

4.1.1.1. Etude STEP – 1

Tableau 6 : Présentation de l'étude STEP – 1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Référence	STEP 1 (28)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03548935
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sémaglutide 2,4mg (administrée en injection SC, une fois par semaine), en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique accrue par rapport au placebo en termes de perte pondérale, amélioration de profil cardiovasculaire et de la qualité de vie des patients dans le traitement du surpoids ou de l'obésité.
Type de l'étude	Etude de phase IIIa de supériorité, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo, non stratifiée.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Adultes (≥ 18 ans) ; – IMC $\geq 30,0$ kg/m² ou $\geq 27,0$ kg/m² avec la présence d'au moins une des comorbidités liées au poids suivantes (traitées ou non) : hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire ; – Antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6,5 %) déterminée par le laboratoire de référence lors de la phase de sélection – Une variation du poids corporel auto-déclaré > 5 kg (11 lbs) dans les 90 jours précédant la phase de sélection indépendamment du dossier médical
Schéma de l'étude	<p>Il s'agit d'une étude comparative, comprenant un bras de traitement par WEGOVY® de 68 semaines et un bras comparatif placebo, suivies de 7 semaines sans traitement. La phase d'extension sans traitement se poursuit jusqu'à 120 semaines (STEP-5).</p> <p>Figure 1 : Schéma de l'étude STEP 1</p>
Co-critères de jugement principal	<p>Efficacité du sémaglutide 2,4mg sur la perte de poids évaluée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation du poids corporel (%) entre la semaine (S) 0 et S68 ; – Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 5 % entre S0 et S68. <p>Analyse dans la population FAS.</p>

Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour les critères primaires et secondaires hiérarchisés – STEP 1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	SEMA 2,4 (N = 1 306)	PBO (N = 655)	Conclusion
1. Variation du poids corporel (%) entre S0 et S68			
Variation à S68, %	-14,85 %	-2,41 %	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, % [IC95%]	-12,44 % [-13,37 ; -11,51]		
P	< 0,0001		
2. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 5 % entre S0 et S68			
Taux de répondeurs, %	86,4 %	31,5 %	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, OR [IC95%]	11,22 [8,88 ; 14,19]		
P	< 0,0001		
3. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 10 % entre S0 et S68			
Taux de répondeurs, %	69,1 %	12,0 %	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, OR [IC95%]	14,68 [11,08 ; 19,44]		
P	< 0,0001		
4. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 15 % entre S0 et S68			
Taux de répondeurs, %	50,5 %	4,9 %	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, OR [IC95%]	19,26 [12,89 ; 28,76]		
P	< 0,0001		
5. Variation du tour de taille entre S0 et S68			
Variation à S68, cm	-13,54	-4,13	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, cm [IC95%]	-9,42 [-10,30 ; -8,53]		
P	< 0,0001		
6. Variation de la PAS entre S0 et S68			
Variation à S68, mmHg	-6,16	-1,06	Supériorité confirmée
Différence versus placebo, mmHg [IC95%]	-5,10 [-6,34 ; -3,87]		
P	< 0,0001		
7. Variation du score SF-36 PF entre S0 et S68			
Différence statistiquement significative –détaillée dans la section qualité de vie			Supériorité confirmée
8. Variation du score IWQOL-Lite-CT entre S0 et S68			
Différence statistiquement significative – détaillée dans la section qualité de vie			Supériorité confirmée

Figure 2 : Répartition des patients – STEP 1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

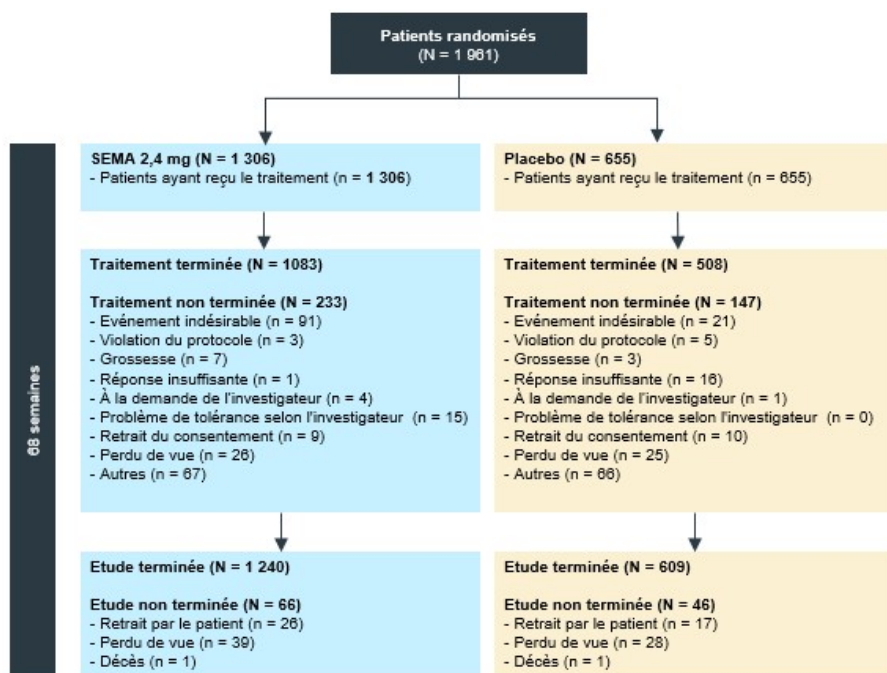


Tableau 8 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude STEP 1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

		SEMA 2,4 (N = 1 306)	PBO (N = 655)
Sexe, n (%)	Femme	955 (73,1 %)	498 (76,0 %)
	Homme	351 (26,9 %)	157 (24,0 %)
Âge (années)	Moyenne (ET)	46 (± 13)	47 (± 12)
Âge, n (%)	< 65 ans	1 198 (91,7 %)	607 (92,7 %)
	≥ 65 ans	108 (8,2 %)	48 (7,3 %)
Origine ethnique, n (%)	Caucasienne	973 (74,5 %)	499 (76,2 %)
	Noire ou Afro-américaine	72 (5,5 %)	39 (6,0 %)
	Asiatique	181 (13,9 %)	80 (12,2 %)
	Autres	80 (6,1 %)	37 (5,6 %)
Poids (kg)	Moyenne (ET)	105,4 (± 22,1)	105,2 (± 21,5)
IMC – kg/m ²	Moyenne (ET)	37,8 (± 6,7)	38,0 (± 6,5)
IMC – kg/m ² , n (%)	< 30	81 (6,2 %)	36 (5,5 %)
	≥ 30 et < 35	436 (33,4 %)	207 (31,6 %)
	≥ 35 et < 40	406 (31,1 %)	208 (31,8 %)
	≥ 40	383 (29,3 %)	204 (31,1 %)
Tour de taille (cm)	Moyenne (ET)	114,6 (± 14,8)	114,8 (± 14,4)

4.1.1.2. Etude STEP – 5

Tableau 9 : Présentation de l'étude STEP – 5

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Référence	STEP 5 (29)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03693430
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'un traitement d'une durée de 2 ans avec le sémaglutide 2,4mg (administrée en injection SC, hebdomadaire), en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique accrue par rapport au placebo dans le traitement du surpoids ou de l'obésité.
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, international, randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, comparative versus placebo, non stratifiée.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Adultes (≥ 18 ans) ; – IMC $\geq 30,0$ kg/m² ou $\geq 27,0$ kg/m² avec la présence d'au moins une des comorbidités liées au poids suivantes (traitées ou non) : hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire ; – Antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6,5 %) déterminée par le laboratoire de référence lors de la phase de sélection – Une variation du poids corporel auto-déclaré > 5 kg (11 lbs) dans les 90 jours précédant la phase de sélection indépendamment du dossier médical
Schéma de l'étude	<p>Il s'agit d'une étude comparative, comprenant un bras de traitement par sémaglutide 2,4mg de 104 semaines (2ans) et un bras comparatif placebo, suivies de 7 semaines sans traitement.</p> <p>Figure 3 : Schéma de l'étude STEP 5</p> <p>Le schéma illustre le calendrier de l'étude. L'axe des semaines va de -1 à 111. À la semaine -1, il y a une phase de sélection. À la semaine 0, la randomisation 1:1 a lieu. Le bras sémaglutide 2,4mg passe par une phase d'escalade des doses (0,25, 0,5, 1,0, 1,7 mg) jusqu'à la semaine 16, puis à une phase de dose d'entretien (2,4 mg) jusqu'à la semaine 104. Le bras placebo passe directement à la phase de dose d'entretien à la semaine 0. Les deux bras sont suivis jusqu'à la semaine 111. Une période de suivi (MTMV) est indiquée en bleu entre la semaine 0 et 104.</p>
Critère de jugement principal	<p>Efficacité du sémaglutide 2,4mg sur la perte de poids évaluée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation du poids corporel (%) entre la semaine (S) 0 et S104 ; – Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 5 % entre S0 et S104. <p>Analyse dans la population FAS</p>

Tableau 10 : Résultats d'efficacité pour les critères primaires et secondaires hiérarchisés – STEP 5

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	SEMA 2,4 (N = 152)	PBO (N = 152)	Conclusion
1. Variation du poids corporel (%) entre S0 et S104			
Variation à S104, %	-15,18 %	-2,62 %	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, % [IC95%]	-12,55 % [-15,33 ; -9,77]		
P	< 0,0001		
2. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 5 % entre S0 et S104			
Taux de répondeurs, %	77,1 %	34,4 %	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, OR [IC95%]	4,99 [2,95 ; 8,42]		
P	< 0,0001		
3. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 10 % entre S0 et S104			
Taux de répondeurs, %	61,6 %	13,3 %	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, OR [IC95%]	7,23 [3,95 ; 13,23]		
P	< 0,0001		
4. Proportion de patients avec une réduction du poids corporel ≥ 15 % entre S0 et S104			
Taux de répondeurs, %	52,1 %	7 %	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, OR [IC95%]	9,40 [4,41 ; 20,04]		
P	< 0,0001		
5. Variation du tour de taille entre S0 et S104			
Variation à S104, cm	-14,36	-5,19	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, cm [IC95%]	-9,17 [-12,17 ; -6,17]		
P	< 0,0001		
6. Variation de la PAS entre S0 et S104			
Variation à S104, mmHg	-5,74	-1,59	Supériorité confirmée
Différence vs placebo, mmHg [IC95%]	-4,15 [-7,32 ; -0,98]		
P	< 0,0001		

4.1.1.3. Etude SELECT

Objectif et schéma de l'étude

L'étude SELECT est une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, tous deux en association au traitement standard, sur la réduction du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires sur le critère 3P-MACE incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal, chez des patients adultes avec des antécédents de maladies cardiovasculaires établis (infarctus du myocarde, AVC ischémique ou hémorragique ou une maladie artérielle périphérique caractérisée par une claudication avec indice tibio-huméral <0,85

(au repos), une revascularisation artérielle périphérique ou une amputation des suites d'une maladie coronarienne).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite 3P-MACE confirmé par un comité d'adjudication défini par la durée séparant la randomisation (visite 2) de la survenue du premier des trois événements suivants :

- Décès de cause cardiovasculaire ;
- Infarctus du myocarde non fatal ;
- AVC non fatal.

Tableau 11 : Résultats sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE – étude SELECT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Groupe sémaglutide (N = 8 803)			Groupe placebo (N = 8 801)		
	n (%)	Evénements n (%)	Taux d'évènements pour 100 patients-années	n (%)	Evénements n (%)	Taux d'évènements pour 100 patients-années
Patients avec au moins un événement de MACE	569 (6,5)	569 (100)	2,0	701 (8,0)	701 (100)	2,5
Décès de cause cardiovasculaire comme 1er événement	191 (2,2)	191 (33,6)	0,7	221 (2,5)	221 (31,5)	0,8
Infarctus du myocarde comme 1er événement	230 (2,6)	230 (40,4)	0,8	321 (3,6)	321 (45,8)	1,1
AVC non fatal comme 1er événement	148 (1,7)	148 (26,0)	0,5	159 (1,8)	159 (22,7)	0,6
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)	0,80 (0,72, 0,90)					
p	p<0,0001					

4.2. Choix structurants

Horizon temporel

Tableau 12 : Nombre d'années de vie perdues selon le niveau d'IMC (30,31)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

IMC (kg/m2)	30 – 39,9 (31)	40 – 44,9	45 – 49,9	50 – 59,9
Année(s) de vie perdue(s)	3,5	6,5 (IC95% : 5,7 – 7,3)	8,9 (IC95% : 7,4 – 10,4)	13,7 (IC95% : 10,5 – 16,9)

Interventions comparées

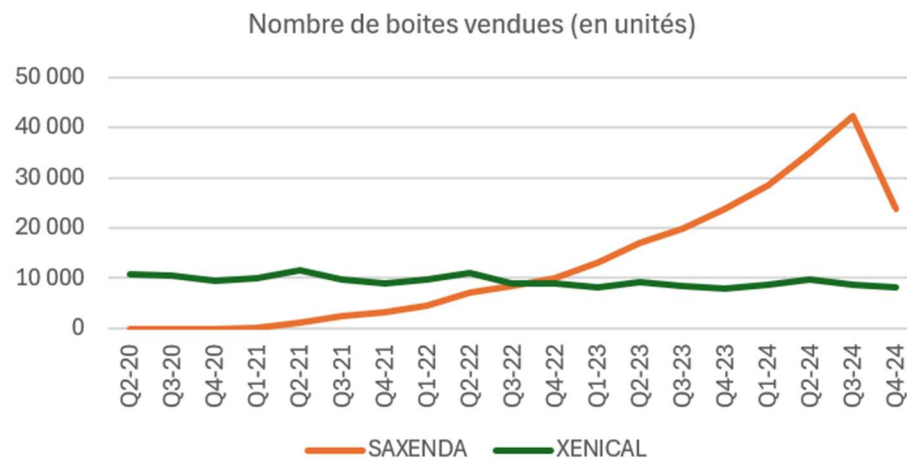
Tableau 13 : Identification des comparateurs

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Options thérapeutiques	SAXENDA®	XENICAL®	MOUNJARO®	Chirurgie bariatrique	Régime et exercice
Disponibilité des données	STEP-8	Non identifié	SURMOUNT-1	<i>Swedish obesity study</i> (32)	STEP-1
AMM dans l'indication	Oui	Oui	Oui	Oui	-
Recommandation de prise en charge	Absence de recommandation (33)	Non recommandé	Oui (34)	Recommandé (33)	Recommandé (33)
Utilisation en pratique courante	Mineur	Mineur	NR	Oui (sous-population)	Oui
Source	GERS	GERS		S.Halimi 2019 (35)	Guidelines HAS de prise en charge de l'obésité (36)
Remboursement	Non	Non	Non	Oui	-
Inclus en AR	Non	Non	Non	Non	Oui

Figure 4 : Etude du GERS - taux d'utilisation des spécialités SAXENDA® et XENICAL®

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Synthèse des choix structurants

Tableau 14 : Synthèse des choix structurants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Choix structurants	Description	AS	Modification par rapport à la première évaluation
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité et analyse coût-efficacité	-	Non
Perspective	Système de santé	-	Non
Horizon temporel	10 ans	5 ans 20 ans	Oui
Actualisation	2,5 % par an sur l'ensemble de l'horizon temporel - Taux identique sur les coûts et les résultats de santé	-	Non
Population d'analyse	Patients adultes ayant un IMC initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), 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	-	Analyse dans la population pour laquelle le remboursement a été octroyé
Comparateurs	Régime et exercice	-	Non

4.3. Modélisation

Intégration des données SELECT dans le modèle

Tableau 15 : Synthèse de l'intégration des données de SELECT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Type de variable	Source	Intégration dans le modèle	Justification	Analyse de sensibilité
Effet du traitement sur la survenue des événements cardiovasculaires	STEP-1 pour les patients « non-CV » SELECT pour les patients à haut risque CV (3,1 % de STEP-1)	A partir d'équations de risque liées à la perte de poids pour les patients « non-CV » Effet directement observé sur les ECV pour les patients « CV »	Intégration de données spécifiques du risque CV pour les patients concernés (3,1 %)	Modélisation des caractéristiques des patients SELECT pour toute la population
Tolérance	STEP-1	Evènements indésirables sévères	Profil de tolérance comparable entre les essais STEP-1 & SELECT	Exclusion des EI
Qualité de vie	STEP-1	SF-36 mappé en EQ-5D-3L et évolution en fonction des caractéristiques des patients et des désutilités associées à la survenue des complications	Homogénéisation des sources, limite de l'utilisation de fonctions de mapping	Différentes méthodes d'estimation des utilités à l'inclusion

4.3.1. Population simulée et sous-populations spécifiques

Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques patients selon les différentes populations de l'étude STEP-1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Population ITT – Population simulée			Population revendiquée au remboursement – Population d'analyse		
	Bras WEGOV n = 1 306	Bras placebo n = 655	Total n = 1 961	Bras WEGOVY n = 789	Bras placebo n = 412	Total n = 1 201
Caractéristiques patient						
Age, moy ± ET	46,1 (12,8)	47,2 (12,5)	46,5 (12,7)	45,0 (12,7)	46,2 (12,6)	45,4 (12,7)
Homme, n (%)	351 (26,9)	157 (24,0)	508 (25,9)	199 (25,2)	87 (21,1)	286 (23,8)
IMC (kg/m ²), moy ± ET	37,8 (6,7)	38,0 (6,5)	37,9 (6,7)	41,6 (5,9)	41,5 (5,7)	41,6 (5,8)
Tour de taille (cm), moy ± ET	114,6 (14,8)	114,8 (14,4)	114,7 (14,6)	121,5 (14,0)	120,9 (13,7)	121,3 (13,9)
Taille (cm), moy ± ET	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)
HDL cholestérol (mg/dL), moy ± ET	51,0 (13,2)	51,0 (12,8)	51,0 (13,0)	49,0 (11,9)	49,5 (12,0)	49,1 (11,9)
Cholestérol total (mg/dL), moy ± ET	193,4 (38,7)	195,8 (39,0)	194,2 (38,8)	189,9 (39,6)	193,9 (38,8)	191,2 (39,3)
Triglycérides (mg/dL), moy ± ET	141,0 (80,5)	146,4 (131,7)	142,8 (100,5)	139,5 (70,5)	151,8 (157,8)	143,7 (108,6)
Taux de HbA1c (%), moy ± ET	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)	5,8 (0,3)	5,7 (0,3)
Taux de HbA1c (mmol/mol), moy ± ET	38,9 (3,4)	39,0 (3,6)	39,0 (3,5)	39,2 (3,4)	39,4 (3,7)	39,3 (3,5)
Glycémie à jeun mmol/L	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)	5,3 (0,6)
Taux de HbA1c après développement du DT2*	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
Durée de DT2 (année) - sur l'ensemble de l'horizon temporel*	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans
TAS (mmHg), moy ± ET	126,3 (14,3)	126,8 (14,5)	126,5 (14,0)	127,2 (14,0)	128,6 (14,7)	127,7 (14,2)
Statut tabagique (fumeur actuel), %	160 (12,3)	68 (10,4)	227 (11,6)	98 (12,4)	39 (9,5)	137 (11,4)
Traitement concomitant, Hypolipédémiant n (%)	249 (19,1)	114 (17,4)	362 (18,5)	143 (18,1)	70 (17,0)	213 (17,7)
Antihypertenseur n (%)	311 (23,8)	152 (23,2)	462 (23,6)	198 (25,1)	100 (24,3)	298 (24,8)
Pré-DT2 (DT2), n (%)	550 (42,1)	271 (41,4)	821 (41,9)	360 (45,6)	187 (45,4)	547 (45,5)
DT2, n (%)	18 (1,4)	17 (2,6)	35 (1,8)	9 (1,1)	15 (3,6)	24 (2,0)

DT2 : Diabète de type 2 ; ET : Ecart-type ; TAS : Tension artérielle sanguine ; CV : cardiovasculaire

*Données estimées sur avis d'expert

Tableau 17 : Comparaison des données d'efficacité selon la population considérée (étude STEP-1)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Critères – évalués à la semaine 68	Population ITT (n = 1961)		Sous-groupe demandé au remboursement (n = 1 201)	
	WEGOVY n = 1 306	Placebo n = 655	WEGOVY n = 789	Placebo n = 412
Pourcentage de variation du poids corporel - %, (ET)	- 14,86 (9,093)	-2,42 (9,094)	-14,03 (9,038)	-2,37 (9,040)
	- 12,44 [-13,29 ; -11,59] ; p<,0001*		-11,67 [-12,74 ; -10,59] ; p < 0,0001*	
Taux de HDL cholestérol – mg/dL Ratio par rapport au taux à l'inclusion	1,05	1,02	1,05	1,01
	1,03 [1,02 ; 1,05] ; p < 0,0001*		1,03 [1,02 ; 1,05] ; p < 0,0001*	
Taux de HbA1c – % (ET) Différence par rapport au taux à l'inclusion	- 0,44 (0,271)	-0,15 (0,271)	-0,45 (0,280)	-0,14 (0,281)
	- 0,30 [- 0,32 ; - 0,27] ; p < 0,0001*		- 0,31 [- 0,34 ; - 0,28] ; p < 0,0001*	
Tension artérielle systolique – mmHg (ET) Différence par rapport à la tension à l'inclusion	- 6,11 (11,899)	-1,01 (11,898)	- 6,42 (12,125)	-0,69 (12,127)
	- 5,10 [- 6,22 ; - 3,98] ; p <,0001*		- 5,73 [- 7,17 ; - 4,28] ; p < 0,0001*	
Cholestérol total – mg/dL Ratio par rapport au taux à l'inclusion	0,97	1,00	0,98	1,00
	0,96 [0,95 ; 0,98] ; p < 0,0001*		0,97 [0,96 ; 0,96] ; p = 0,0024	
Variation du tour de taille – cm Différence par rapport à la taille à l'inclusion	-13,54	-4,13	-13,26	-4,47
	-9,42 [-10,30 ; -8,53] ; p < 0,0001*		-8,79 [-9,88 ; -7,70] ; p < 0,0001*	

ET : Ecart-type

*Résultat du test statistique évaluant la différence d'effet traitement observée entre le bras WEGOVY® et le bras placebo

Analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française

Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques patients entre la population ITT de l'étude STEP-1, la cohorte CONSTANCES, les patients de l'accès précoce

