

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

sémaglutide

**WEGOVY 0,25 – 0,5 – 1,0 – 1,7  
– 2,4 mg,****solution injectable**

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

→ Obésité

→ Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

**Avis favorable** au remboursement de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée 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, **uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  et âgé  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$  de perte de poids à six mois).**

Le maintien de cet avis est **conditionné** à la réévaluation de WEGOVY (sémaglutide) dans un délai maximum de 2 ans sur la base des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'évènements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des évènements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).

**Avis défavorable** au remboursement de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée 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 pour les patients adultes ayant un IMC initial  $< 35 \text{ kg/m}^2$ .

**Quel progrès ?**

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

La prise en charge médicale du surpoids et de l'obésité de l'adulte de premier recours s'appuie sur une prise en charge active pluridisciplinaire avec un suivi régulier et prolongé d'au moins deux

ans, l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement diététique, l'activité physique et l'accompagnement psychologique<sup>1</sup>. Il s'agit de modifications du mode de vie (diététique et activité physique). La prise en charge médicamenteuse dans l'obésité se situe après la mise en place des changements du mode de vie et une prise en charge nutritionnelle adaptée, lorsque le patient reste en échec sur la réduction du poids. En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (**< 5 % de perte de poids à six mois**), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, **il pourra être proposé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 (patients avec IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>)**. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités.<sup>15</sup>

Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'en seconde intention, après échec du traitement médical bien conduit, chez des sujets adultes avec un indice de masse corporelle (IMC)  $>$  40 kg/m<sup>2</sup> ou avec un IMC  $>$  35 kg/m<sup>2</sup> associé à des comorbidités. Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours et se conçoit dans la continuité du parcours de soins coordonné, avec un suivi du patient avant et après la chirurgie. Quelle que soit la technique utilisée, il s'agit d'un traitement efficace, avec une perte de poids entre 20 à 40%<sup>2</sup> qui se maintient à long terme, mais lourd et invasif. En effet ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi qu'à des carences nutritionnelles<sup>3</sup>. De fait, la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez tous les patients du fait de ses risques (selon l'âge, l'état de santé physique ou psychologique) et ses résultats sont très variables d'un patient à l'autre, avec environ un tiers de patients en échec à long terme<sup>4</sup>.

### Place du médicament

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, WEGOVY (sémaglutide) est un **traitement de seconde intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> et âgés  $\leq$  65 ans en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois)**, population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité pour laquelle la HAS a recommandé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité.

La Commission recommande que le sémaglutide (WEGOVY) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.

Au-delà de 2 ans de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période.

<sup>1</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Septembre 2011. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_27\\_surpoids\\_obesite\\_adulte\\_v5\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf)

<sup>2</sup> Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, Williams N, Coleman KJ, Courcoulas A, Coley RY, Anau J, Pardee R, Toh S, Janning C, Cook A, Sturtevant J, Horgan C, McTigue KM; PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Dec 4;169(11):741-750. doi: 10.7326/M17-2786. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30383139; PMCID: PMC6652193.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité. Juillet 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure\\_obesite\\_patient\\_220909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf)

<sup>4</sup> Ansari Ob surg 2021

## Recommandations particulières

Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY (sémaglutide) (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), la Commission souhaite 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).

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	<p>« Wegovy est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou</li> <li>– <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> à <math>&lt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. »</li> </ul>
<b>SMR</b>	<p><b>IMPORTANT</b> uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> et âgés <math>\leq 65</math> ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (<math>&lt; 5</math> % de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.</p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR IMPORTANT à la réévaluation de WEGOVY (sémaglutide) dans un délai maximal de 2 ans, sur la base des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).</p> <p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes ayant un IMC initial <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup>.</p>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo et par rapport à un comparateur actif (liraglutide) sur des critères de perte de poids dans six études cliniques de phase III : <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur la variation relative du poids corporel à la semaine 68 par rapport à l'inclusion (1<sup>er</sup> co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne estimée entre groupes de l'ordre de -6% à -15% confirmée à la semaine 104 (bénéfice du sémaglutide sur une prise prolongée avec une baisse relative moyenne de poids de -12,55 %, suggérant une absence d'échappement, significatif sur cette durée) (<math>p &lt; 0,0001</math>),</li> <li>• sur la proportion de patients avec une réduction du poids corporel <math>\geq 5</math> % à 68 semaines (2<sup>ème</sup> co-critère de jugement principal hiérarchisé),</li> </ul> </li> <li>– de la démonstration d'une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo et par rapport à un comparateur actif (liraglutide) sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés,</li> <li>– du profil de tolérance acceptable caractérisé par des effets indésirables gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires (à type de nausées, diarrhées, constipation et vomissements), bien connu et attendu pour un traitement de la classe des GLP-1 ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de données robustes permettant de démontrer l'impact de WEGOVY sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité en dehors de 2 facteurs cardiométaboliques (pression artérielle systolique et tour de taille),</li> <li>– l'absence de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités,</li> <li>– que les données d'efficacité ne sont fondées que sur des critères intermédiaires et non des critères cliniques,</li> </ul>

- les inconnues sur la tolérance à long terme dans le cas d'un traitement de durée prolongée,
- les incertitudes sur l'observance du sémaglutide au long cours dans le contexte d'un traitement de durée prolongée de façon indéfinie, des nombreux effets indésirables gastro-intestinaux et de la difficulté pour les patients de suivre à la fois un traitement médicamenteux et un régime hypocalorique,

la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, WEGOVY (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  et âgés  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$  de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

<b>ISP</b>	<b>WEGOVY (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, WEGOVY (sémaglutide) est un <b>traitement de seconde intention</b> en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, <b>à réserver uniquement</b> aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math> et âgés <math>\leq 65</math> ans, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (<math>&lt; 5\%</math> de perte de poids à six mois), population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité pour laquelle la HAS a recommandé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité.</p> <p>La Commission recommande que le sémaglutide (WEGOVY) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.</p> <p>