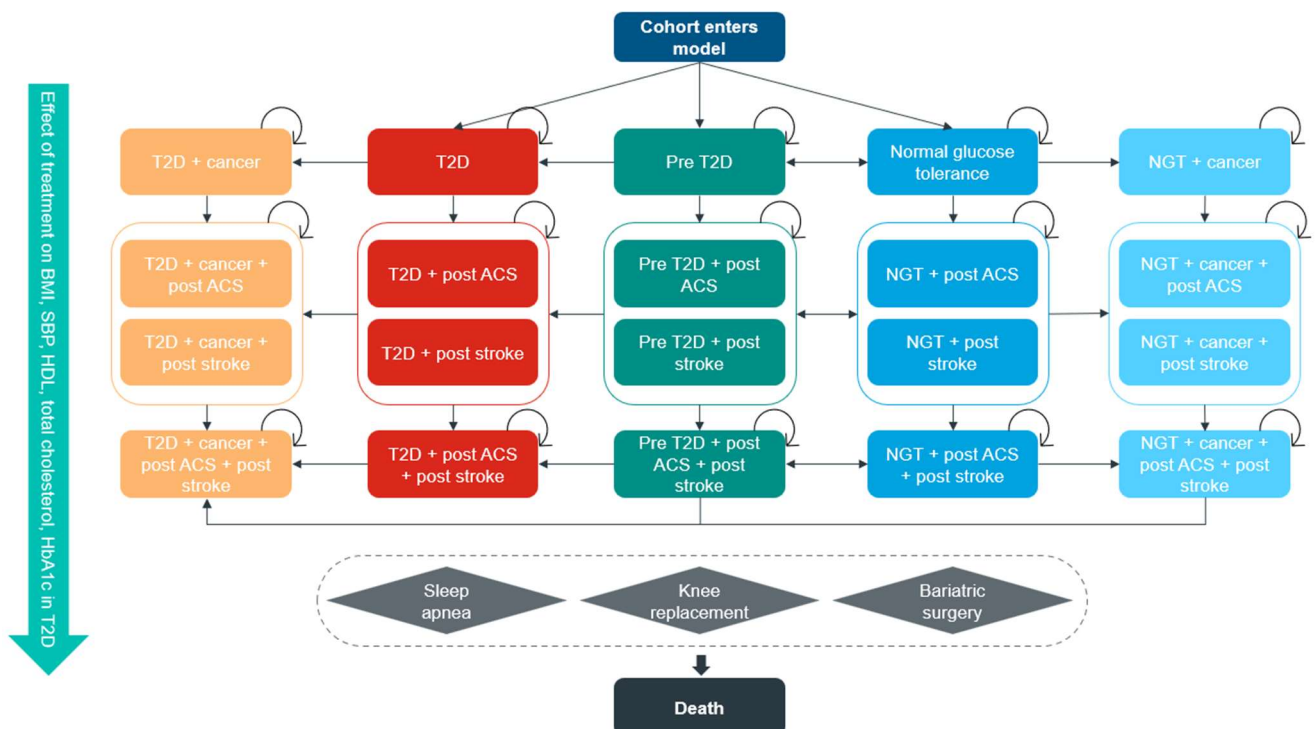
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Population ITT STEP-1 – Population simulée Total (n = 1 961)	Population en obésité - Cohorte CONSTANCES (n = 10 774) (9)	Données accès précoce WEGOVY entre juillet 2022 et octobre 2023 (n = 8 568)
Age (année), moyenne ± ET	46,5 (12,7)	54,0 (43,6)	48,1 (13,2)
Homme, %	26,9	49	33,8
IMC (kg/m²), moyenne ± ET	37,9 (6,7)	33,0 (31,3)	47,0 (7,4)
Statut tabagique (fumeur actuel), %	11,6	15,4	12,1
Diabète de type 2, %	1,8	10,8	2,6
Dyslipidémie, %	37,0	18,6	32,1
Hypertension artérielle, %	36,0	30,2	55,7
Asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique, %	11,6	3,2 (antécédent de troubles respiratoires)	11,0

4.3.2. Structure du modèle

Figure 5 : Structure du modèle - Core obesity model

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



SCA (ACS) : syndrome coronarien aigu ; AVC (stroke) : Accident vasculaire cérébral ; IMC (BMI) – Indice de masse corporelle ; HbA1c – Hémoglobine glyquée ; HDL – Lipoprotéine de haute densité ; TNG (NGT) – Tolérance normale au glucose ; PAS (SBP) – pression/tension artérielle systolique ; DT2 – Diabète de type 2.

Sélection des complications prises en compte dans le modèle

Tableau 19 : Identification et sélection des complications intégrées dans le modèle

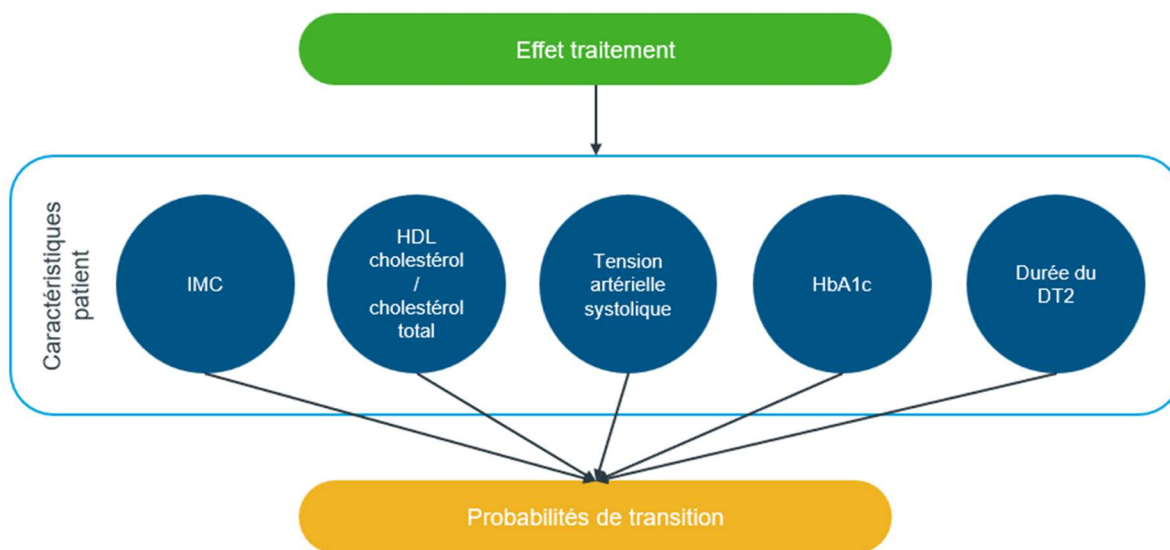
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Niveau de preuve de la corrélation avec l'obésité (37)	Complications	Intégration dans le modèle	Rationnel de l'exclusion
Fort	Diabète de type 2	Oui	-
	Maladie de la vésicule biliaire	Non	Absence de données identifiées afin d'intégrer la complication.
	Dyslipidémie	Oui	-
	Résistance à l'insuline	Oui	-
	Essoufflement	Non	Absence de données identifiées afin d'intégrer la complication.
	Apnée du sommeil	Oui	-
Modéré	Affection coronarienne	Oui	-
	Hypertension artérielle	Oui	-
	Arthrose (genoux)	Oui	-
	Hyperuricémie et goutte	Non	Etiologie centrée sur le type de d'alimentation et la consommation en alcool. Corrélation incertaine à l'IMC.
Faible	Cancer (cancer du sein chez femmes ménopausées, cancer de l'endomètre, cancer du côlon)	Oui	-
	Cancer de l'endomètre post-ménopausique	Oui	-
	Cancer du sein post-ménopausique	Oui	-
	Anomalies des hormones reproductives de reproduction	Non	Corrélation incertaine à l'IMC. Absence de données identifiées afin d'intégrer la complication.
	Syndrome des ovaires polykystiques	Non	
	Altération de la fertilité	Non	
	Lombalgie due à l'obésité	Non	
	Malformations fœtales associées à l'obésité maternelle	Non	

Transitions entre états du modèle

Figure 6 : Modélisation des caractéristiques patient

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



IMC : Indice de masse corporelle ; HDL : HDL – *High density lipoprotein*, Lipoprotéine de haute densité ; DT2 : diabète de type 2.

Tableau 20 : Modélisation des paramètres

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètre	Unité de mesure	Nature du paramètre	Description	Impact sur
Age	Année	Dynamique	Augmente d'une unité par année	Mortalité générale Estimation des utilités
IMC	Kg/m ²	Dynamique	Change en fonction du traitement. Application d'un décretement d'efficacité	Toutes les complications sauf l'incidence d'un 2 ^e événement cardio-vasculaire
Taille	Cm	Statique	Définie à baseline et ne change pas	-
TAS	mmHg	Dynamique	Change en fonction du traitement.	Diabète de type 2 et tous les événements cardio-vasculaires
Cholestérol total	mg/dL	Dynamique	L'efficacité observée en S68 de STEP-1 est supposée constante tout au long de l'horizon temporel.	
Cholestérol HDL	mg/dL	Dynamique	Application d'un décretement d'efficacité	
HbA1c	%	Statique	Défini à baseline et reste constante tout au long de l'horizon temporel	
Durée du diabète de type 2	Années	Dynamique	Augmente d'une unité par an	Absence d'impact dans le cadre des analyses présentées dans ce dossier.
Autres paramètres	Statiques, définis à baseline et non influencés par les traitements			

4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Tableau 21: Intégration de la durée et des arrêts de traitement dans la modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Analyse de référence	Scénarios
Durée de traitement	La totalité de l'horizon temporel	2 ans
Arrêts de traitement	Proportion d'arrêt de traitement observée dans l'essai STEP-1 (16,6%)	Proportion d'arrêt de traitement correspondant uniquement aux patients perdus de vue (7,7%) Proportion d'arrêt de traitement observée dans l'accès précoce (24,7%) Un arrêt de traitement pour les patients non répondeur (perte de poids <5 %)

Intégration et extrapolation de l'effet traitement

La méthode de calcul utilisée pour calculer la baisse d'efficacité appliquée au cours du temps est présentée ci-dessous :

A moyen terme :

Calcul du ratio à partir de la baisse d'efficacité sur le poids observée dans l'essai STEP 5 :

$$\frac{-15,9\% \text{ (perte de poids à 104 S)}}{-17,4\% \text{ (perte de poids à 68 S)}} = 91\% ;$$

Application de ce ratio à la perte de poids observé au cycle précédent pour estimer la valeur au cycle 5 : $91\% * -15,9\% \text{ (perte de poids au cycle 4 selon STEP 1)} = -13,6\%$.

A long terme :

$$\text{Calcul du ratio entre les cycles 6 et 5 : } \frac{-12,4\% \text{ (perte de poids au cycle 6)}}{-13,6\% \text{ (perte de poids au cycle 5)}} = 91\% ;$$

Calcul de la perte de poids au cycle 7 : $91\% * -12,4\% \text{ (perte de poids au cycle 6)} = -11,3\%$.

Tableau 22 : Intégration de l'effet traitement dans la modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Effet traitement sur	Analyse de référence		
	Source	Extrapolation	Scénarios
IMC	STEP-1	Diminution de l'effet traitement observée dans l'essai STEP-5 et appliquée progressivement jusqu'à la fin de l'horizon temporel (10 ans)	Maintien de l'effet traitement Augmentation de 10 % du ratio de perte d'efficacité
Autres paramètres biologiques	STEP-1	Diminution de l'effet traitement observée dans l'essai STEP-5 et appliquée progressivement jusqu'à la fin de l'horizon temporel (10 ans)	Maintien de l'effet traitement Augmentation de 10 % du ratio de perte d'efficacité
Evénements cardiovasculaires	SELECT	Maintien de l'effet traitement	-

4.3.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

Tableau 23 : Synthèse des sources de données retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

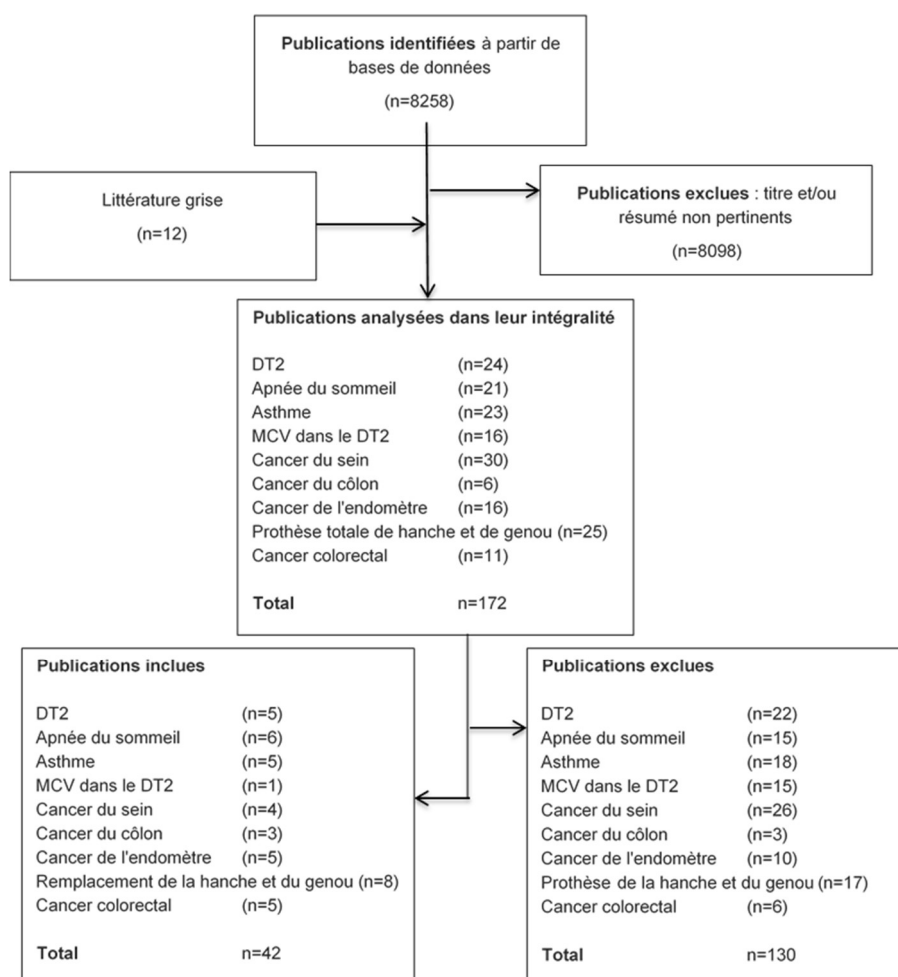
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Transition	Source
Effet traitement	Essai STEP-1 & STEP-5 (pour l'effet à long terme) Essai SELECT pour les patients à haut risque cardiovasculaire (CV)
Caractéristiques des patients à l'inclusion	Essai STEP 1
Probabilité de transition	Equations de risque

Probabilités de transitions : complications et équations de risque associées

Figure 7 : Diagramme PRISMA de la RSL pour identifier les études présentant des équations de risque

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



DT2 : diabète de type 2 ; MCV : maladie cardiovasculaire

Tableau 24 : Synthèse des équations de risque implémentées dans le modèle – Etat de santé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Complication		Equation de risque	LIEN (algorithmme / étude)	Source en AR
Diabète de type 2 Incidence		QDiabetes (UK) – Hippisley-Cox 2009	http://www.qdiabetes.org/index.php https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297312/	Oui
		Framingham Offspring (US) - Wilson 2007	https://www.framingham-heartstudy.org/risk-functions/diabetes/index.php https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486842	Non
Maladie cardiovasculaire	Prévention primaire chez le patient normoglycémique Incidence	QRisk3 (UK) - Collins 2012	https://QRISK3.org/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723603/	Oui
		Framingham Heart Study - D'Agostino 2008	https://www.framingham-heartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212285/	Non
	Prévention primaire chez le patient diabétique Incidence	QRisk3 - Collins 2012	https://QRISK3.org/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723603/	Oui
		UKPDS82 (UK) - Hayes 2013	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793713/	Non
	Prévention secondaire chez le patient normoglycémique Incidence	Swedish NDR	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2551651/	Non
		SELECT	Essai Clinique SELECT (section 4.1.1.3)	Oui
		Framingham Recurrent Coronary Heart Disease (CHD) - US cohort	https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/recurrent.php	Non
		UKPDS82 - Hayes 2013	https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-013-2940-y	Oui
Cancer	Cancer colorectal (CCR) Incidence	Meta-analysis Schlesinger – Schlesinger et al. 2015	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925734/	Oui
		NIH-AARP cohort - Adams 2007	https://academic.oup.com/aje/article/166/1/36/135568	Non
	Cancer de l'endomètre postménopause Incidence	Systematic review Renehan et al. 2008	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280327/	Oui
		Million Women Study - Yang et al. 2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3389421/	Non
	Cancer du sein postménopause Incidence	Systematic review Renehan et al. 2008	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280327/	Oui
		Ahn et al. 2007	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954804/	Non

Tableau 25 : Comparaison des caractéristiques principales des patients des études utilisées pour estimer les équations de risque

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	STEP -1	Hippisley-Cox 2017(10) (38)		Collins et al. 2012 (39)		SELECT	Hayes et al. 2013 (40)	Schlesinger et al. 2015 (41)	Renahan et al. 2008 (42)	Young et al (43)	Wendelboe et al (44)
Population	Total	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Total	Total	Total	Total	Total	Total
Age (année), moyenne ± ET	46,5 (12,7)	42,6 (14,0)	43,3 (15,3)	47,7 (13,4)	49,6 (14,7)	61,6 (8,9)	NR	NR	NR	63,5 (10,7)	NR
Homme, %	25,9	49	-	48,8	-	72,3	NR	NR	NR	47	NR
IMC (kg/m ²), moyenne ± ET	37,9 (6,7)	25,9 (4,2)	25,4 (5,1)	26,5 (4,1)	26,0 (5,0)	33,3 (5,0)	NR	NR	NR	NR	NR
Poids (kg), moyenne ± ET	105,3 (21,9)	NR	NR	NR	NR	96,7 (17,7)	NR	NR	NR	NR	NR
Statut tabagique (fumeur actuel), %	11,6	39,9	34,0	27,5	22,2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diabète de type 2, %	1,8	1,5	1,2	2,2	1,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dyslipidémie traitée, %	37,0	NR	NR	NR	NR	90,1	NR	NR	NR	NR	NR
Hypertension artérielle traitée, %	36,0	4,2	5,6	4,4	6,4	4,2	NR	NR	NR	NR	NR
Asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique, %	11,6	NR	NR	NR	NR	6,8	NR	NR	NR	NR	NR

Diabète de type 2

Tableau 26 : Facteurs de risque pris en compte - DT2, QDIABETES

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Facteur de risque	Valeur prise en compte dans le modèle	Sources
Âge de la cohorte	Age de la cohorte en fonction du temps dans le modèle	STEP-1
Antipsychotiques "atypiques" de deuxième génération prescrits	0,01	Hippisley-Cox 2017
Traitement par corticostéroïdes	0,03	Hippisley-Cox 2017
Maladie cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, AVC ou AIT)	Proportion de la cohorte présentant une atteinte CV au cours du temps	STEP-1
Diagnostic de diabète gestationnel	0,01	Hippisley-Cox 2017
Troubles de l'apprentissage	0,01	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic de schizophrénie ou de trouble affectif bipolaire	0,01	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques	0,02	Hippisley-Cox 2017
Prescription de statines	0,06	Hippisley-Cox 2017
Hypertension traitée (diagnostic d'hypertension et traitement actuel avec au moins un médicament antihypertenseur)	Proportion de patients traités pour hypertension au sein de la cohorte simulée	STEP-1
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	IMC moyen de la cohorte au cours de la simulation	STEP-1
Origine ethnique (neuf catégories)	1,60	Hippisley-Cox 2017
Antécédents familiaux de diabète chez un parent du premier degré	0,15	Hippisley-Cox 2017
Valeur d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : HbA1c compris entre 42-47 mmol/mol = "risque élevé de diabète" HbA1c < 42 mmol/mol = "risque modéré de diabète"	37 mmol/mol – Tolérance normale au glucose 47 mmol/mol – Prédiabète	STEP-1
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 – non-fumeurs ; 3 – fumeurs	STEP-1
Fonction de survie	10	Hippisley-Cox 2017
Score de Townsend, mesure du manque. Des valeurs plus élevées indiquent des niveaux plus élevés de privation matérielle	0,44	Hippisley-Cox 2017

Maladie cardiovasculaire – prévention primaire

Tableau 27 : Facteurs de risque pris en compte – MCV, QRISK3

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Facteur de risque	Valeur prise en compte dans le modèle	Sources
Âge de la cohorte	Âge de la cohorte au cours de l'horizon temporel du modèle	STEP-1
Diagnostic de fibrillation auriculaire	0,01	Hippisley-Cox 2017
Utilisation d'antipsychotiques "atypiques" de deuxième génération	0,01	Hippisley-Cox 2017
Traitement par corticostéroïdes	0,02	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic de dysfonctionnement érectile ou traitement pour dysfonctionnement érectile	0,02	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic de migraine	0,45	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	0,01	Hippisley-Cox 2017
Maladie rénale chronique (stade 4 ou 5) et maladie rénale chronique majeure	0,04	Hippisley-Cox 2017
Diagnostic d'une maladie mentale grave	0,06	Hippisley-Cox 2017
Lupus érythémateux systémique	0,0007	Hippisley-Cox 2017
Hypertension traitée (diagnostic d'hypertension et traitement actuel avec au moins un médicament antihypertenseur)	Proportion d'hypertension traitée à la base du modèle	STEP-1
Diagnostic de diabète sucré de type 1	0, hypothèse que la cohorte n'est pas atteinte de DT1.	STEP-1
Diagnostic de diabète sucré de type 2	0 : dans la cohorte TNG 1 : dans la cohorte avec DT1	STEP-1
Indice de masse corporelle (Kg/m2).	IMC de la cohorte au cours l'horizon temporel du modèle	STEP-1
Origine ethnique (neuf catégories)	1,50	Hippisley-Cox 2017
Antécédents familiaux de maladie coronarienne chez un parent du premier degré âgé de moins de 60 ans.	0,11	Hippisley-Cox 2017
Rapport cholestérol total : cholestérol à lipoprotéines de haute densité	Cholestérol de la cohorte sur l'horizon temporel du modèle	STEP-1
Pression artérielle systolique mmHG.	TAS de la cohorte sur l'horizon temporel du modèle	STEP-1
Mesure de la variabilité de la pression artérielle systolique (écart type des mesures répétées)	9,4	Hippisley-Cox 2017

Facteur de risque	Valeur prise en compte dans le modèle	Sources
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 pour les fumeurs actuels 3 pour les non-fumeurs	STEP-1
Fonction de survie	11	Hippisley-Cox 2017
Score de Townsend, mesure de privation. Des valeurs plus élevées indiquent des niveaux plus élevés de privation matérielle.	0,44	Hippisley-Cox 2017

Maladie cardiovasculaire – prévention secondaire

Tableau 28 : Facteurs de risque pris en compte – MCV secondaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Facteur de risque	Coefficient des équations	
	IDM secondaire	AVC secondaire
Coefficient d'équation lambda	-4,18	-9,43
Coefficient d'équation Ro	-	1,96
Âge au moment du diagnostic du diabète	-	0,05
Cholestérol LDL mmol/l	0,02	-
Proportion de micro/macroalbuminurie	0,34	0,54
Proportion de fumeurs	-	0,66

Tableau 29 : Equations de risque des SCA à partir des données SELECT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	HR	Log(HR)
Intercept	0,000003	-12,6348
Traitement - sémaglutide	0,7669	-0,2654
log (hs-CRP)	1,1525	0,1419
Apnée du sommeil	1,2216	0,2001
Bronchopathie obstructive (COPD)	1,4813	0,3929
Maladie coronaire (CHD)	1,7916	0,5831
Antécédent SCA	1,9067	0,6454
Antécédent AVC	1,0705	0,0681
Revascularisation	1,4825	0,3937

	HR	Log(HR)
Années depuis le dernier ECV	1,0080	0,0079
Age	0,9956	-0,0044
Statut tabagisme	1,4587	0,3775
Homme	1,6796	0,5185
Traitement anti-angine * homme	0,7882	-0,2380
Total/HDL ratio * antécédent SCA	0,9392	-0,0627
Total/HDL ratio	1,2536	0,2260
Traitement anti-angine	1,7095	0,5362
Albumine/créatinine ratio	1,0082	0,0082

AVC accident vasculaire cérébral ; COPD Chronic obstructive pulmonary disease ; CHD coronary heart disease ; CRP c-reactive protein ; HDL high density lipoprotein ; ECV événement cardiovasculaire ; SCA syndrome coronaire aigu

Tableau 30 : Equations de risque des AVC à partir des données SELECT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	HR	Log(HR)
Intercept	0,000001	-14,3003
Traitement - sémaglutide	0,8954	-0,1105
Fibrillation atriale	1,4841	0,3948
Maladie cérébrovasculaire	1,4148	0,3470
Antécédent SCA	1,3686	0,3138
Antécédent AVC	1,7290	0,5475
Accident ischémique transitoire	1,6907	0,5251
Années depuis le dernier ECV	0,9972	-0,0028
Age	1,0266	0,0262
Inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes * AVC	0,5433	-0,6101
Albumine/créatinine ratio	0,9966	-0,0034
Pression sanguine systolique (SBP)	1,0107	0,0107
Inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes	1,0921	0,0881

AVC accident vasculaire cérébral; ECV événement cardiovasculaire ; SBP systolic blood pressure ; SCA syndrome coronaire aigu

Tableau 31 : Ajustements dans le modèle pour intégrer les équations de risque issues des données de SELECT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètre	Valeur moyenne	Borne haute	Borne basse
Proportion d'événements SCA étant des IDM	71,6 %	72,3 %	70,9 %
Proportion d'événements SCA étant des angor instables (UA)	28,4 %	27,7 %	29,1 %
Probabilité de décès dans les 30 jours après un IDM	4,0 %	5,0 %	3,0 %
Probabilité de décès dans les 30 jours après un angor instable (UA)	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Probabilité de décès dans les 30 jours après un AVC	7,1 %	9,0 %	5,4 %
Ratio AVC/AIT, sémaglutide	3,7	5,5	1,9
Ratio AVC/AIT, régime et exercice	2,6	3,9	1,3

AIT accident ischémique transitoire ; AVC accident vasculaire cérébral ; IDM infarctus du myocarde ; SCA syndrome coronarien aigu ; UA angor instable ; les bornes hautes et basses sont estimées à partir d'une hypothèse de 25 % de variation de la moyenne avec une distribution beta pour les proportions et probabilités et une distribution normale pour les ratios

Cancer

Cancer colorectal

L'équation de risque est issue de la méta-analyse de Schlesinger 2015 (41).

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

Où :

- L'incidence de référence est l'incidence du cancer colorectal dans le groupe d'IMC 18,5 – 23 kg/m², issue de l'étude Adams et al. 2007 (45) ;
- Le RR est 1,04 rapporté par Schlesinger et al. 2015 (41) ;
- Le poids actuel (kg) est le poids de la cohorte du modèle à chaque cycle (calculé sur la base de l'IMC et d'une taille moyenne de 1,66 m) ;
- Le poids dans le groupe de référence est le poids moyen (kg) dans le groupe d'IMC d'incidence de référence 18,5 - 23 kg/m² ;
- L'augmentation de poids associée au RR est l'augmentation unitaire de poids, soit 5 unités.

Cancer du sein postménopause

L'équation de risque est issue de la méta-analyse de Renehan (42).

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

Cancer de l'endomètre postménopause

L'équation de risque est issue de la méta-analyse de Renehan (44).

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

Méthode d'estimation de l'effet traitement

Tableau 32 : Récapitulatif des sources de données en analyse de référence – effet traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

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.
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. Les patients sont supposés être traités par anti-diabétiques et/ou hypolipémiants.
HDL cholestérol				
HBA1c				
Événements cardiovasculaires	SELECT	SELECT	Extrapolation : hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps à partir du cycle 9 (début de l'année 6).	Absence de données au-delà du cycle 9.

Tableau 33 : Données d'efficacité retenues dans le modèle pour chacun des comparateurs.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Critère de jugement	WEGOVY®	Régime et exercice	Source
Variation du poids (%)			
Inclusion	0,00 %	0,00 %	STEP-1
Cycle 1	-11,19 %	-2,63 %	STEP-1
Cycle 2	-11,19 %	-2,63 %	STEP-1
Cycle 3	-11,19 %	-2,63 %	STEP-1
Cycle 4	-14,86 %	-2,42 %	STEP-1
Cycle 5	-13,58 %	-1,70 %	STEP-5
Cycle 6	-12,41 %	-1,20 %	STEP-5
Cycle 7	-11,34 %	-0,84 %	Calcul et hypothèse
Variation de la TAS (mmHG)			
Inclusion	0,00	0,00	STEP-1

Critère de jugement	WEGOVY®	Régime et exercice	Source
Cycle 1	-5,25	-0,36	STEP-1
Cycle 2	-5,25	-0,36	STEP-1
Cycle 3	-5,25	-0,36	STEP-1
Cycle 4	-6,11	-1,01	STEP-1
Cycle 5	-6,11	-1,00	STEP-5
Cycle 6	-6,11	-0,99	STEP-5
Cycle 7	-6,11	-0,99	STEP-5 et hypothèse
Variation du cholestérol total (mg/dL)			
Inclusion	0,00	0,00	STEP-1
Cycle 1	-13,62	1,04	STEP-1
Cycle 2	-13,62	1,04	STEP-1
Cycle 3	-13,62	1,04	STEP-1
Cycle 4	-6,71	0,40	STEP-1
Cycle 5	-6,71	0,40	Hypothèse
Cycle 6	-6,71	0,40	Hypothèse
Cycle 7	-6,71	0,40	Hypothèse
HDL cholestérol (mg/dL)			
Inclusion	0,00	0,00	STEP-1
Cycle 1	-4,18	-0,89	STEP-1
Cycle 2	-4,18	-0,89	STEP-1
Cycle 3	-4,18	-0,89	STEP-1
Cycle 4	2,53	0,78	STEP-1
Cycle 5	2,53	0,78	Hypothèse
Cycle 6	2,53	0,78	Hypothèse
Cycle 7	2,53	0,78	Hypothèse
Variation du taux HbA1c			
Inclusion	0,00 %	0,00 %	STEP-1
Cycle 1	-0,33 %	-0,06 %	STEP-1
Cycle 2	-0,33 %	-0,06 %	STEP-1
Cycle 3	-0,33 %	-0,06 %	STEP-1
Cycle 4	-0,44 %	-0,15 %	STEP-1
Cycle 5	-0,44 %	-0,15 %	Hypothèse
Cycle 6	-0,44 %	-0,15 %	Hypothèse

Critère de jugement	WEGOVY®	Régime et exercice	Source
Cycle 7	-0,44 %	-0,15 %	Hypothèse

Données intégrées dans le modèle pour les complications liées à l'obésité

Tableau 34 : Synthèse des équations de risque implémentées dans le modèle – Etat de santé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Complication		Equation de risque
Diabète de type 2		QDiabetes (UK) – Hippisley-Cox 2009
Maladie cardiovasculaire	Prévention primaire chez le patient normoglycémique	QRisk3 (UK) - Collins 2012
	Prévention primaire chez le patient diabétique	QRisk3 - Collins 2012
	Prévention secondaire chez le patient normoglycémique	SELECT
	Prévention secondaire chez le patient diabétique	UKPDS82 - Hayes 2013
Cancer	Cancer colorectal (CCR)	Meta-analysis Schlesinger – Schlesinger et al. 2015
	Cancer de l'endomètre postménopause	Systematic review Renehan et al. 2008
	Cancer du sein postménopause	Systematic review Renehan et al. 2008

4.3.4.1. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

Événements intercurrents : complications liées à l'obésité

Tableau 35 : Equations de risque implémentées dans le modèle – Evénements intercurrents

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Complication	Equation de risque	de LIEN (algorithme / étude)	Source retenue en analyse de référence
Prothèse totale du genou Incidence	Wendelboe et al. 2003	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379703002186	Oui
Apnée obstructive du sommeil Prévalence	Sleep heart health study	https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/211388	Oui

Chirurgie bariatrique

Tableau 36 : Données d'efficacité appliquées à la chirurgie bariatrique

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètre	Effet	Source
Variation du poids en % à 1 an	-27,66 %	Moyenne pondérée des 3 méthodes

Court-circuit gastrique	-32,0 %	Sjöström et al. (46)
Gastrectomie longitudinale	-20,0 %	Sjöström et al. (46)
Gastroplastie par anneau	-25,0 %	Sjöström et al. (46)
Variation PAS en mmHg à 1 an	-8,82	Demssie et al. (47)
Variation cholestérol total en mg/dL à 1 an	-29,56	Demssie et al. (47)
Variation HDL cholestérol en mg/dL à 1 an	6,48	Demssie et al. (47)
Variation HbA1c en % à 1 an chez des patients diabétiques	-2,15	Demssie et al. (47)
Mortalité liée à la chirurgie bariatrique	0,0007	Alam et al. (48)

Événements intercurrents en lien avec le traitement : événements indésirables

Tableau 37 : EI intégrés dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Bras de traitement	WEGOVY®			Régime et exercice		
	Nombre	Taux E/100AP	Probabilité par cycle	Nombre	Taux E/100AP	Probabilité par cycle
Infections et infestations	12	0,6	0,006	1	0,1	0,001
Appendicite	5	0,3	0,003	1	0,1	
Gastro-entérite	5	0,3	0,003	-	-	-
Pyélonéphrite	2	0,1	0,001	-	-	-
Troubles gastro-intestinaux	16	0,9	0,009	-	-	-
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	0,011	1	0,1	0,001
Cholélithiase	12	0,6	0,006	1	0,1	
Cholécystite	4	0,2	0,002	-	-	-
Cholécystite aiguë	4	0,2	0,002	-	-	-

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

4.3.5. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 38 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité	Modification par rapport à la première évaluation
Modélisation				
Durée de traitement	Durée de traitement identique à la durée de l'horizon temporel	Avis d'expert	2 ans	Ajout de l'analyse de sensibilité à 2 ans, suivant les recommandations de réévaluation de la HAS
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 évoluant au cours du temps en fonction des caractéristiques cliniques des patients	Utilisation d'autres équations de risques non retenues en analyse de référence	Ajout des données de SELECT pour modéliser la survenue des ECV
Modélisation des effets indésirables	Prise en compte des EIG 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.	Non
Population simulée				
Age moyen à l'entrée du modèle	46,5 ans	Essai pivot	Non	Non
Proportion de femmes	74 %	Essai pivot	Analyse de sensibilité univariée (+/- 10 %)	Non
Gestion de la dimension temporelle				
Durée de simulation	Durée de 10 ans en analyse de référence	Données cliniques, données d'efficacité disponibles	Scénarios à 5 et 20 ans	Ajout d'une analyse à 5 ans
Durée des cycles	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà	Répartition des événements dans le temps	Non	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'un scénario de maintien de l'effet traitement sur l'IMC, les paramètres biologiques et les ECV	Ajout d'analyses de sensibilité pour tester l'impact de la décroissance de l'effet traitement

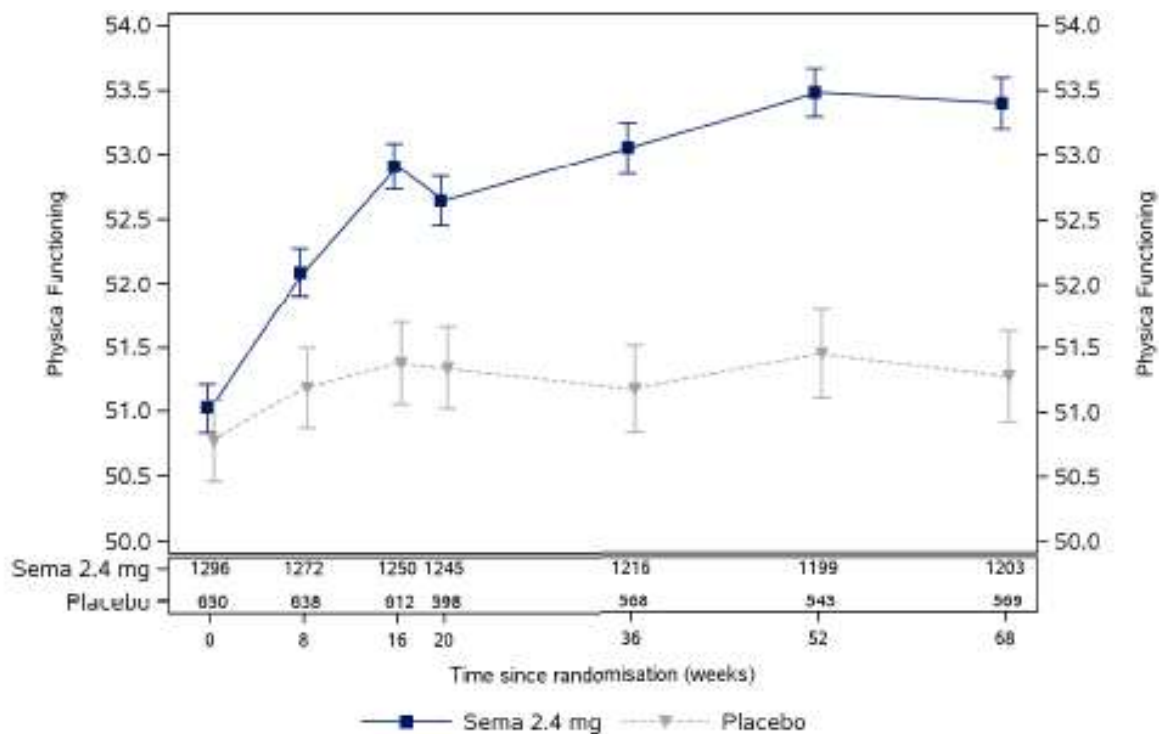
Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité	Modification par rapport à la première évaluation
Extrapolation de l'utilité	Ajustement du niveau d'utilité en fonction de l'âge des patients	Données issues de la littérature	Non	Non
Intégration des données cliniques dans le modèle				
Estimation de l'efficacité du WEGOVY®	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 ainsi que des données de SELECT	Données d'efficacité disponibles Utilisation de données cliniques estimant directement l'impact des traitements sur les ECV	Utilisation des données de STEP-1 uniquement pour renseigner l'efficacité de l'Année 1 à l'Année 3 Utilisation des données de SELECT uniquement	Intégration des données de SELECT

4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)

Sources de données

Figure 8 : Evolution du score SF-36 (composante « activité physique) au cours de STEP-1 – population ITT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Présentation générale de la méthode de valorisation des niveaux d'utilités

Figure 9 : Les étapes de valorisation des niveaux d'utilités

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

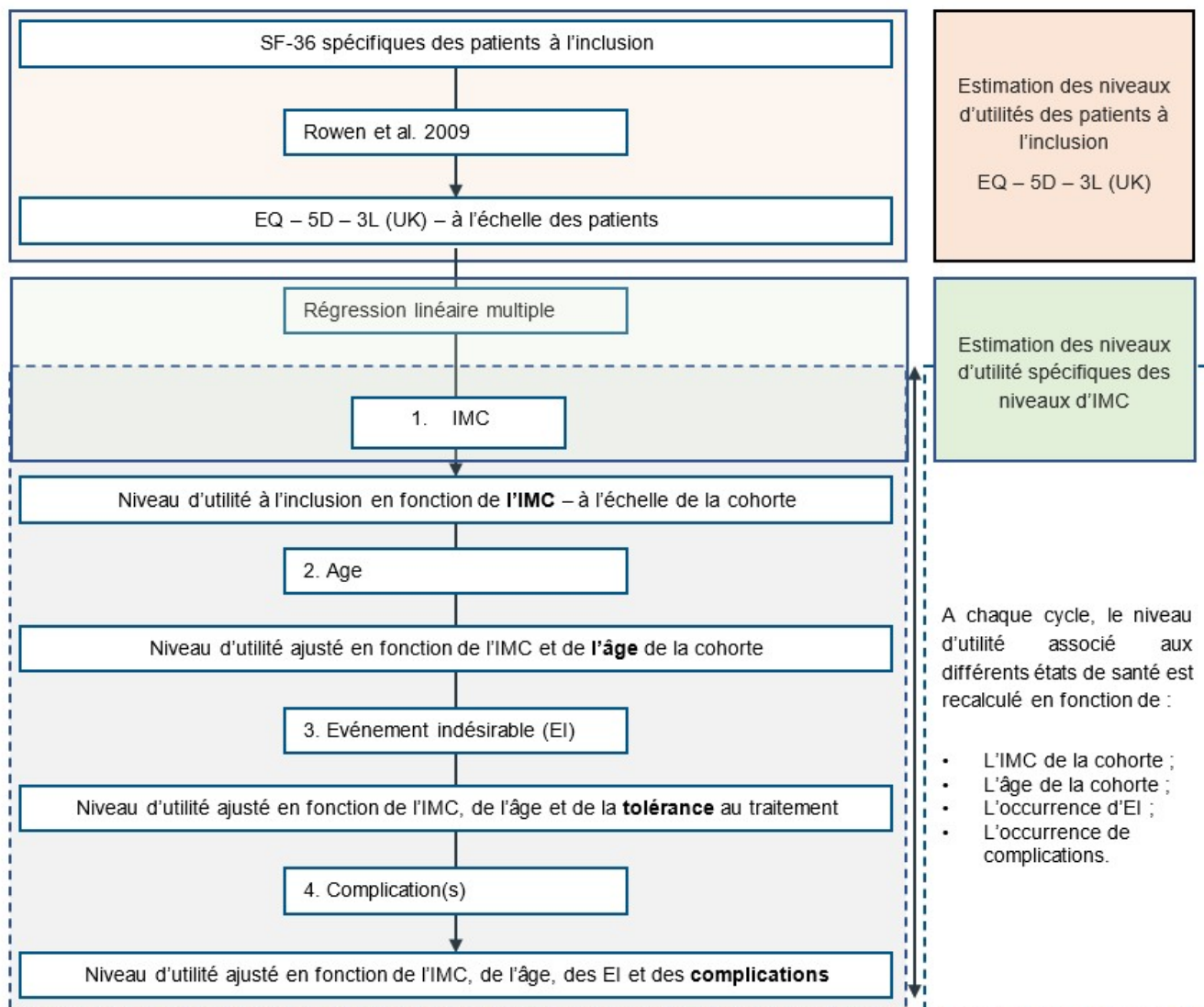


Tableau 39 : Modèle de régression pour les femmes et les hommes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Description de la variable	Coefficient appliqué dans le modèle pour les femmes	Coefficient appliqué dans le modèle pour les hommes
Ordonnée à l'origine (intercept)	1,124393	0,794542
Age (années)	-0,000955	-0,000203
Maladies cardiaques ou circulatoires (hors hypertension) à l'inclusion	-0,061420	-0,084805
Hypertension artérielle (à l'inclusion)	-0,006639	-0,012301
Statut tabagique		
Fumeur actuel	-0,017698	0,021579
Ancien fumeur	-0,015345	-0,002349

Description de la variable	Coefficient appliqué dans le modèle pour les femmes	Coefficient appliqué dans le modèle pour les hommes
Non-fumeur (référence, donc coefficient =0)	0,000000	0,000000
Indice de masse corporelle		
Effet linéaire	-0,006460	0,017277
Effet quadratique	0,000078	-0,000514
Effet cubique	-0,000001	0,000004
Statut de prédiabète au départ	-0,003935	-0,002441

La formule permettant d'estimer le niveau d'utilité ajusté en fonction de l'âge et du sexe de la cohorte est :

$$\begin{aligned}
 & \text{Utilité ajustée en fonction de l'âge} = \\
 & \text{utilité de référence} \\
 & + (\text{sexe ratio femmes} * k (\text{femmes}) * \text{âge moyen (cohorte)}) \\
 & + (\text{sexe ratio hommes} * k (\text{hommes}) * \text{âge moyen (cohorte)})
 \end{aligned}$$

Utilité : telle que décrite en section 4.4.

k : coefficient associé au paramètre « âge » issu du modèle de régression linéaire multiple (femme ou homme)

Désutilités associées à la tolérance et aux complications

Désutilités liées aux événements indésirables

Tableau 40 : Décréments d'utilité des EI considérés dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Cause de la désutilité	Désutilité	Source
Infections et infestations	-0,053	Sullivan et al. (2011)
Appendicite	-0,068	Sullivan et al. (2011)
Gastro-entérite	-0,075	Sullivan et al. (2011)
Pyélonéphrite	-0,101	Sullivan et al. (2011)
Troubles gastro-intestinaux	-0,075	Sullivan et al. (2011)
Douleurs abdominales	-0,068	Sullivan et al. (2011)
Vomissements	-0,068	Sullivan et al. (2011)
Colite	-0,061	Sullivan et al. (2011)
Hernie hiatale	-0,064	Sullivan et al. (2011)
Pancréatite aiguë	-0,175	Sullivan et al. (2011)
Troubles hépato-biliaires	-0,046	Sullivan et al. (2011)
Cholélithiase	-0,058	Sullivan et al. (2011)
Cholécystite	-0,028	Sullivan et al. (2011)
Cholécystite aiguë	-0,028	Sullivan et al. (2011)

Désutilités associées aux complications

Tableau 41 : Objet et source des désutilités incluses dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Objet	Cause de la désutilité	Désutilité	Source
Evénements aigus liés à l'obésité	Syndrome coronarien aigu (SCA)	- 0,129	Clarke et al. (2002)
	Accident vasculaire cérébral	- 0,181	Clarke et al. (2002)
	Accident ischémique transitoire (AIT)	- 0,033	Sullivan et al. (2011)
	Prothèse totale du genou	- 0,023	Sullivan et al. (2011)
	Chirurgie bariatrique	- 0,184	Campbell et al. (2010)
Suivi des événements aigus	Post syndrome coronarien aigu	- 0,037	Sullivan et al. (2011)
	Post AVC	- 0,035	Sullivan et al. (2011)
Evénements chroniques liés à l'obésité	Diabète de type 2	- 0,029	Gough et al. (2009)
	Cancer	- 0,073	Gough et al. (2009)
	Apnée obstructive du sommeil	- 0,013	Gough et al. (2009)

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 42 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité	Modification par rapport à la première évaluation
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Ajustement des utilités en fonction de l'IMC	Utilité varie en fonction de l'IMC Modèle de régression linéaire multiple sur les données de STEP-1	Modèle de régression polynomial issu de la littérature (Soltoft et al.(49)) Modèle de régression non linéaire issu de la littérature (Luah et al.)	Ajout de l'analyse en scénario utilisant la publication Luah et al
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	Prise en compte de l'impact de l'âge sur l'utilité HT limité à 10 ans	-	Non
Désutilité associée aux événements indésirables (EI)	Ajustement des utilités en fonction de la tolérance au traitement	Choix conservateur – les désutilités liées aux EI plus fréquents dans le bras placebo n'ont pas été prises en compte	Exclusion des EI	Non
Désutilité associée aux complications	Méthode additive	Choix appuyé par la littérature Revue de la littérature	-	Non

4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

Tableau 43 : Références retenues pour l'estimation des coûts

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Ressource	Référence	Coûts publiés en	Coûts exprimés en	Description
Coût de prise en charge de l'obésité	HAS Données de l'Assurance Maladie Honoraires totaux et dépassements des professionnels	€, 2017 – 2025	€, 2025	Coûts des antihypertenseurs Coûts du traitement du diabète de type 2 (DT2) Coûts du suivi médical de la pathologie
Coût de WEGOVY®	NOVO NORDISK	€, 2025	€, 2025	AMM ; RCP
Coût de « Régime et exercice »	/	€, 2025	€, 2025	Hypothèse – coût nul
Coûts de prise en charge des événements aigus liés à l'obésité	Coûts des GHM	€, 2025	€, 2025	Infarctus du myocarde fatal / non fatal Angor instable fatale / non fatale AVC fatal / non fatal Accident ischémique cérébral transitoire Gonarthrose fatale / non fatale Chirurgie bariatrique
Coût de suivi des événements aigus	Littérature	€, 2006 - 2021	€, 2025	– Infarctus du myocarde – Angor instable – AVC – Accident ischémique transitoire – Syndrome coronaire aigu
Coûts de prise en charge des complications chroniques	Littérature	€, 2006 - 2021	€, 2025	– T2D – Prédiabète – Cancer du colon – Cancer du sein – Cancer de l'endomètre – Apnée du sommeil
Coûts de prise en charge des événements indésirables (EI)	Coûts des GHM	€ 2025	€, 2025	– Appendicite – Gastro-entérite – Pyélonéphrite – Douleurs abdominales – Vomissements – Colite – Hernie hiatale – Pancréatite aiguë – Cholélithiase – Cholécystite – Cholécystite aiguë

Synthèse des coûts par cycle du modèle

Tableau 44 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire PPTC (€) Coût par cycle	Sources
Coûts d'acquisition des traitements			
WEGOVY®	RCP	■ €	Novo Nordisk
Régime et exercice	-	0 €	
Coûts de suivi de la pathologie			
Consultations généraliste	Fréquence annuelle	72,4 €	Volume : Guide PEC HAS Valorisation : CCAM, Ameli
Consultations spécialistes	Initiation du traitement	70,2 €	Volume : Guide PEC HAS Valorisation : CCAM, Ameli
Coût traitement HTA	Fréquence annuelle	108 €	Medicam 2024
Coût traitement médicamenteux DT2	Fréquence annuelle	4 139 €	B. Detournay et al. 2017 (50)
Coût des événements aigus			
Infarctus du myocarde fatal	Estimation à partir des équations de risque et données épidémiologiques correspondantes (3 202 €	ATIH / ENC
Infarctus du myocarde non-fatal		3 202 €	
Angor instable non fatal		2 325 €	
Angor instable fatal		2 325 €	
AVC non fatal		3 084 €	
AVC fatal		3 084 €	
AIT		2 055 €	
Gonarthrose fatale		5 302 €	
Gonarthrose non fatale		5 302 €	
Chirurgie bariatrique		5 329 €	
Coût de suivi des événements aigus			
IDM année 1	Estimation à partir des équations de risque et données épidémiologiques correspondantes	6 002 €	Basson et al. 2018 (12)
IDM année 2+		472 €	Basson et al. 2018 (12)
AVC année 1		7 983 €	Basson et al. 2018 (12)
AVC année 2+		1 219 €	Basson et al. 2018 (12)
AIT année 1		996 €	Basson et al. 2018 (12)
AIT année 2+		1 219 €	Basson et al. 2018 (12)

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire PPTC (€) Coût par cycle	Sources
Angor instable année 1		6 002 €	Basson et al. 2018 (12)
Angor instable année 2+		472 €	Basson et al. 2018 (12)
Chirurgie bariatrique suivi préopératoire	1,7 % des patients ayant un IMC ≥ 35 kg/m ²	1 486 €	Rebibo et al. 2019 (51)
Chirurgie bariatrique suivi post-opératoire		2 671 €	Czernichow et al. 2015 (52)
Coût des événements chroniques			
Diabète (complications microvasculaires)	Estimation à partir des équations de risque et données épidémiologiques correspondantes	481 €	Nartz et al. 2022 (53) - Lamotte et al. 2022 (54)
Cancer du côlon année 1		29 854 €	Peterse et al. 2021 (55)
Cancer du sein année 1		14 099 €	Hequet et al. 2019 (56)
Cancer de l'endomètre année 1		9 771 €	Desille-Gbaguidi et al. 2013 (57)
Cancers année 2+		1 898 €	Atsou et al. 2013 (58) – Lejeune et al. 2004 (59)
Apnée du sommeil		2 214 €	Poullie et al. 2016 (60) - Fleury et al. 2015 (61)
Coût des événements indésirables			
Appendicite	Fréquence issue des données de tolérance de STEP-1	2 154 €	ATIH / ENC
Gastro-entérite		1 389 €	
Pyélonéphrite		3 655 €	
Douleurs abdominales		655 €	
Vomissements		1 019 €	
Colite		1 519 €	
Hernie hiatale		2 377 €	
Pancréatite aiguë		2 868 €	
Cholélithiase		2 156 €	
Cholécystite		2 388 €	
Cholécystite aiguë		3 922 €	

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 45 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité	Modification par rapport à la première évaluation
Acquisition	Traitement par WEGOVY® - coût identique pour tous les dosages	Revendications de Novo-Nordisk	Oui	Oui
	Traitements concomitants d'une partie de la cohorte (antidiabétiques ; antihypertenseurs)	RCP	Non	Non
Administration	Absence de coûts d'administration	-	Non	Non
Coût de suivi	Suivi général des patients composés de 2 consultations chez le généraliste et d'une consultation d'initiation de traitement chez un spécialiste	Avis d'experts et recommandations HAS de prise en charge	Non	Ajout d'une consultation d'initiation du traitement chez un spécialiste
Coût de suivi des événements aigus	Estimation de la proportion d'AIT à partir d'une publication belge	Absence de données	Non	Non
Coût de suivi des événements aigus	Coût de prise en charge des patients post-AVC ou post-AIT identique au-delà de la 2 ^{de} année	Absence de données	Non	Non
Coûts de prise en charge des complications chroniques	Coût de prise en charge des patients post-cancer équivalent à la moyenne entre le cancer du sein et du colon au-delà de la 2 ^{de} année	Absence de données	Non	Non
Coût relatif au décès	Absence de coût appliqué relatif au décès	Hypothèse conservatrice	Non	Non

4.6. Validation du modèle

Validation externe

Tableau 46 : Présentation des prévalences moyennes des comorbidités au cours de la simulation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Comorbidités	Prévalence moyenne observée dans l'étude OFEO (62) (moyenne arithmétique obésité sévère et morbide)	Etude menée sur la cohorte CONSTANCES Feral-Pierssens et al. 2022 (63)	Proportion moyenne de la cohorte dans l'état / expérimentant l'événement – bras WEGOVY®	Proportion moyenne de la cohorte dans l'état / expérimentant l'événement – bras régime et exercice
Diabète	21,0 %	10,8 %	7,9 %	10,6 %
Cancers (sans précision)	8,0 %	6,8 %	1,6 %	1,5 %
Apnée du sommeil	27,5 %	-	23,9 %	21,5 %
Pathologies cardiovasculaires (AVC, infarctus)	5,5 %	3,3 %	4,7 %	5,2 %

Validité croisée

Tableau 47 : Synthèse des choix structurants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Choix structurants	Analyse de référence HAS	Analyse de référence NICE WEGOVY®	Analyse de référence CADTH WEGOVY®
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité (référence)	Analyse coût-utilité	Analyse coût-utilité
Perspective	Système de santé	Système de santé	Système de santé
Horizon temporel	10 ans (analyse de référence) 5 ans et 20 ans	Vie entière	40 ans
Actualisation	2,5 % par an	3,5% par an	-
Population d'analyse	Patients présentant un IMC initial ≥ 35 kg/m ² en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit et en association avec un régime hypocalorique et une activité physique	Analyse en sous population Population 1 : patient présentant un IMC ≥ 30 kg/m ² avec au moins 1 comorbidité Population 2 : patient présentant un IMC ≥ 35 kg/m ² , hyperglycémique mais non diabétique et étant à haut risque d'événement cardiovasculaire	Patients présentant un IMC initial ≥ 35 kg/m ² en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit et en association avec un régime hypocalorique et une activité physique et en pré-diabète
Compareurs	Analyse de référence : Régime et exercice	Population 1 : Régime et exercice Population 2 : Liraglutide	Régime et exercice

Choix structurants	Analyse de référence HAS	Analyse de référence NICE WEGOVY®	Analyse de référence CADTH WEGOVY®
Durée de traitement	Durée de traitement identique à la durée de l'horizon temporel	2 ans	2 ans
Modélisation des transitions	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	Utilisation d'équations de risque prédisant les probabilités de transitions entre les états de santé
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	-	-
Age moyen à l'entrée du modèle	46,5 ans	-	-
Proportion de femmes	74 %	-	-
Durée de simulation	Durée de 10 ans en analyse de référence	Vie entière	40 ans
Durée des cycles	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà	3 mois en Année 1 puis 1 an au-delà	-
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).	Pas d'application de perte d'efficacité et application d'un retour au poids initial après la fin de la durée de traitement (soit 3 ans)	Perte des effets bénéfiques sur le poids et le diabète 3 ans après l'arrêt du traitement (33% par an) selon STEP-5
Extrapolation de l'utilité	Ajustement du niveau d'utilité en fonction de l'âge des patients	-	-
Estimation de l'efficacité du WEGOVY®	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	Utilisation des données de STEP-1 et STEP-5
	131 601 €/QALY versus la stratégie régime et exercice Δ coût 26 501 € Δ QALY 0,201	20 000 £/QALY (NICE) Population 1 : 14 827 £/QALY (Novo Nordisk) 16 337 £/QALY (ERG) Population 2 : Dominant (Novo Nordisk) 600 £/QALY (ERG)	204 928 \$/QALY Δ coût 9385 \$ Δ QALY 0,046

4.7. Analyse de l'incertitude (méthode)

4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

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

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Numéro	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
Actualisation 2,5%	0 %	A1	Guide méthodologique HAS
	4,5 %	A2	
Horizon temporel à durée déterminée de 10 ans	5 ans	B1	Impacts attendus du produit mais incertains sur toute la vie des patients
	20 ans	B2	
	40 ans	B3	
Population simulée			
Population d'analyse ITT de l'essai STEP 1	Analyse en sous-groupe portant sur la population demandée au remboursement (IMC ≥ 35 kg/m ²)	C1	Analyse principale prévue au protocole de l'essai clinique et analyse post hoc en scénario pour quantifier la différence entre les deux
	Caractéristiques des patients de la cohorte CONSTANCES	C2	
	Caractéristiques des patients de l'accès précoce	C3	
	Caractéristiques des patients français de l'essai STEP-1	C4	
Simulation de l'efficacité			
Données de l'essai STEP 1 et maintien de l'effet à partir de données de l'essai STEP 5	Données de SELECT uniquement, avec restriction de la population aux patients de l'essai SELECT	D1	Données cliniques disponibles pour mesurer l'efficacité du traitement et le maintien de l'effet.
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.	Maintien de l'effet traitement au cours du temps sur la perte de poids.	E1	Tester l'hypothèse d'un essoufflement de l'effet traitement dans le temps Demandes de la HAS
	Durée de traitement limitée à 2 ans	E2	
	Arrêt de traitement chez les non-répondeurs	E3	
	Arrêt de traitement basé sur le taux observé dans l'accès précoce	E4	
	Arrêt de traitement chez les 7,7 % de patients ayant quitté l'essai clinique	E5	
	Baisse de 10 % de l'essai (baisse du ratio de la perte de poids sous traitement par WEGOVY®)	E6	

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Numéro	Source/justification de l'option alternative testée
Sélection d'équations de risque pour modéliser les probabilités de transition	Sélection des équations de risque alternatives pour chacun des événements – détail dans le Tableau 49	F1 – F9	Permet de tester l'impact des équations de risque sur le résultat du modèle
Variables d'utilité			
Utilité fonction du temps à partir d'une régression linéaire	Utilité fonction du temps à partir de la méthode de Soltoft et al. Utilité fonction du temps à partir de la méthode de Luah et al.	G1 G2	Utilisation d'autres sources de données
Inclusion des désutilités associées aux EI	Exclusion des événements indésirables (coûts et désutilités)	H1	Tester l'impact du choix d'exclure les EI
Simulation de la mortalité			
Surrisque de mortalité lié à l'IMC	Exclusion du surrisque de mortalité lié à l'IMC	I1	Demandé par la HAS
Etats de santé et événements			
Cancer intégré en tant qu'état de santé	Exclusion des états relatifs aux cancers	J1	Demandé par la HAS
Apnée du sommeil intégrée comme événement intercurrent	Exclusion de l'apnée du sommeil	J2	Réponse à une question
Gonarthrose intégrée comme événement intercurrent	Exclusion de la gonarthrose	J3	Réponse à une question
Taux d'incidence de la chirurgie bariatrique basé sur la note de cadrage de la HAS	Taux d'incidence de la chirurgie bariatrique basé sur Oberlin 2020 (64)	K1	Demandé par la HAS
Variables de coût			
Prix du produit évalué	Baisse de 5%, 10%, 15%	L1 L2 L3	Estimation de la relation $RDCR = a \cdot \text{prix} + \text{cste}$
Proportions des actes de chirurgie bariatrique basées sur CCAM 2021	Proportions des actes de chirurgie bariatrique basées sur la note de cadrage de la HAS	L4	Demandé par la HAS

Tableau 49 : Scénarios de modification des équations de risque

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Equation		Analyse de référence	Numéro	Equation de risque modifiée – Analyse de sensibilité
Diabète de type 2 (DT2)	Diabète de type 2	QDiabetes	F1	Framingham Offspring
Maladie cardiovasculaire	Prévention primaire chez le patient normoglycémique	QRisk 3	F2	Framingham Heart study
	Prévention primaire chez le patient diabétique	QRisk 3	F3	UKPDS82
			F4	Swedish NDR
	Prévention secondaire chez le patient normoglycémique	SELECT	F5	Framingham Recurring CHD
Prévention secondaire chez le patient diabétique	UKPDS82	F6	Framingham Recurrent Coronary Heart Disease (CHD) - US cohort	
Cancer	Cancer colorectal	Meta-analysis Schlesinger et al 2015	F7	NIH-AARP cohort
	Cancer de l'endomètre postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	F8	Million Women Study
	Cancer du sein postménopause	Systematic review Renehan et al 2008	F9	Ahn et al 2007

4.7.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Figure 10 : Graphique de convergence de la PSA - coûts incrémentaux

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

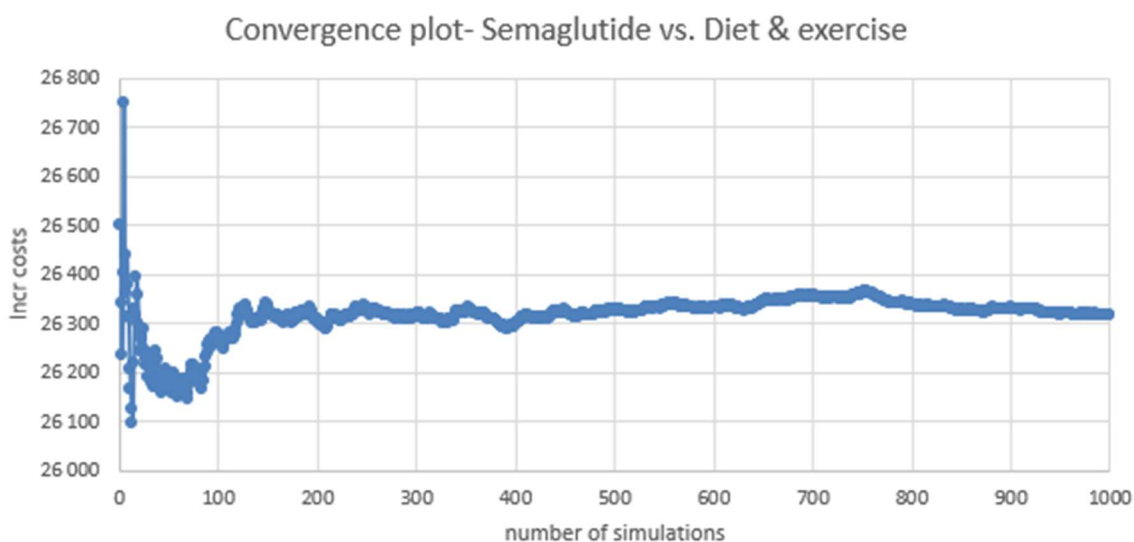


Figure 11 : Graphique de convergence de la PSA - QALY incrémentaux

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

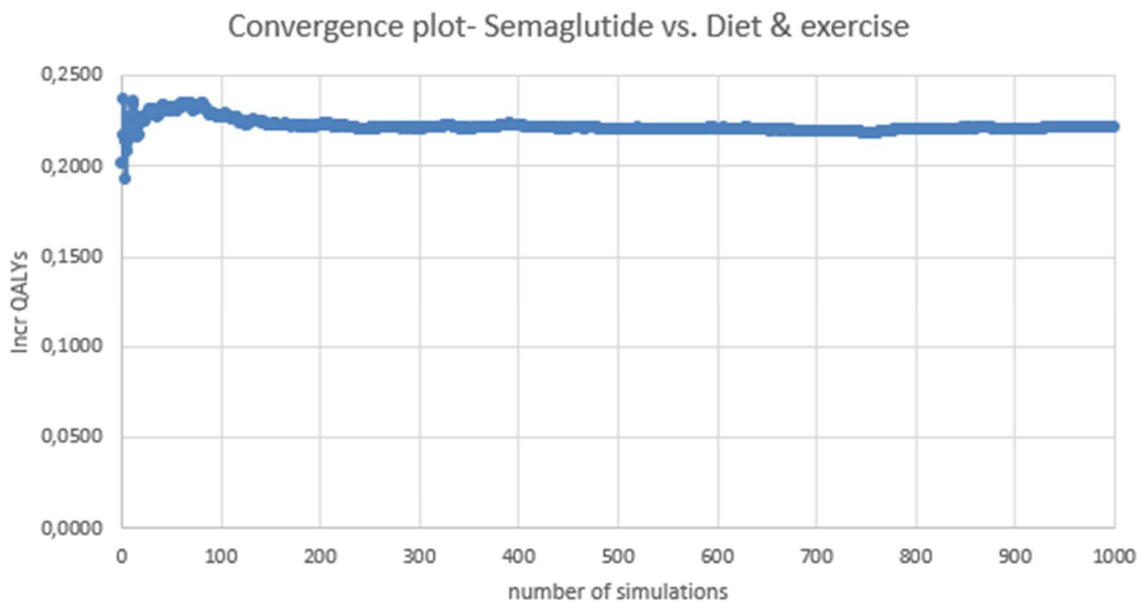


Tableau 50 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Choix structurants					
Taux d'actualisation appliqué sur les résultats de santé	2,5%	NA	0%	6%	fixed
Taux d'actualisation appliqué sur les coûts	2,5%	NA	0%	6%	fixed
Population simulée					
Age	46,5	IC95%	45,9	47,0	Normale (μ, σ)
IMC à l'inclusion	37,9	IC95%	37,6	38,2	Normale (μ, σ)
Taille	1,7	IC95%	1,7	1,7	Normale (μ, σ)
Pression artérielle	126,5	IC95%	125,8	127,1	Normale (μ, σ)
Cholestérol total	194,2	IC95%	192,5	196,0	Normale (μ, σ)
Cholestérol HDL	51,0	IC95%	50,4	51,6	Normale (μ, σ)
HbA1c	5,7%	IC95%	5,1%	6,3%	Normale (μ, σ)
Durée moyenne DT2	3,0	IC95%	2,0	4,0	NA

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Proportion avec un niveau de ≥ 150 mg/dL	33,25%	IC95%	31,18%	35,35%	Beta (a, b)
Proportion de fumeurs	11,63%	IC95%	10,25%	13,08%	Beta (a, b)
Proportion de femmes	74,09%	IC95%	72,13%	76,01%	Beta (a, b)
Proportion de personnes sous hypo-lipidémiants	18,51%	IC95%	16,82%	20,26%	Beta (a, b)
Proportion de personnes sous traitement antihypertenseur	23,61%	IC95%	21,76%	25,52%	Beta (a, b)
Proportion de NGT	56,3%	IC95%	56,3%	56,3%	Dirichlet
Proportion avec prédiabète de type 2	41,9%	IC95%	41,9%	41,9%	Dirichlet
Proportion de DT2	1,8%	IC95%	1,8%	1,8%	Dirichlet
Proportion antécédents CV	3,1%	IC95%	2,4%	3,9%	Beta (a, b)
Dont infarctus	75,6%	IC95%	75,6%	75,6%	Dirichlet
Dont AVC	19,8%	IC95%	19,8%	19,8%	Dirichlet
Dont infarctus et AVC	4,6%	IC95%	4,6%	4,6%	Dirichlet
Age de la ménopause	51,0	10%	48,4	53,6	Gamma (k, q)
Effets des traitements					
Ratio de la perte de poids sous traitement – WEGOVY®	91,4%	IC95%	77,2%	100%	Beta (a, b)
Ratio de la perte de poids sous traitement – Régime & Exercice	70,4%	IC95%	9,6%	100%	Beta (a, b)
Prise de poids	0,46	10%	0,45	0,48	Gamma (k, q)
Age maximum de prise de poids	68,00	10%	65,96	70,04	Gamma (k, q)
Evolution naturelle de la TAS	0,240	10%	0,22	0,26	Gamma (k, q)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Evolution naturelle du cholestérol total	-0,120	10%	-0,11	-0,13	Gamma (k, q)
Evolution naturelle de l'HDL cholestérol	0,373	10%	0,34	0,41	Gamma (k, q)
Variation sur la perte de poids – WEGOVY®	En fonction du cycle	Données STEP 1	En fonction du cycle	En fonction du cycle	Normale (μ, σ)
Variation sur la perte de poids – R&E	En fonction du cycle	Données STEP 1	En fonction du cycle	En fonction du cycle	Normale (μ, σ)
Variation sur la perte de poids – Chirurgie bariatrique	En fonction du cycle	Données STEP 1	En fonction du cycle	En fonction du cycle	Normale (μ, σ)
Variation des critères biologiques – WEGOVY®	En fonction du critère et du cycle	Données STEP 1	En fonction du critère et du cycle	En fonction du critère et du cycle	Normale (μ, σ)
Variation des critères biologiques – R&E	En fonction du critère et du cycle	Données STEP 1	En fonction du critère et du cycle	En fonction du critère et du cycle	Normale (μ, σ)
Variation des critères biologiques – Chirurgie bariatrique	En fonction du critère et du cycle	Données STEP 1	En fonction du critère et du cycle	En fonction du critère et du cycle	Normale (μ, σ)
Coûts					
Coûts des traitements par WEGOVY®	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Gamma (k, q)
Suivi de l'obésité	72	10%	64	78	Gamma (k, q)
Evènements indésirables	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Gamma (k, q)
Autres coûts de pharmacie	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	NA
Evénements aigus	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Gamma (k, q)
Evénements chroniques	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Gamma (k, q)
Autres coûts des actes médicaux	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Gamma (k, q)
Qualité de vie					

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Perte d'utilité en fonction de l'IMC	-0,0061	10%	-0,005	-0,007	NA
Désutilités associées aux événements aigus	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Beta (a, b)
Désutilités associées aux événements chroniques	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Beta (a, b)
Désutilités associées aux événements indésirables	En fonction du paramètre	10%	En fonction du paramètre	En fonction du paramètre	Beta (a, b)
Autres paramètres					
Odds ratio de l'apnée de sommeil	1,6	10%	1,45	1,76	Lognormale (μ, σ)
Délai avec ostéoartrrose avant chirurgie	3	0	0	5	Normale (μ, σ)

4.8. Résultats

4.8.1. Résultats de l'analyse de référence

Critères principaux de santé

Tableau 51 : Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	WEGOVY®	Régime et exercice
Années de vie (AV)		
Pas de comorbidités	6,7	5,3
Apnée du sommeil	2,5	3,1
Prédiabète (Pré-DT2)	1,9	3,0
Diabète (DT2)	0,5	0,7
Retour en prédiabète avec antécédent cardiovasculaire (CV)	0,1	0,0
Post syndrome coronarien aigu (SCA)	0,3	0,3
Cancer	0,1	0,1
Post accident vasculaire cérébral (AVC)	0,1	0,1
Total Années de Vie	8,54	8,46
AV incrémental (WEGOVY® vs Régime et exercice)		0,088
QALYs		
Pas de comorbidités	4,1	3,9
Apnée du sommeil	0,0	0,0
Prédiabète (Pré-DT2)	1,5	2,3
Diabète (DT2)	0,4	0,5
Retour en prédiabète avec antécédent cardiovasculaire (CV)	0,1	0,0
Post syndrome coronarien aigu (SCA)	0,2	0,2
Cancer	0,0	0,0
Post accident vasculaire cérébral (AVC)	0,1	0,1
Total QALY	7,65	7,45
QALY incrémental (WEGOVY® vs Régime et exercice)		0,202

Résultats sur les coûts

Tableau 52 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

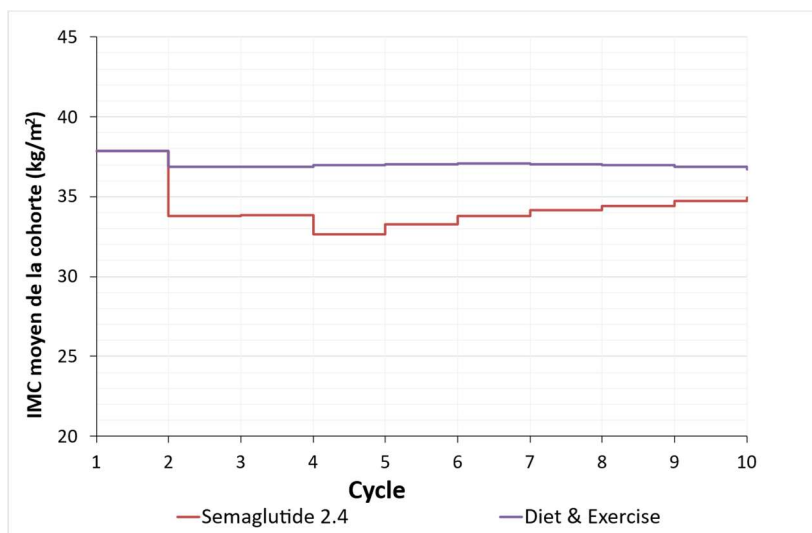
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	WEGOVY®	Régime et exercice	Différence
Coûts totaux	34 210	12 167	22 043
Traitements	27 709	3 499	24 209
Obésité	25 589	616	24 973
Hypertension	219	217	2
Diabète (DT2)	1 900	2 666	-766
Prise en charge des événements aigus	685	1 503	-818
Syndrome coronarien aigu (SCA)	84	93	-9
Accident vasculaire cérébral (AVC)	34	37	-4
Chirurgie bariatrique	386	1 138	-752
Gonarthrose	182	234	-53
Prise en charge des événements chroniques	5 816	7 165	-1 349
Apnée du sommeil	5 054	6 256	-1 202
Prédiabète (pré-DT2)	0	0	0
Complications microvasculaires du diabète	226	318	-92
Post SCA	199	203	-3
Post AVC	133	150	-18
Cancers	204	238	-35

Autres résultats

Figure 12 : Courbe de l'IMC en fonction du cycle du modèle - Population ITT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 53 : Résultats de l'analyse principale

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Régime et exercice	12 167	8,4561	7,4498	-	
WEGOVY®	34 210	8,5437	7,6514		
Différentiel WEGOVY® – R&E	22 043	0,088	0,202	251 663	109 374

4.8.2. Exploration de l'incertitude

Incertitude associée aux choix structurants

Tableau 54 : Résultats des analyses de sensibilité : RDCR – Incertitude associée aux choix structurants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Δ Coût	Δ QALY	RDCR (€/QALY) WEGOVY vs D&E	% de variation du RDCR vs référence (€/ QALY)
Analyse de référence	22 043	0,202868	109 374	-
AS – A1 : Taux d'actualisation 0 %	24503	0,225	108 665	-0,6%
AS – A2 : Taux d'actualisation 4,5 %	20364	0,185	109 978	0,6%
AS – B1 : Horizon temporel 5 ans	12019	0,104	115 493	5,6%
AS – B2 : Horizon temporel 20 ans	37094	0,351	105 720	-3,3%
AS – B3 : Horizon temporel 40 ans	44518	0,411	108 220	-1,1%

Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Tableau 55 : Résultats des analyses de sensibilité : RDCR – Incertitude associée aux choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Δ Coût	Δ QALY	RDCR (€/QALY) WEGOVY vs D&E	% de variation du RDCR vs réfé- rence (€/ QALY)
Analyse de référence	22 043	0,202	109 374	
AS – C1 : Population IMC ≥ 35 kg/m ²	21 679	0,252	85 239	-22,1%
AS – C2 : Caractéristiques des patients de la cohorte CONSTANCES	22 739	0,200	113 900	4,1%
AS – C3 : Caractéristiques des patients de l'accès précoce	19 444	0,338	57 501	-47,4%
AS – C4 : Caractéristiques des patients français de STEP-1	21 978	0,228	96 569	-11,7%
AS – D1 : Données SELECT uniquement (population SELECT)	19 481	0,348	55 983	-48,8 %
AS – E1 : Maintien de l'effet traitement au cours du temps	2 1796	0,251	86 684	-20,7%
AS – E2 : Durée de traitement de 2 ans	4 924	0,073	67 856	-38,0%
AS – E3 : Arrêt de traitement chez les non-répondeurs	17 338	0,202	85 639	-21,7%
AS – E4 : Arrêt de traitement basé sur le taux observé dans l'accès précoce	19 900	0,182	109 601	0,2%
AS – E5 : Arrêt de traitement chez les 7,7% de patients ayant quitté l'essai clinique	24 167	0,217	111 297	1,8%
AS – E6 : Baisse de 10% de l'effet (baisse du Ratio de la perte de poids sous traitement – WEGOVY®)	22 854	0,143	159 652	46,0%
AS – F1 : Equations de risque diabètes Framingham offspring	22 637	0,197	114 966	5,11%
AS – F2 : Equations de risque MCV primaire NGT Framingham heart study	21 965	0,205	107 149	-2,03%
AS – F3 : Equations de risque MCV primaire diabétiques UKPDS82	22 044	0,201	109 641	0,24%
AS – F4 : Equations de risque MCV primaire diabétiques Swedish NDR	22 047	0,201	109 828	0,41%
AS – F5 : Equations de risque MCV secondaire NGT Framingham recurring CHD	22 030	0,201	109 494	0,11%
AS – F6 : Equations de risque MCV secondaire diabétique Framingham recurring CHD	22 044	0,201	109 474	0,09%
AS – F7 : Equations de risque cancer colorectal NIH-AARP	22 043	0,202	109 389	0,01%

	Δ Coût	Δ QALY	RDCR (€/QALY) WEGOVY vs D&E	% de variation du RDCR vs réfé- rence (€/ QALY)
AS – F8 : Equations de risque cancer endo- mètre Million Women study	21 999	0,204	108 061	-1,2%
AS – F9 : Equations de risque cancer sein Ahn et al	22 041	0,202	109 334	-0,04%
AS – G1 : Utilité en fonction du temps mé- thode de Soltoft et al	22 043	0,180	122 355	11,9%
AS – G2 : Utilité en fonction du temps mé- thode de Luah et al	22 043	0,216	101 926	-6,8%
AS – H1 : Exclusion des événements indési- rables (coûts et désutilités)	21 976	0,205	107 007	-2,2%
AS – I1 : Exclusion du surrisque de mortalité lié à l'IMC	22 040	0,133	165 845	51,6%
AS – J1 : Exclusion des états relatifs aux cancers	22 075	0,202	109 483	0,1%
AS – J2 : Exclusion de l'apnée du sommeil	23 245	0,194	119 530	9,3%
AS – J3 : Exclusion de la gonarthrose	22 096	0,201	110 145	0,7%
AS – K1 : Taux d'incidence de la chirurgie bariatrique basé sur Oberlin 2020	21 802	0,178	122 453	12,0%
AS – L1 : Baisse du prix du produit évalué - de █████	20 798	0,202	103 197	█████%
AS – L2 : Baisse du prix du produit évalué - de █████	19 553	0,202	97 019	█████%
AS – L3 : Baisse du prix du produit évalué - de █████	18 308	0,202	90 842	█████%
AS – L4 : Proportions des actes de chirurgie bariatrique basées sur la note de cadrage de la HAS	22 045	0,202	109 387	0,01%

Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

Analyses de sensibilité déterministes

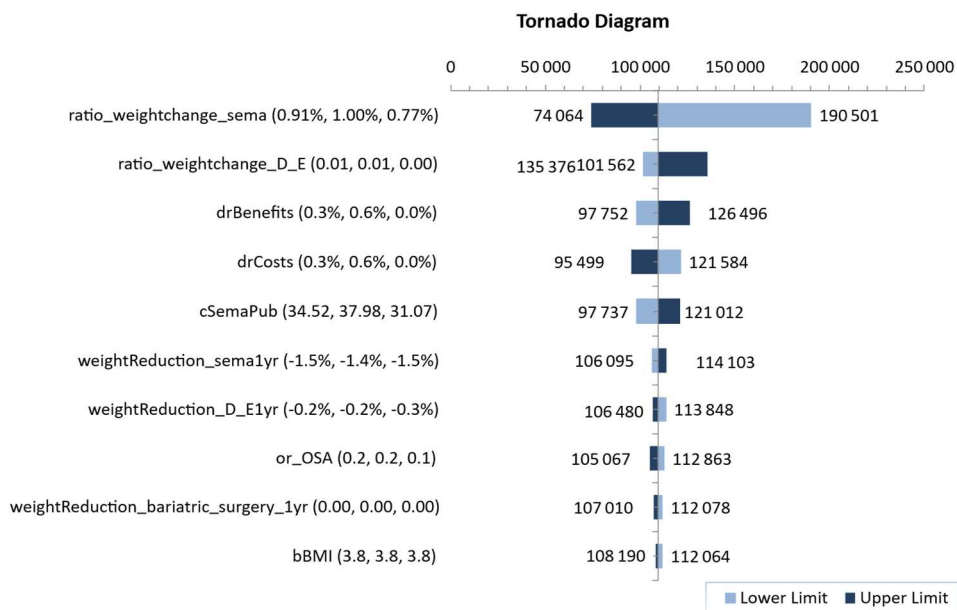
Tableau 56 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Analyse principale – RDCR 109 374 €/QALY	RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Ratio de la perte de poids sous traitement – WEGOVY®	190 501	74 064	74%	-32%
Ratio de la perte de poids sous traitement – Régime & Exercice	101 562	135 376	-7%	24%
Taux d'actualisation appliqué sur les résultats de santé	97 752	126 496	-11%	16%
Taux d'actualisation appliqué sur les coûts	121 584	95 499	11%	-13%
Coût total de la dose d'entretien de WEGOVY® par an	97 737	121 012	■	■
Efficacité de WEGOVY® sur la perte de poids à l'année 1	106 095	114 103	-3%	4%
Odds ratio de l'apnée du sommeil	112 863	105 067	3%	-4%
Efficacité de régime et exercice sur la perte de poids à l'année 1	113 848	106 480	4%	-3%
Efficacité de la chirurgie bariatrique sur la perte de poids à l'année 1	112 078	107 010	2%	-2%
IMC à l'inclusion	112 064	108 190	2%	-1%
Age de la ménopause	108 351	110 161	-1%	1%
Désutilité liée à la chirurgie bariatrique	108 590	110 170	-1%	1%
Efficacité de régime et exercice sur la perte de poids à 6 moi	109 842	108 651	0%	-1%
Coût annuel de l'apnée du sommeil	109 971	108 778	1%	-1%
Proportion avec pré-diabète de type 2	109 906	108 888	0%	0%
Proportion de femmes	108 866	109 873	0%	0%
Probabilité de retour en tolérance normale au glucose (NGT) après un prédiabète pour régime et exercice	108 940	109 822	0%	0%
Délai avec ostéoarthrose avant chirurgie	109 789	109 100	0%	0%
Coût total de WEGOVY® au deuxième trimestre	108 989	109 760	0%	0%
Coût annuel des traitements antidiabétiques pour le diabète de type 2	109 754	108 994	0%	0%

Figure 13 : Diagramme de Tornado - Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 14 : Plan coût-efficacité du RDCR de WEGOVY® versus R&E présentant les 1 000 simulations (AR)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

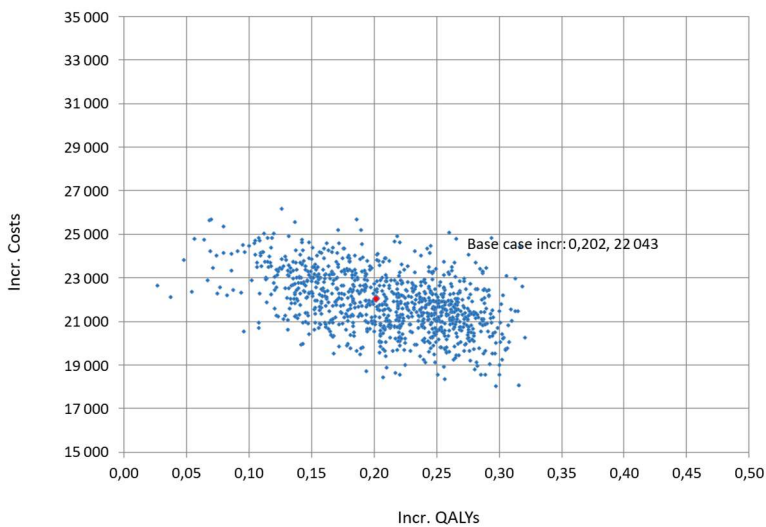


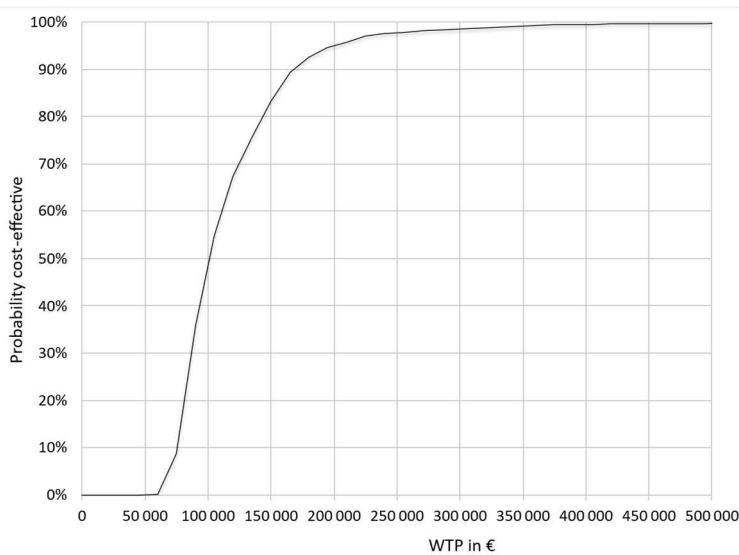
Tableau 57 : Valeurs de la PSA - Population ITT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Delta coûts	Delta QALY	RDCR (€/QALY)
Référence	22 043	0,202	109 374
PSA moyenne	21 880	0,210	104 280
Variation			-4,7 %
PSA IC95% borne basse	19 245	0,097	67 824
PSA IC95% borne haute	24 620	0,300	237 100

Figure 15 : Courbe d'acceptabilité WEGOVY® VS Régime et exercice

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Synthèse des scénarios sur le prix de sémaglutide

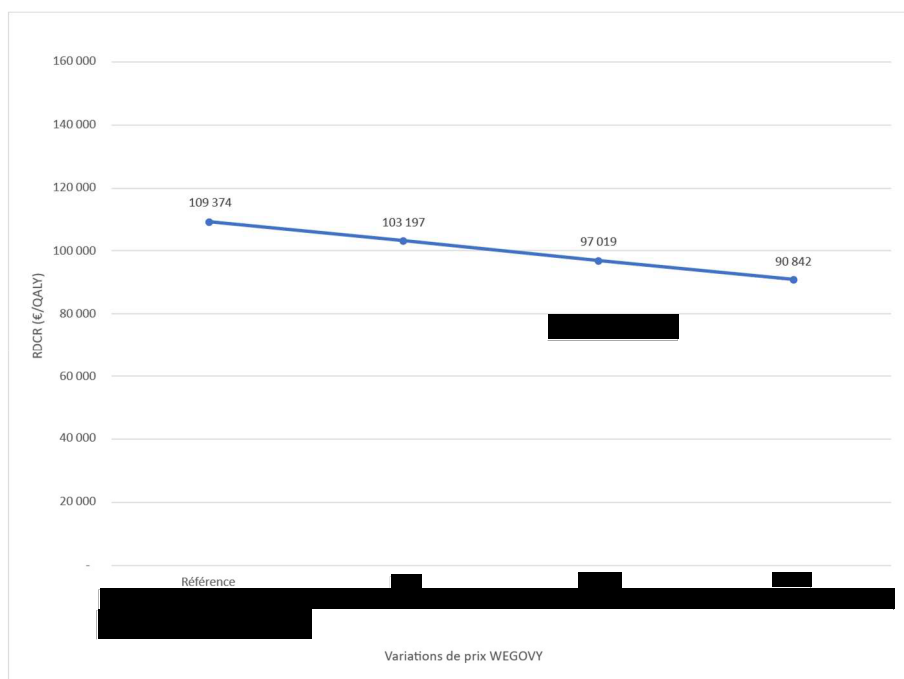
Tableau 58 : Synthèse des résultats des analyses en scénarios de variation de prix de WEGOVY®

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	RDCR (€)		Variation vs AR
	QALY	AVG	
Analyse de référence	109 374	251 663	-
Prix [REDACTED]	103 197	237 449	[REDACTED]
Prix [REDACTED]	97 019	223 235	[REDACTED]
Prix [REDACTED]	90 842	209 021	[REDACTED]

Figure 16 : RDCR en fonction du prix du WEGOVY® - Population ITT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1. Estimation de la population

5.1.1.1. Population cible

L'estimation de la population cible est issue de l'avis de la CT, et de la recommandation de la CT de restreindre l'initiation de prescription aux professionnels impliqués dans la prise en charge de l'obésité. L'avis CT mentionne que :

« La population cible de WEGOVY® correspond aux patients adultes ayant un IMC initial ≥ 35 kg/m², en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite.

D'après l'INSEE, au 1er janvier 2024, il y a 52 445 157 français âgés de plus de 19 ans. La prévalence de l'obésité sévère et morbide dans la population des 18-74 ans (c'est-à-dire avec un IMC ≥ 35 kg/m²) est de 4 à 5 %. Les recommandations de la HAS de juin 2022 précisent que la prévalence des patients atteignant les critères de succès en termes de perte de poids est de 20 % à 50 %. En l'absence de définition consensuelle de l'échec d'une prise en charge, la HAS propose de retenir la définition quantitative de l'échec suivante : perte à 6 mois de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, et d'y ajouter les éléments suivants : poursuite de la prise de poids, incapacité à modifier durablement ses comportements, absence de maintien du poids perdu ou aggravation des complications associées à l'obésité.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de WEGOVY (sémaglutide) est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients. ».

Dans le cadre de son avis en date du 23 octobre 2024, la Commission de la Transparence a émis la recommandation suivante dans la perspective d'une prise en charge en droit commun de la spécialité WEGOVY® : "Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY® (injection sous-cutanée, position dans la stratégie thérapeutique en seconde intention en association à des mesures hygiéno-diététiques, incertitudes d'un effet rebond à l'arrêt du traitement), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir : le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU)." L'avis de la CT conditionne le cadre de remboursement et n'a pas vocation à évoluer même en cas de levée des restrictions définies en octobre dernier par l'ANSM sur la base de l'avis CT. En conclusion, quel que soit l'issue des discussions en cours autour de l'extension de prescription initiale de WEGOVY® à l'ensemble des médecins généralistes, il n'est pas attendu d'impact sur l'estimation de la population cible prise en charge en droit commun.

Ainsi sur la base des spécialistes habilités à initier le WEGOVY® et la base de données "Démographie des professionnels de santé" de la DREES disponible en ligne, il a été établi un effectif des prescripteurs par spécialité. Pour les spécialités SM10, SM24 et SM54, il est attendu qu'un maximum de [REDACTED] des effectifs de ces spécialités présentent une spécialité en nutrition. La DREES recense un maximum

de 24 300 médecins spécialistes habilités à initier une prescription d'a-GLP1 dans la prise en charge de l'obésité.

[Redacted content]

Tableau 59 : Effectifs des spécialités susceptibles d'initier WEGOVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Spécialités susceptibles d'initier WEGOVY selon les recommandations de la CT	Effectif (Données DREES)	2023	Ratio pat./pr. (Données DATA)	CM12 GERS	2026	2027	2028
SM14 - Chirurgie viscérale et digestive	████		■		X	X	X
SM04 - Cardiologie et maladies vasculaires	████		■		X	X	X
SM10 - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique	████		■		X	X	X
SM16 - Endocrinologie et métabolisme	████		■		X	X	X
SM62 - Endocrino-diabéto-nutrition	████		■		X	X	X
SM19 - Gynécologie médicale	████		■		X	X	X
SM20 - Gynécologie obstétrique	████		■		X	X	X
SM24 - Gastro-entérologie et hépatologie	████		■		X	X	X
SM30 - Néphrologie	████		■		X	X	X
SM48 - Rhumatologie	████		■		X	X	X
Total médecins					████	████	████

Spécialités susceptibles d'initier WEGOVY selon les recommandations de la CT	Effectif (Données DREES)	2023	Ratio pat./pr. CM12 (Données DATA)	CM12 GERS	2026	2027	2028
Nbr de patients pouvant potentiellement recevoir une prescription					██████	██████	██████
Population cible					██████	██████	██████

Tableau 60 : Estimation de la population cible de WEGOVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Données	Source
Population cible de WEGOVY® (en incidence patient)	██████	██████

5.1.1.2. Projection de la population cible

Tableau 61 : Estimation de la population cible de WEGOVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Sources
Population incidente	██████	██████	██████	██████
Population prévalente	██████	██████	██████	Calcul

5.1.2. Scénarios comparés

5.1.2.1. Estimation des parts de marché

Tableau 62 : Distribution des parts de marché SANS l'introduction de WEGOVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché - Régime et exercice	100 %	100 %	100 %
Part de marché WEGOVY®	0 %	0 %	0 %
Total	100 %	100 %	100 %

Tableau 63 : Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de WEGOVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché - Régime et exercice	██████	██████	██████
Part de marché WEGOVY®	██████	██████	██████
Total	100 %	100 %	100 %

5.1.3. Le modèle de l'AIB

Figure 17 : Structure du modèle d'impact budgétaire en analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	SCENARIO « SANS » WEGOVY®	SCENARIO « AVEC » WEGOVY®
Population d'analyse	Patient adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m ² en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite à 6 mois.	
Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> Régime et exercice 	<ul style="list-style-type: none"> Régime et exercice WEGOVY®
Parts de marché considérées	Prise en charge actuelle (Cf. section 3.4)	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (Cf. section 3.4)
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> Les coûts d'acquisition ; Les coûts de suivi ; Les coûts des EI Les coûts des complications liées à l'obésité. 	<ul style="list-style-type: none"> Les coûts d'acquisition ; Les coûts de suivi ; Les coûts des EI Les coûts des complications liées à l'obésité.

Différentiel de coût :

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

5.1.3.1. Intégration des données cliniques

Tableau 64 : synthèse des données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Coût des complications liées à l'obésité	Fréquence par intervention et par année					
	WEGOVY®			Régime et Exercice		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Infarctus du myocarde fatal	0,00 %	0,03 %	0,04 %	0,00 %	0,04 %	0,04 %
Infarctus du myocarde non-fatal	0,00 %	0,09 %	0,10 %	0,00 %	0,11 %	0,12 %
Angor de poitrine instable non fatale	0,00 %	0,10 %	0,11 %	0,00 %	0,11 %	0,12 %
Angor de poitrine instable fatale	0,00 %	0,04 %	0,04 %	0,00 %	0,05 %	0,05 %
AVC non fatal	0,00 %	0,07 %	0,07 %	0,00 %	0,08 %	0,08 %
AVC fatal	0,00 %	0,02 %	0,02 %	0,00 %	0,02 %	0,02 %
Accident ischémique transitoire	0,00 %	0,02 %	0,02 %	0,00 %	0,02 %	0,03 %
Cancer	0,05 %	0,11 %	0,17 %	0,05 %	0,12 %	0,18 %
Apnée du sommeil	22,04 %	21,86 %	23,82 %	32,21 %	35,03 %	34,60 %
Gonarthrose non fatale	0,00 %	0,35 %	0,36 %	0,00 %	0,58 %	0,58 %
Gonarthrose fatale	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Chirurgie bariatrique non fatale	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	1,69 %	1,64 %
Chirurgie bariatrique fatale	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

5.1.3.2. Durée de traitement

Tableau 65 : Durée et fréquence de traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitement	Dose de maintenance	Voie d'administration	Fréquence	Durée du traitement	Sources
WEGOVY®	2,4 mg	Sous-cutanée	1x / semaine	3 ans (analyse de référence) 16,6 % d'arrêt de traitement	Novo Nordisk Hypothèses STEP-1
Régime et exercice	NA	NA	NA		

5.1.3.3. Données de mortalité

Le modèle d'impact budgétaire considère la mortalité liée aux événements cardiovasculaires et événements considérés comme des complications de l'obésité (infarctus du myocarde, angor de poitrine instable, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, cancer, apnée du sommeil, gonarthrose, chirurgie bariatrique). En effet, à partir des traces du modèle coût-efficacité, la survenue des événements est distinguée entre les événements non-fatals et les événements fatals.

Les patients présentant un événement fatal sont donc décédés et ne sont plus comptabilisés sans la cohorte à partir de l'année suivant la survenue de cet événement.

Pour les patients ne présentant que des événements non-fatals, considérant l'âge des patients de la population d'analyse (46,5 ans dans l'essai STEP-1) le taux de décès estimé dans la population générale est d'environ 1% par an. Compte-tenu du faible impact de la considération de la mortalité de la population générale sur une période de 3 ans, et la similarité de cet impact entre les deux bras de traitement, il est fait l'hypothèse de ne pas considérer de données de mortalité de la population générale, et ce choix avait été validé lors de la précédente évaluation de WEGOVY® par la CEESP.

5.1.3.4. Données de tolérance

Tableau 66 : Synthèse des données de tolérance intégrées dans le modèle d'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	WEGOVY®		Régime et exercice	
	Evénements (n)	Fréquence annuelle	Evénements (n)	Fréquence annuelle
Appendicite	5	0,3%	1	0,1%
Gastro-entérite	5	0,3%	-	-
Pyélonéphrite	2	0,1%	-	-
Douleurs abdominales	4	0,2%	-	-
Vomissements	4	0,2%	-	-
Colite	2	0,1%	-	-
Hernie hiatale	2	0,1%	-	-
Pancréatite aiguë	4	0,2%	-	-
Cholélithiase	12	0,6%	1	0,1%
Cholécystite	4	0,2%	-	-
Cholécystite aiguë	4	0,2%	-	-

5.2. Les coûts

Tableau 67 : Références retenues pour l'estimation des coûts

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Poste de coûts	Référence	Coûts publiés en	Coûts exprimés en	Description
Coûts d'acquisition	WEGOVY®	-	€, 2025	Prix revendiqué
	NOVO NORDISK Régime et exercice Hypothèse			Absence de coût d'acquisition appliqué au comparateur
Coûts suivi	Base de données de l'assurance maladie	€, 2024	€, 2025	Coûts des consultations liées au suivi médical de la pathologie
Coût des complications liées à l'obésité	ATIH, Tarif des GHM	€, 2025	€, 2025	Evénements intégrés dans le modèle <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde (fatal & non fatal) - Angor de poitrine instable (fatal & non fatal) - Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (fatal & non fatal) - Accident ischémique transitoire - Gonarthrose (fatale & non fatale) - Chirurgie bariatrique (fatale & non fatale)
	Lejeune et al (65)	€, 2002	€, 2025	Cancer
	Atsou et al (58)	€, 2021		
	Poullié et al (66)	€, 2013	€, 2025	Apnée du sommeil
Evènements indésirables (EI)	ATIH, Tarif des GHM	€, 2025	€, 2025	EI intégrés dans le modèle <ul style="list-style-type: none"> - Appendicite - Gastro-entérite - Pyélonéphrite - Douleurs abdominales - Vomissements - Colite - Hernie hiatale - Pancréatite aiguë - Cholélithiase - Cholécystite - Cholécystite aiguë

Tableau 68 : Synthèse de l'intégration des différents postes de dépenses intégrés dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût annuel	Sources
Coût d'acquisition			
WEGOVY®	1 injection par semaine (année 1)	██████ €	Posologie : RCP Valorisation : revendications industriel
Régime et exercice		0 € / an	Posologie : RCP, avis d'experts Valorisation : Hypothèse
Coûts de suivi			
Consultation d'un généraliste		19,36 €	Volume : avis expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Consultation d'initiation de traitement par analogue GLP avec un médecin spécialiste		29,88 €	Volume : avis expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Coût de suivi annuel		38,72 €	
Coûts de prise en charge des complications liées à l'obésité			
Infarctus du myocarde (fatal & non-fatal)		3 107 € / an	Fréquence : Modèle CE Valorisation : Tarifs GHM 2025 et littérature
Angor de poitrine instable (fatal & non-fatal)		2 276 € / an	
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (fatal & non-fatal)		2 988 € / an	
Accident ischémique transitoire		1 988 € / an	
Cancer		17 908 € / an	
Apnée du sommeil		2 214 € / an	
Gonarthrose (fatal & non-fatal)		5 203 € / an	
Chirurgie bariatrique (fatal & non-fatal)		9 406 € / an	
Coûts liés aux événements indésirables			
WEGOVY®		53,58 € / an	Fréquence : Essai STEP – 1 Valorisation : Tarifs GHS 2025
Régime et exercice		2,28 € / an	Fréquence : Essai STEP – 1 Valorisation : Tarifs GHS 2025

5.3. Analyses de sensibilité

5.3.1. Analyses en scénario

Tableau 69 : Scénario alternatifs réalisés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario	Justification de l'option alternative testée
Population cible	Estimation à partir de la restriction prescription	1	Variation de la population cible selon les bornes basse (-10%)	Bornes hautes & basses de la restriction de prescription
		2	Variation de la population cible selon les bornes haute (+10%)	
Coût d'acquisition du WEGOVY®	2,4 mg : █████ € 1,7 mg : █████ € 0,25 0,5 et 1 mg : █████ €	1	2,4 mg : █████ € 1,7 mg : █████ € 0,25 0,5 et 1 mg : █████ € soit un prix inférieur de █ %	Guide méthodologique de la HAS
		2	2,4 mg : █████ € 1,7 mg : █████ € 0,25 0,5 et 1 mg : █████ € soit un prix inférieur de █ %	
		3	2,4 mg : █████ € 1,7 mg : █████ € 0,25 0,5 et 1 mg : █████ € soit un prix inférieur █ %	
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 - 10 points de part de PDM (PP) : Année 1 : █ % Année 2 : █ % Année 3 : █ %	Guide méthodologique de la HAS
		6	PDM + 10 points de part de PDM (PP) : Année 1 : █ % Année 2 : █ % Année 3 : █ %	
Horizon temporel de 5 ans	Horizon temporel à 3 ans	8	Calculer l'impact budgétaire sur un horizon de 5 ans	Guide Méthodologique de la HAS

5.3.2. Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 70 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité des données d'entrée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Caractéristiques patients				
Population française âgés de plus de 19 ans	52 445 157	+ / - 20 %	41 956 125,6	62 934 188,4
Taux d'incidence annuel	0,0037		0,003216	0,004824
Population adulte obèse	0,045		0,04	0,05
Échec de la perte de poids	0,8		0,5	0,96
Population estimée par la restriction de prescription	██████		██████	██████
Données d'efficacité				
WEGOVY® Risque d'EI : appendicite	0,27%	+ / - 20 %	0,22%	0,32%
WEGOVY® Risque d'EI : gastro-entérite	0,27%		0,22%	0,32%
WEGOVY® Risque d'EI : pyélonéphrite	0,11%		0,09%	0,13%
WEGOVY® Risque d'EI : Douleurs abdominales	0,22%		0,17%	0,26%
WEGOVY® Risque d'EI : vomissements	0,22%		0,17%	0,26%
WEGOVY® Risque d'EI : Colite	0,11%		0,09%	0,13%
WEGOVY® Risque d'EI : Hernie hiatale	0,11%		0,09%	0,13%
WEGOVY® Risque d'EI : Pancréatite aiguë	0,22%		0,17%	0,26%
WEGOVY® Risque d'EI : Cholélithiase	0,65%		0,52%	0,78%
WEGOVY® Risque d'EI : Cholécystite	0,22%		0,17%	0,26%
WEGOVY® Risque d'EI : Cholécystite aiguë	0,22%		0,17%	0,26%
Régime et exercice Risque d'EI : Appendicite	0,05%		0,04%	0,06%
Régime et exercice Risque d'EI : Cholélithiase	0,05%		0,04%	0,06%
Données cliniques issues des traces de Markov année 1 – bras WEGOVY®	En fonction du paramètre (13 événements)		+ / - 20 %	En fonction du paramètre (13 événements)
Données cliniques issues des traces de Markov année 2 – bras WEGOVY®				
Données cliniques issues des traces de Markov année 3 – bras WEGOVY®				

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Données cliniques issues des traces de Markov année 4 – bras WEGOVY®				
Données cliniques issues des traces de Markov année 5 – bras WEGOVY®				
Données cliniques issues des traces de Markov année 1 – bras R&E				
Données cliniques issues des traces de Markov année 2 – bras R&E				
Données cliniques issues des traces de Markov année 3 – bras R&E				
Données cliniques issues des traces de Markov année 4 – bras R&E				
Données cliniques issues des traces de Markov année 5 – bras R&E				
Données de coûts				
Coût du spécialiste (par visite)	29,88	+ / - 20 %	23,90	35,85
Coût du médecin généraliste (par visite)	19,36		15,49	23,23
Coûts de comorbidité (annuels) : Infarctus du myocarde fatal	3 107		2 486	3 728
Coûts de comorbidité (annuels) : Infarctus du myocarde non fatal	3 107		2 486	3 728
Coûts de comorbidité (annuels) : Angor de poitrine instable non fatale	2 276		1 821	2 732
Coûts de comorbidité (annuels) : Angor de poitrine instable fatale	2 276		1 821	2 732
Coûts de comorbidité (annuels) : Accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal	2 988		2 391	3 586
Coûts de comorbidité (annuels) : AVC fatal	2 988		2 391	3 586
Coûts de comorbidité (annuels) : Accident ischémique transitoire	1 988		1 591	23 86
Coûts de comorbidité (annuels) : Cancer	17 908		14 327	21 490
Coûts de comorbidité (annuels) : Apnée du sommeil	2 214		1 771	2 657
Coûts de comorbidité (annuels) : Gonarthrose non fatale	5 203		4 162	6 243
Coûts de comorbidité (annuel) : Gonarthrose fatale	5 203		4 162	6 243

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Coûts de comorbidité (annuel) : Chirurgie bariatrique non fatale	9 406		7 525	11 287
Coûts de comorbidité (annuel) : Chirurgie bariatrique fatale	9 406		7 525	11 287
Coûts du traitement des événements indésirables : Appendicite	2 111		1 689	2 533
Coûts du traitement des événements indésirables : Gastro-entérite	1 348		1 079	1 618
Coûts du traitement des événements indésirables : Pyélonéphrite	3 527		2 822	4 233
Coûts du traitement des événements indésirables : Douleurs abdominales	639		511	767
Coûts du traitement des événements indésirables : Vomissements	981		7 85	1 177
Coûts du traitement des événements indésirables : Colite	1 472		1 178	1 767
Coûts du traitement des événements indésirables : Hernie hiatale	2 337		1 870	2 805
Coûts du traitement des événements indésirables : Pancréatite aiguë	2 767		2 214	3 321
Coûts du traitement des événements indésirables : Cholélithiase	2 123		1 699	2 548
Coûts du traitement des événements indésirables : Cholécystite	2 331		1 865	2 797
Coûts du traitement des événements indésirables : Cholécystite aiguë	3 804		3 043	4 565
WEGOVY® : Coût du flacon (dose de maintenance)	264,66		211,73	317,59
WEGOVY® : Coût du flacon (dose initiation 0,25 0,5 et 1 mg)	204,09		163,27	244,91
WEGOVY® : Coût du flacon (dose initiation 1,7 mg)	216,67		173,34	260,00
WEGOVY® : Nombre de semaines entre les visites chez le médecin généraliste	26		20,8	31,2
Régime et exercice uniquement : Nombre de semaines entre les visites chez le médecin généraliste	26		20,8	31,2

5.4. Présentation des résultats

5.4.1. Présentation des populations

Tableau 71 : Effectif des populations

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		██████	██████	██████	██████
Scénario sans WEGOVY®					
Population rejointe	Régime et exercice	██████	██████	██████	██████
Scénario AVEC WEGOVY®					
Population rejointe	WEGOVY®	██████	██████	██████	██████
	Régime et exercice	██████	██████	██████	██████

5.4.2. Résultats sur les coûts

Tableau 72 : Analyse de référence : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de WEGOVY, par poste de coût, par année et en cumulé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

		Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario WEGOVY®	sans	Régime et exercice				
		Coûts de l'acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €	0 €
		Coûts de suivi	8 168 391 €	16 336 722 €	24 487 716 €	48 992 829 €
		Coûts liés aux EI	481 111 €	962 218 €	1 442 304 €	2 885 633 €
		Coûts des complications liées à l'obésité	152 572 931 €	421 054 979 €	629 609 423 €	1 203 237 332 €
		TOTAL	161 222 433 €	438 353 919 €	655 539 444 €	1 255 115 795 €
Scénario WEGOVY®	avec	Régime et exercice				
		Coûts de l'acquisition des traitements	- €	- €	- €	- €
		Coûts de suivi	5 717 874 €	11 517 389 €	17 631 418 €	34 866 681 €
		Coûts liés aux EI	336 778 €	622 459 €	925 986 €	1 885 222 €
		Coûts des complications liées à l'obésité	106 801 051 €	296 843 768 €	453 325 525 €	856 970 345 €
		TOTAL bras régime et exercice	112 855 703 €	308 983 616 €	471 882 929 €	893 722 248 €

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
	WEGOVY®				
	Coûts de l'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts de suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts liés aux EI	3 391 780 €	6 107 448 €	8 384 649 €	17 883 877 €
	Coûts des complications liées à l'obésité	31 471 670 €	66 233 126 €	104 129 844 €	201 834 640 €
	TOTAL bras WEGOVY®	171 316 716 €	324 758 391 €	463 021 558 €	959 096 664 €
	TOTAL	284 172 418 €	633 742 007 €	934 904 487 €	1 852 818 912 €

5.4.3. Impact budgétaire

Tableau 73 : Impact budgétaire relatif à l'introduction de WEGOVY chez les patients avec un IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ et non diabétiques.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts de l'acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts de suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts liés aux EI	3 247 447 €	5 767 689 €	7 868 331 €	16 883 467 €
IB lié aux coûts des complications liées à l'obésité	-14 300 209 €	-57 978 085 €	-72 154 054 €	-144 432 348 €
Infarctus du myocarde fatal	-66 €	-21 464 €	-30 957 €	-52 488 €
Infarctus du myocarde non-fatal	-230 €	-69 855 €	-101 486 €	-171 572 €
Angor de poitrine instable non fatale	-152 €	-47 968 €	-69 361 €	-117 481 €
Angor de poitrine instable fatale	-55 €	-17 989 €	-25 915 €	-43 959 €
Accident Vasculaire Cérébral (AVC) non fatal	-116 €	-36 883 €	-53 735 €	-90 734 €
AVC fatal	-29 €	-9 536 €	-13 784 €	-23 350 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Accident ischémique transitoire	-39 €	-11 574 €	-17 239 €	-28 851 €
Cancer	-43 363 €	-187 089 €	-322 013 €	-552 465 €
Apnée du sommeil	-14 251 032 €	-36 294 593 €	-42 257 486 €	-92 803 110 €
Gonarthrose non fatale	-5 111 €	-1 527 196 €	-1 954 877 €	-3 487 184 €
Gonarthrose fatale	-15 €	-4 595 €	-5 882 €	-10 493 €
Chirurgie bariatrique non fatale	0 €	-19 735 518 €	-27 282 206 €	-47 017 724 €
Chirurgie bariatrique fatale	0 €	-13 825 €	-19 111 €	-32 935 €
Total	122 949 986 €	195 388 088 €	279 365 044 €	597 703 118 €

5.5. Analyses de l'incertitude

5.5.1. Analyses en scénarios

Tableau 74 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Valeur en scénario	Coût de la pratique courante à 3 ans	Coût de la pratique future à 3 ans	Impact budgétaire à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence	
Population cible	Scénario 1 : Population cible – variation de -10%	█████ patients en année 1, █████ en année 2, et █████ en année 3	█████ patients en année 1, █████ en année 2, et █████ en année 3	1 129 604 215 €	1 667 537 021 €	537 932 806 €	-10 %
	Scénario 2 : Population cible – variation de +10%	█████ patients en année 1, █████ en année 2, et █████ en année 3	█████ patients en année 1, █████ en année 2, et █████ en année 3	1 380 627 374 €	2 038 100 804 €	657 473 430 €	+10 %
	Scénario 3 : 2,4 mg : █████ €	2,4 mg : █████ € 1,7 mg : █████ € 0,25 mg : █████ €	1 255 115 795 €	1 816 821 105 €	561 705 310 €	█████	

Paramètres		Valeur de référence	Valeur en scénario	Coût de la pratique courante à 3 ans	Coût de la pratique future à 3 ans	Impact budgétaire à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Coût d'acquisition du WEGOVY®	Diminution du prix TTC (- [REDACTED])	1,7 mg : [REDACTED] € 0,25 0,5 et 1 mg : [REDACTED] €	0,5 et 1 mg : [REDACTED] € , soit un prix inférieur de [REDACTED]				
	Scénario 4 : Diminution du prix TTC (- [REDACTED])		2,4 mg : [REDACTED] € 1,7 mg : [REDACTED] € 0,5 et 1 mg : [REDACTED] €, soit un prix inférieur de [REDACTED]	1 255 115 795 €	1 780 823 297 €	525 707 502 €	[REDACTED]
	Scénario 5 : Diminution du prix TTC (- [REDACTED])		2,4 mg : [REDACTED] € 1,7 mg : [REDACTED] € 0,5 et 1 mg : [REDACTED] €, soit un prix inférieur de [REDACTED]	1 255 115 795 €	1 744 825 489 €	489 709 695 €	[REDACTED]
Evénements indésirables	Scénario 6	Prise en compte des coûts liés aux EI	Exclusion des coûts liés aux EI	1 252 230 162 €	1 833 049 813 €	580 819 651 €	-3 %
Répartition des parts de marché et de la population cible	Scénario 7 : PDM - 10pp		Année 1 : [REDACTED] Année 2 : [REDACTED] Année 3 : [REDACTED]	1 255 115 795 €	1 645 060 736 €	389 944 941 €	-35 %
	Scénario 8 : PDM + 10pp		Année 1 : [REDACTED] Année 2 : [REDACTED] Année 3 : [REDACTED]	1 255 115 795 €	2 060 577 089 €	805 461 294 €	+35 %
Horizon temporel de 5 ans	Scénario 9	Horizon temporel de 3 ans	Horizon temporel de 5 ans	3 134 144 270 €	4 461 960 485 €	1 327 816 215 €	+122 %

5.5.2. Analyse déterministe

Figure 18 : Analyse de référence : Diagramme de Tornado

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

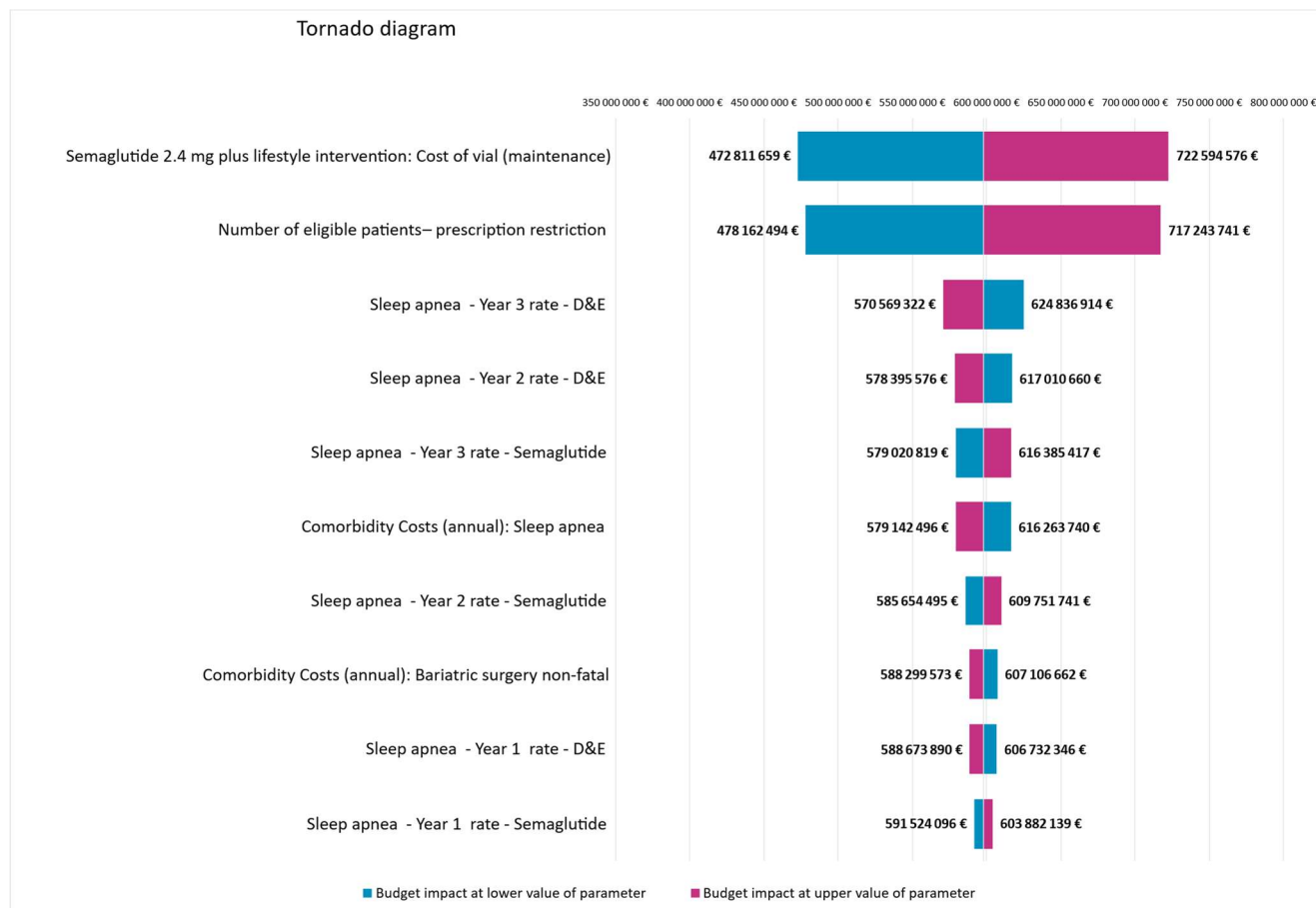


Tableau 75 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètre	Valeur de référence	Borne basse	Incrément de coût	Différence avec la valeur de référence	Borne haute	Incrément de cout	Différence avec la valeur de référence
Impact budgétaire : analyse de référence	597 703 118 €						
WEGOVY® 2,4 mg : Coût du flacon (dose de maintenance)	██████ €	██████ €	██████ ████████	██████ %	██████	██████ ████████	██████ %
Nombre de patients éligibles traités (Restriction de prescription)	██████	██████	-119 540 624 €	-20,00 %	253200	119 540 624 €	+20,00 %
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 3 - régime et exercice	34,6%	27,7%	27 133 796 €	+4,54 %	41,5%	- 27 133 796 €	-4,54 %

Paramètre	Valeur de référence	Borne basse	Incrément de coût	Différence avec la valeur de référence	Borne haute	Incrément de cout	Différence avec la valeur de référence
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 2 - régime et exercice	35%	28%	19 307 542 €	+3,23 %	42%	- 19 307 542 €	-3,23 %
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 3 - WEGOVY®	23,8%	19,1%	- 18 682 299 €	-3,13 %	28,6%	18 682 299 €	+3,13 %
Coûts de comorbidité (annuel): Apnée du sommeil	2 214	1 771	18 560 622 €	+3,11 %	2 657	- 18 560 622 €	-3,11 %
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 2 - WEGOVY®	21,9%	17,5%	- 12 048 623 €	-2,02 %	26,2%	12 048 623 €	+2,02 %
Coûts de comorbidité (annuel) : Chirurgie bariatrique non fatale	9 406	7 525	9 403 545 €	+1,57 %	11 287	-9 403 545 €	-1,57 %
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 1 - régime et exercice	32,2%	25,8%	9 029 228 €	+1,51%	38,7%	-9 029 228 €	-1,51%
Taux d'incidence de l'apnée du sommeil - année 1 - WEGOVY®	22,0%	17,6%	-6 179 022 €	-1,03%	26,5%	6 179 022 €	+1,03%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	113
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	114

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 29/04/2025 puis actualisé le 23/06/2025) ;
- rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 29/04/2025 puis actualisé le 23/06/2025) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (dépôt le 29/04/2025 puis actualisé le 23/06/2025) ;
- versions électronique des modèles économique et d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 29/04/2025 puis actualisé le 23/06/2025) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 06/06/2025.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

CONTEXTE ET DONNEES CLINIQUES

Données cliniques

1. Pouvez-vous davantage décrire les caractéristiques des patients issus de l'essai SELECT ?
2. Pouvez-vous davantage présenter les données issues de l'accès précoce de WEGOVY, notamment celles relatives à la durée de suivi et à la mortalité ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

3. Compte tenu du caractère chronique de la pathologie et de son évolution au cours du temps, pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario vie entière ?

Comparateurs

4. Pouvez-vous argumenter la pertinence d'avoir recours aux données du GERS pour le choix des comparateurs et présenter de manière détaillée ces données ?
5. **Concernant les comparateurs qui n'ont pas été retenus, pouvez-vous :**

- a. justifier davantage l'exclusion du liraglutide au regard de son taux d'utilisation en pratique courante ? En fonction des éléments apportés, une analyse de sensibilité en scénario intégrant l'étude STEP-8 (versus liraglutide) pourra être réalisée.
- b. discuter de l'impact attendu sur les résultats de l'exclusion du tirzepatide ? Une analyse de sensibilité en scénario est attendue, tenant compte des dernières données disponibles pour le tirzepatide montrant une efficacité supérieure de ce produit par rapport à WEGOVY.
- c. discuter davantage de la non-inclusion de la chirurgie bariatrique, au regard de son indication partiellement superposable à l'indication de WEGOVY et du recours à cette prise en charge en pratique courante ? Quel pourcentage de patients pourrait être éligible aux deux stratégies thérapeutiques ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Pouvez-vous compléter la comparaison des caractéristiques de la population ITT de l'essai STEP-1, dont celles relatives aux comorbidités, à celle correspondant à la population de remboursement ?
7. Pouvez-vous discuter de l'impact potentiel sur les résultats des différences identifiées entre la population simulée et la population susceptible d'être traitée en vie réelle (notamment en termes d'âge, de sexe, de diabète de type 2 (DT2) et d'IMC) ? Les forest-plot des analyses en sous-groupe pourront être fournies afin d'alimenter la discussion.

Choix et structure du modèle

8. Pouvez-vous discuter le rationnel clinique de mobiliser un modèle intégrant autant d'états et d'événements au regard des données cliniques disponibles et pouvez-vous définir précisément l'ensemble des états du modèle, notamment en se fondant sur leurs caractéristiques cliniques ?
9. Pouvez-vous justifier cliniquement la modélisation d'un état « pré-DT2 » et pouvez-vous justifier l'absence d'état « pré-DT2 + cancer » ?
10. Pouvez-vous discuter de la prise en compte du temps passé avec une obésité ou IMC élevé sur les événements dans le modèle Markovien actuel ?

Intégration des données cliniques dans le modèle

Lorsque des sources de données différentes et/ou externes sont mobilisées dans l'estimation des probabilités de transition ou d'occurrence d'un événement donné, il est attendu une comparaison des caractéristiques des populations de chacune des sources avec la population simulée. Une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation est attendue.

11. Pouvez-vous davantage justifier le choix de recourir aux données de l'essai STEP-1 plutôt qu'aux données des autres études disponibles ? Pouvez-vous présenter l'ensemble des résultats des études qui sont mobilisés afin de justifier les choix et hypothèses retenus dans l'analyse de l'efficacité (par exemple, les données d'efficacité de WEGOVY au cours du temps des études STEP-1 et 5) par bras de traitement ?

Explication : les données d'efficacité intégrées pour les 7 premiers cycles ne semblent pas correspondre aux données du CSR.

12. **Pouvez-vous justifier le recours à une revue de littérature couplée à une revue pragmatique pour l'estimation des équations de risque relatives aux complications, datant respectivement de 2017 et 2018 ? Une mise à jour serait appréciée.**
 13. Concernant les équations de risque liées aux cancers, pouvez-vous préciser à quoi correspondent les exposants dans les formules des équations présentées ?
 14. **Concernant l'estimation des équations de risque des maladies cardiovasculaires à partir de l'essai SELECT :**
 - a. **pouvez-vous décrire l'estimation des 3,1 % de patients de l'essai STEP-1 présentant des caractéristiques similaires aux patient de l'essai SELECT et présenter les caractéristiques retenues pour l'identification de ces patients ?**
 - b. **pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle l'IMC n'a pas d'impact sur l'incidence d'un 2e événement cardio-vasculaire ?**
 15. **Concernant l'intégration de la mortalité, pouvez-vous :**
 - a. **expliquer le surrisque en fonction de l'IMC pour les patients sans comorbidité ?**
 - b. **justifier l'absence de double comptage lié à l'intégration d'une part d'une surmortalité liée à l'IMC et d'autre part d'une surmortalité liée aux complications ?**
 - c. **présenter les hypothèses relatives à la mortalité associées à chaque complication ?**
 - d. **réaliser une analyse de sensibilité en scénario en excluant le surrisque lié à l'IMC ?**
 16. **Concernant l'intégration de l'incidence des cancers, pouvez-vous :**
 - a. **justifier ce choix au regard du faible niveau de preuve de l'existence d'une corrélation entre les cancers et l'IMC, de l'âge moyen de la population simulée et de l'horizon temporel modélisé ?**
 - b. justifier l'absence de prise en compte de l'âge des patients dans le calcul de l'incidence des cancers ?
 - c. réaliser une analyse de sensibilité en scénario excluant les états relatifs au cancer ?
 17. Pouvez-vous préciser la méthode d'intégration des patients dont la perte de poids est inférieure à 5% dans le bras WEGOVY (environ 15% des patients de l'essai STEP-1) ?
-

EVENEMENTS INTERCURRENTS

Arrêt de traitement

18. **Pouvez-vous dans l'analyse de référence modifier l'hypothèse, très incertaine, selon laquelle les patients sont traités par WEGOVY tout au long de l'horizon temporel, au regard des recommandations de la HAS sur l'obésité, des données disponibles n'appuyant pas cette hypothèse (24,7 % d'arrêt après 2 ans chez les patients ayant bénéficié de l'accès précoce et 7,7 % d'arrêt chez les patients de l'essai STEP-1) et de l'hypothèse d'une diminution de l'effet traitement au cours du temps ? Des analyses de sensibilité en scénario sont attendues avec différents taux d'arrêt de traitement.**
19. **En lien avec la question 18, pouvez-vous discuter d'un possible effet rebond à la suite d'un arrêt du traitement par WEGOVY et son impact sur les résultats de l'analyse économique ?**

Apnée du sommeil

20. Concernant l'intégration de l'apnée du sommeil, pouvez-vous :
 - a. justifier la source retenue, notamment au regard de son ancienneté (2002) ?

- b. expliquer le choix d'appliquer une probabilité de survenue de l'apnée du sommeil uniquement en fonction de l'IMC, en excluant d'autres variables d'intérêt (sexe, âge, etc.) ?
- c. en lien avec la question 20.b, justifier l'absence de réalisation d'une équation de risque ?
- d. explorer l'incertitude liée à ce paramètre à travers des analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario ?

Chirurgie bariatrique

- 21. Concernant le taux d'incidence retenu pour la chirurgie bariatrique, pouvez-vous :
 - a. expliquer la différence de ce taux par rapport au premier dossier économique, soumis en 2022 ?
 - b. justifier le choix de la source retenue (Oberlin et al. 2020) ? Sans justification robuste il est attendu que l'incidence disponible dans la note de cadrage HAS¹ soit privilégiée en analyse de référence ou tout autre référence plus récente. Des analyses de sensibilité en scénario pourront être fournies.

Événements indésirables

- 22. Pouvez-vous préciser les pourcentages d'événements indésirable (EI) modélisés dans chaque bras de traitement ?
- 23. Pouvez-vous discuter de l'absence de prise en compte des cancers liés aux traitements par analogue du GLP-1, décrits dans le plan de gestion des risques ?
- 24. Pouvez-vous discuter de la persistance des EI dans le temps, notamment lors d'un arrêt de traitement et leur impact sur l'estimation des résultats de l'analyse économique ?
- 25. Pouvez-vous discuter de l'impact potentiel de certains EI liés à WEGOVY de nature gastro-intestinale (diarrhée et vomissement notamment) sur la perte de poids des patients ?

GESTION DE LA DIMENSION TEMPORELLE

- 26. **Pouvez-vous apporter un rationnel clinique à la méthode d'estimation de la perte d'effet traitement au cours du temps sur la perte de poids à partir de données ponctuelles ? Par ailleurs, pouvez-vous mener des analyses de sensibilité en scénario avec des dynamiques de perte d'effet traitement sur la perte de poids alternatives ?**

N.B. : Les éléments de cette question pourront être impactés par les éléments apportés à la question 18.

- 27. Concernant l'application d'un effet traitement sur l'ensemble des paramètres biologiques (hors perte de poids) constant au cours du temps :
 - a. pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats du choix de modéliser un effet traitement sur ces paramètres en se fondant sur des données exploratoires de l'essai SELECT-1 ?
 - b. pouvez-vous discuter de la cohérence et de la plausibilité clinique de ce choix au regard de la modélisation d'une diminution de l'effet traitement sur le poids ?

Au regard des éléments apportés aux points a. et b., il est attendu une modification de la modélisation de l'effet traitement sur ces paramètres en analyse de référence.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

¹ Haute Autorité de Santé - Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 - Rapport d'évaluation

28. Pouvez-vous justifier l'absence de collecte de questionnaires EQ-5D-5L dans les différents essais cliniques ? Pour rappel, le recours au système EQ-5D-3L est recommandé dans le guide de la HAS publié en 2020 à titre transitoire en l'absence d'un recueil des états de santé par un questionnaire EQ-5D-5L.
29. **Concernant la conversion des données des questionnaires SF-36 en données de qualité de vie EQ-5D-3L, pouvez-vous :**
- fournir le rapport complet contenant notamment une présentation des scores recueillis au cours de l'essai STEP-1 par bras de traitement ?**
 - argumenter le choix de la fonction de mapping retenue notamment son application à la population simulée et la disponibilité dans l'essai des variables intégrées dans la fonction de mapping ?**
 - discuter les limites de l'approche de Rowen et al. (2009) notamment concernant la potentielle surestimation des états de santé EQ-5D-3L par rapport aux SF-36 pour les patients présentant un état de santé grave, ce qui pourrait favoriser le produit ?**
30. **Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats du recours à une matrice de préférence anglaise ?**
31. **Pouvez-vous justifier davantage le rationnel clinique relatif à la modélisation d'un différentiel de qualité de vie entre les hommes et les femmes ? Pouvez-vous documenter ce choix à l'aide d'un test statistique ?**
32. **Concernant le modèle de régression multiple, pouvez-vous :**
- envisager le recours à un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) pour l'estimation des scores d'utilité, compte-tenu du recueil des questionnaires aux semaines 0, 8, 16, 20, 36, 52 et 68 de l'essai STEP-1 ? Le cas contraire pouvez-vous justifier davantage l'absence de recours à un MMMR pour l'estimation des scores d'utilité ?**
 - justifier cliniquement et statistiquement le choix des variables intégrées dans le modèle ?**
 - vérifier et documenter l'absence de colinéarité entre les variables intégrées dans la régression ?**
33. **Pouvez-vous vérifier l'absence de double comptage entre la modélisation d'une part d'un score d'utilité lié à l'IMC et d'autre part l'application de désutilité liée aux événements relatifs à l'IMC ? Le cas échéant, une actualisation des estimations des scores d'utilité intégrés dans l'analyse de référence est attendue.**
34. **Pouvez-vous discuter de la plausibilité des scores d'utilité modélisés en menant une comparaison de ces scores avec les scores recueillis tout au long de l'essai STEP-1 convertis en EQ-5D-3L et les scores de qualité de vie recueillis dans l'essai SELECT ?**
35. **Concernant les événements intercurrents, pouvez-vous :**
- justifier davantage les sources mobilisées pour estimer les désutilités associées aux EI et aux événements ?**
 - présenter les durées associées aux désutilités des événements intercurrents ?**
 - justifier l'absence de double comptage des désutilités entre les événements « accident vasculaire cérébrale (AVC) » et « post AVC » ainsi qu'entre les événements « syndrome coronarien aigu (SCA) » et « post SCA » ?**
 - justifier le niveau de désutilité modélisé pour la chirurgie bariatrique ?**

De manière générale, la partie en lien avec l'estimation des coûts est insuffisamment décrite, ne permettant pas une compréhension optimale des choix réalisés.

36. Concernant les sources mobilisées :
 - a. **disposez-vous de sources plus récentes au regard de l'ancienneté de certaines sources ? Si oui, pouvez-vous mettre à jour les sources et, le cas contraire, pouvez-vous discuter de l'évolution attendue de ces données ?**
 - b. **pouvez-vous mobiliser les dernières bases administratives de données disponibles (Médic'AM 2024, ENC, etc.) ?**
 - c. pouvez-vous justifier le choix de chacune des sources ?
 - d. pour rappel, lorsque des sources de données différentes et/ou externes sont mobilisées, une comparaison des caractéristiques de la population issues de ces sources à la population simulée doit être menée. Une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation est attendue.
37. Pouvez-vous proposer une méthode alternative pour l'estimation du coût lié aux traitements annuels par antidiabétiques s'appuyant notamment sur une (ou des) source(s) plus récente(s) ?
38. Concernant l'estimation des coûts liés à la chirurgie bariatrique, pouvez-vous préciser la pondération appliquée entre les différentes techniques (bypass, gastrectomie longitudinale et anneau périgastrique) ? Selon les données disponibles dans la note de cadrage HAS (Cf. question 21) l'anneau périgastrique a représenté moins de 3 % des interventions réalisées en 2020.
39. Pouvez-vous justifier pourquoi l'étude de Basson et al. 2018 n'a pas été retenue pour l'estimation des coûts de suivi associés aux IDM, AVC, AIT et UA en année 1 au regard de la disponibilité de ces informations dans l'étude et afin de limiter l'hétérogénéité des sources externes ?
40. Pouvez-vous préciser à quoi correspond le coût de prise en charge des cancers ? Les autres coûts associés (coûts d'acquisition des traitements, d'administration etc.) sont-ils inclus ou cela correspond seulement au coût de suivi ?
41. Pouvez-vous présenter la méthode d'estimation des coûts de transports ?
42. Pouvez-vous inclure les coûts de fin de vie dans l'analyse de référence ?

VALIDATION

43. Pouvez-vous mener l'exercice de la validation interne ?
44. Pouvez-vous développer davantage l'exercice de la validation externe ? Il est notamment attendu une comparaison des données de survie modélisées avec des données de vie réelle ainsi qu'une comparaison des données d'efficacité modélisées avec celles disponibles dans l'accès précoce de WEGOVY (hors complications et comorbidités) ?
45. Pouvez-vous discuter des différences retenues, notamment concernant l'horizon temporel, entre le dossier actuel et les dossiers soumis au NICE et au CADTH ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

46. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1 000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?

47. Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes avec l'ensemble des paramètres liés aux coûts (par ex. les différents coûts des traitements) ?
48. Pouvez-vous justifier l'absence d'analyse de sensibilité déterministe concernant les paramètres « durée moyenne du diabète de type 2 » et « perte d'utilité en fonction de l'IMC » ?
49. Pouvez-vous vérifier les bornes des analyses de sensibilité déterministes et justifier le choix de la loi pour les analyses de sensibilité probabilistes concernant les paramètres suivants : proportion NGT, proportion de prédiabètes et proportion de DT2 et les proportions des antécédents cardiovasculaires (infarctus, AVC) ?
50. Pouvez-vous clarifier les paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes en lien avec la variation sur la perte de poids ?
51. Pouvez-vous harmoniser les libellés des variables retenues dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes entre les différents tableaux (notamment le tableau 66 p.142 et le tableau 72 p.153) ?

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.

POPULATION CIBLE

1. Concernant la population cible :
 - a. pouvez-vous présenter davantage l'étude sur les données du [REDACTED] ? Le rapport de l'étude doit être fourni.
 - b. pouvez-vous expliciter le rationnel d'estimer la population cible à partir des données du [REDACTED] ? En effet, il s'agit de données concernant les prescriptions de GLP-1 qui semblent plus pertinentes pour justifier les parts de marché de WEGOVY que pour l'estimation de la population cible.
 - c. pouvez-vous présenter précisément la méthode d'estimation de la population cible incidente ? L'ensemble des sources mobilisées doivent être fournies, notamment la partie concernant la « restriction de l'ANSM » ?
 - d. compte-tenu de la discussion en cours autour de l'extension de prescription de WEGOVY à l'ensemble des médecins généralistes, pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur la population cible et réaliser des analyses de sensibilité en scénario associées ?

Au regard des éléments apportés, il est fortement conseillé de prendre en compte la population cible estimée par la Commission de Transparence (avis du 23 octobre 2024).

COMPARATEURS

2. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats de l'exclusion du tirzepatide et liraglutide ? Des analyses de sensibilité en scénario seront attendues, tenant notamment compte tenu des dernières données disponibles pour le tirzepatide montrant une efficacité supérieure de ce produit par rapport à WEGOVY.

PARTS DE MARCHÉ

3. Pouvez-vous justifier les pourcentages appliqués pour les parts de marché de WEGOVY chaque année ? La discussion pourra être complétée par la pénétration du marché observée dans le cadre de l'accès précoce de WEGOVY. **Par ailleurs, des analyses de sensibilité en**

scénario considérant des dynamiques de parts de marché alternatives sont attendues (par ex. un scénario avec une augmentation des parts de marché dans le temps).

N.B. : l'estimation des parts de marché pourra être impactée par les éléments apportés à la question 1.

MODELE

4. Pouvez-vous confirmer que le modèle de l'AIB est bien fondé sur les traces de Markov de l'analyse d'efficience ?

INTEGRATION DES DONNEES CLINIQUES

5. Pouvez-vous présenter la méthode mobilisée pour modéliser la mortalité ?

ESTIMATION DES COÛTS

6. **Pouvez-vous revoir la façon dont les coûts unitaires sont estimés dans l'AIB ? Des incohérences ont été soulevées avec les coûts unitaires estimés dans l'analyse d'efficience, en particulier concernant le coût de la chirurgie bariatrique qui semble nettement supérieur (5 285 € dans l'analyse d'efficience vs. 9300 € dans l'analyse d'impact budgétaire).**

ANALYSES DE SENSIBILITE

7. Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité déterministes avec l'ensemble des paramètres ?
8. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant une perspective système de santé ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'étude STEP 1	42
Figure 2 : Répartition des patients – STEP 1	44
Figure 3 : Schéma de l'étude STEP 5	45
Figure 4 : Etude du GERS - taux d'utilisation des spécialités SAXENDA® et XENICAL®	48
Figure 5 : Structure du modèle - Core obesity model	52
Figure 6 : Modélisation des caractéristiques patient	54
Figure 7 : Diagramme PRISMA de la RSL pour identifier les études présentant des équations de risque	56
Figure 8 : Evolution du score SF-36 (composante « activité physique) au cours de STEP-1 – population ITT	69
Figure 9 : Les étapes de valorisation des niveaux d'utilités	70
Figure 10 : Graphique de convergence de la PSA - coûts incrémentaux	81
Figure 11 : Graphique de convergence de la PSA - QALY incrémentaux	82
Figure 12 : Courbe de l'IMC en fonction du cycle du modèle - Population ITT	87
Figure 13 : Diagramme de Tornado - Analyse de référence	92
Figure 14 : Plan coût-efficacité du RDCR de WEGOVY® versus R&E présentant les 1 000 simulations (AR)	92
Figure 15 : Courbe d'acceptabilité WEGOVY® VS Régime et exercice	93
Figure 16 : RDCR en fonction du prix du WEGOVY® - Population ITT	93
Figure 17 : Structure du modèle d'impact budgétaire en analyse de référence	97
Figure 18 : Analyse de référence : Diagramme de Tornado	110

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	12
Tableau 4. Contexte clinique	13
Tableau 5. Autres essais cliniques en cours	15
Tableau 6 : Présentation de l'étude STEP – 1	42
Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour les critères primaires et secondaires hiérarchisés – STEP 1	43
Tableau 8 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude STEP 1	44
Tableau 9 : Présentation de l'étude STEP – 5	45

Tableau 10 : Résultats d'efficacité pour les critères primaires et secondaires hiérarchisés – STEP 5	46
Tableau 11 : Résultats sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE – étude SELECT	47
Tableau 12 : Nombre d'années de vie perdues selon le niveau d'IMC (30,31)	47
Tableau 13 : Identification des comparateurs	48
Tableau 14 : Synthèse des choix structurants	49
Tableau 15 : Synthèse de l'intégration des données de SELECT	49
Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques patients selon les différentes populations de l'étude STEP-1	50
Tableau 17 : Comparaison des données d'efficacité selon la population considérée (étude STEP-1)	51
Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques patients entre la population ITT de l'étude STEP-1, la cohorte CONSTANCES, les patients de l'accès précoce	52
Tableau 19 : Identification et sélection des complications intégrées dans le modèle	53
Tableau 20 : Modélisation des paramètres	54
Tableau 21 : Intégration de la durée et des arrêts de traitement dans la modélisation	55
Tableau 22 : Intégration de l'effet traitement dans la modélisation	55
Tableau 23 : Synthèse des sources de données retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle	56
Tableau 24 : Synthèse des équations de risque implémentées dans le modèle – Etat de santé	57
Tableau 25 : Comparaison des caractéristiques principales des patients des études utilisées pour estimer les équations de risque	58
Tableau 26 : Facteurs de risque pris en compte - DT2, QDIABETES	59
Tableau 27 : Facteurs de risque pris en compte – MCV, QRISK3	60
Tableau 28 : Facteurs de risque pris en compte – MCV secondaire	61
Tableau 29 : Equations de risque des SCA à partir des données SELECT	61
Tableau 30 : Equations de risque des AVC à partir des données SELECT	62
Tableau 31 : Ajustements dans le modèle pour intégrer les équations de risque issues des données de SELECT	63
Tableau 32 : Récapitulatif des sources de données en analyse de référence – effet traitement	64
Tableau 33 : Données d'efficacité retenues dans le modèle pour chacun des comparateurs.	64
Tableau 34 : Synthèse des équations de risque implémentées dans le modèle – Etat de santé	66
Tableau 35 : Equations de risque implémentées dans le modèle – Evénements intercurrents	66
Tableau 36 : Données d'efficacité appliquées à la chirurgie bariatrique	66
Tableau 37 : EI intégrés dans le modèle	67
Tableau 38 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	68
Tableau 39 : Modèle de régression pour les femmes et les hommes	70

Tableau 40 : Décréments d'utilité des EI considérés dans le modèle	71
Tableau 41 : Objet et source des désutilités incluses dans le modèle	72
Tableau 42 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	72
Tableau 43 : Références retenues pour l'estimation des coûts	73
Tableau 44 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	74
Tableau 45 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	76
Tableau 46 : Présentation des prévalences moyennes des comorbidités au cours de la simulation	77
Tableau 47 : Synthèse des choix structurants	77
Tableau 48 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	79
Tableau 49 : Scénarios de modification des équations de risque	81
Tableau 50 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	82
Tableau 51 : Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence	86
Tableau 52 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	87
Tableau 53 : Résultats de l'analyse principale	88
Tableau 54 : Résultats des analyses de sensibilité : RDCR – Incertitude associée aux choix structurants	88
Tableau 55 : Résultats des analyses de sensibilité : RDCR – Incertitude associée aux choix de modélisation	89
Tableau 56 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Analyse de référence	91
Tableau 57 : Valeurs de la PSA - Population ITT	92
Tableau 58 : Synthèse des résultats des analyses en scénarios de variation de prix de WEGOVY®	93
Tableau 59 : Effectifs des spécialités susceptibles d'initier WEGOVY	95
Tableau 60 : Estimation de la population cible de WEGOVY	96
Tableau 61 : Estimation de la population cible de WEGOVY	96
Tableau 62 : Distribution des parts de marché SANS l'introduction de WEGOVY	96
Tableau 63 : Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de WEGOVY	96
Tableau 64 : synthèse des données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire	98
Tableau 65 : Durée et fréquence de traitement	98
Tableau 66 : Synthèse des données de tolérance intégrées dans le modèle d'impact budgétaire	99
Tableau 67 : Références retenues pour l'estimation des coûts	100

Tableau 68 : Synthèse de l'intégration des différents postes de dépenses intégrés dans le modèle	101
Tableau 69 : Scénario alternatifs réalisés	102
Tableau 70 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité des données d'entrée	103
Tableau 71 : Effectif des populations	106
Tableau 72 : Analyse de référence : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de WEGOVY, par poste de coût, par année et en cumulé	106
Tableau 73 : Impact budgétaire relatif à l'introduction de WEGOVY chez les patients avec un IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ et non diabétiques.	107
Tableau 74 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	108
Tableau 75 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	110

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 1 janv 2003;289(1):76-9.
4. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. sept 2008;74(9):834-8.
5. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 1 nov 2006;45:600-6.
6. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 19 sept 2017;70(12):1429-37.
7. Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
8. WEGOVY 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg,. Haute Autorité de Santé; 2024.
9. Feral-Pierssens A, Matta J, Rives-Lange C, Goldberg M, Zins M, Carette C, et al. Health care use by adults with obesity: A French cohort study. *Obesity*. mars 2022;30(3):733-42.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 17 mars 2009;338(mar17 2):b880-b880.
11. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 21 juin 2012;344(jun21 1):e4181-e4181.
12. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. juill 2015;16(7):607-19.
13. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. 2008;371.
14. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. déc 2018;6(12):944-53.
15. semaglutide | CDA-AMC [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cda-amc.ca/semaglutide-1>

16. Young T. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 22 avr 2002;162(8):893.
17. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med.* nov 2003;25(4):290-5.
18. Suzie D. Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2. 2021;
19. Oberlin P, de Peretti C. Bariatric Surgery in France from 1997 to 2018. *Surg Obes Relat Dis.* août 2020;16(8):1069-77.
20. Lopes S, Meincke HH, Lamotte M, Olivieri A, Lean MEJ. A novel decision model to predict the impact of weight management interventions: The Core Obesity Model. *Obes Sci Pract.* juin 2021;7(3):269-80.
21. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes.* déc 2009;7(1):27.
22. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* nov 2011;31(6):800-4.
23. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 1 juill 2002;22(4):340-9.
24. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England.
25. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur - Medic'AM - 2015 à 2025 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2025 [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam>
26. Detournay B. Coût des traitements du diabète en France. *Médecine Mal Métaboliques.* sept 2017;11:IIS20-3.
27. Basson M, Ntais D, Ayyub R, Wright D, Lowin J, Chartier F, et al. The Cost-effectiveness of Dulaglutide 1.5mg versus Exenatide QW for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in France. *Diabetes Ther.* févr 2018;9(1):13-25.
28. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 18 mars 2021;384(11):989-1002.
29. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obes Silver Spring Md.* juin 2020;28(6):1050-61.
30. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med.* 8 juill 2014;11(7):e1001673.
31. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 déc 2018;6(12):944-53.
32. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study—rationale and results. *Int J Obes.* mai 2001;25(1):S2-4.

33. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 20 févr 2012;16(5):1-202.
34. HAS. Avis CT Mounjaro [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-20761_MOUNJARO_obesite_PIC_EI_AvisDef_CT20761.pdf
35. Halimi S. Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2019;13(8):677-86.
36. HAS. Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte. 2024.
37. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva S, Organization WH. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation [Internet]. World Health Organization; 2000 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
38. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 17 mars 2009;338:b880.
39. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 21 juin 2012;344:e4181.
40. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. 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*. sept 2013;56(9):1925-33.
41. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. juill 2015;16(7):607-19.
42. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 16 févr 2008;371(9612):569-78.
43. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 22 avr 2002;162(8):893-900.
44. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. nov 2003;25(4):290-5.
45. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Body Mass and Colorectal Cancer Risk in the NIH–AARP Cohort. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2007;166(1):36-45.
46. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2683-93.
47. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic outcomes 1 year after gastric bypass surgery in obese people with type 2 diabetes. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2012;21(2):125-8.

48. Alam M, Bhanderi S, Matthews JH, McNulty D, Pagano D, Small P, et al. Mortality related to primary bariatric surgery in England: Mortality related to primary bariatric surgery in England. *BJS Open*. nov 2017;1(4):122-7.
49. Søltøft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. déc 2009;18(10):1293-9.
50. Detournay B. Coût des traitements du diabète en France. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2017;11:11S20-3.
51. Rebibo L, Dhahri A, Badaoui R, Hubert V, Lorne E, Regimbeau JM. Laparoscopic sleeve gastrectomy as day-case surgery: a case-matched study. *Surg Obes Relat Dis*. 1 avr 2019;15(4):534-45.
52. Czernichow S, Moszkowicz D, Szwarcensztein K, Emery C, Lafuma A, Gourmelen J, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Medical Management and Costs of Obese Patients in France: an Analysis of a National Representative Claims Database. *Obes Surg*. 1 juin 2015;25(6):986-96.
53. Nartz E, Catteau, Favier. Les coûts humains et financiers du diabète sont très élevés - *Economie de La Réunion* N°131.
54. Lamotte M, Annemans L, Lefever A, Nechelpu M, Masure J. A Health Economic Model to Assess the Long-Term Effects and Cost-Effectiveness of Orlistat in Obese Type 2 Diabetic Patients | *Diabetes Care | American Diabetes Association* [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/25/2/303/23285/A-Health-Economic-Model-to-Assess-the-Long-Term>
55. Peterse EFP, Osoro CB, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I. Comparative benefit and cost-effectiveness of mailed-out faecal immunochemical tests vs collection at the general practitioner. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 mai 2021;53(10):1118-25.
56. Héquet D, Huchon C, Soilly AL, Asselain B, Berseneff H, Trichot C, et al. Direct medical and non-medical costs of a one-year care pathway for early operable breast cancer: Results of a French multicenter prospective study. *PLOS ONE*. 10 juill 2019;14(7):e0210917.
57. Desille-Gbaguidi H, Hebert T, Paternotte-Villemagne J, Gaborit C, Rush E, Body G. Overall care cost comparison between robotic and laparoscopic surgery for endometrial and cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2013;171(2):348-52.
58. Atsou K, Bardoulat I, Colin X, Lemasson H, Ricarte C, Maurel F, et al. Management Costs of the First Five Years After Diagnosis in Breast Cancer by Stage in France. *Value Health*. 1 nov 2013;16(7):A403.
59. Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Béjean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(4):434-9.
60. Poullié, Cognet, Gauthier, Clementz, Druais. COST-EFFECTIVENESS OF TREATMENTS FOR MILD-TO-MODERATE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN FRANCE | *International Journal of Technology Assessment in Health Care | Cambridge Core* [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/costeffectiveness-of-treatments-for-mildtomoderate-obstructive-sleep-apnea-in-france/67A2FC1A49537CFD86CDC605B7FDEAD7>
61. Fleury, Le Vaillant, Pelletier-Fleury. Socio-Economic Status: A Barrier to Access to Mandibular Advancement Device Therapy for Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome in France | *PLOS ONE* [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138689>

62. ODOXA. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité - OFEO 2024. 2024.
63. Feral-Pierssens AL, Matta J, Rives-Lange C, Goldberg M, Zins M, Carette C, et al. Health care use by adults with obesity: A French cohort study. *Obes Silver Spring Md.* mars 2022;30(3):733-42.
64. Oberlin P, De Peretti C. Bariatric Surgery in France from 1997 to 2018. *Surg Obes Relat Dis.* août 2020;16(8):1069-77.
65. Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Béjean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care.* nov 2004;20(4):434-9.
66. Poullié AI, Cognet M, Gauthier A, Clementz M, Druais S, Späth HM, et al. COST-EFFECTIVENESS OF TREATMENTS FOR MILD-TO-MODERATE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN FRANCE. *Int J Technol Assess Health Care.* janv 2016;32(1-2):37-45.

Abréviations et acronymes

AARP	<i>American association of retired persons</i>
ACR	Analyse coût résultat
ACS	<i>Acute coronary syndrome</i>
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyses de sensibilité probabilistes
ATIH	Agence technique de l'information pour l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVG	Années de vie gagnées
BMI	<i>Body mass index</i>
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CB	Chirurgie bariatrique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCP	Comparateur cliniquement pertinent
CCR	Cancer colorectal
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHD	<i>Coronary Heart disease</i>
CIM	Classification internationale des maladies
CIP	Code identifiant de présentation
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CRPD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CS	Comité scientifique
CSR	<i>Clinical study report</i>
CT	Commission de transparence
CV	Cardiovasculaire
DESC	Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
DT2	Diabète de type 2
ECV	Évènements cardiovasculaires
EI	Événement indésirable

EIG	Événement indésirable grave
ENCC	Echelle nationale des coûts
ERE	Erreur relative d'échantillonnage
ET	Ecart-type
FAS	<i>Full analysis set</i>
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
GLP	<i>Glucagon-Like Peptide</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HES	<i>Hospital Episode Statistics</i>
HR	Hazard ratio
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
ITT	<i>Intention-to-Treat</i> (Intention de traiter)
IWQOL	<i>Impact of Weight on Quality of Life</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MCV	Maladie cardiovasculaire
NA	Non applicable
NASH	<i>Non alcoholic steatohepatitis</i>
NDR	Registre national suédois du diabète
NGT	<i>Normal glucose tolerance</i>
NHS	<i>National health service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NR	Non renseigné
OFEO	Observatoire Français d'Epidémiologie de l'Obésité
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PAS	Pression artérielle systolique

PBO	Placebo
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSA	<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QVLS	Qualité de vie liée à la santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
RR	Risque relatif
RSL	Revue systématique de la littérature
SAOS	<i>Sleep apnea obstructive syndrome</i>
SAS	<i>Safety analysis set</i>
SBP	Systolic blood pressure
SCA	Syndrome coronarien aigu
SLR	<i>Systematic literature review</i>
SMDM	<i>Society for Medical Decision Making</i>
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de santé
TAS	Tension artérielle sanguine
TNG	Tolérance normale au glucose
TTC	Toutes taxes comprises
UA	<i>Unstable angina</i>
UK	<i>United Kingdom</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
US	<i>United States</i>
VBA	<i>Visual basic application</i>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

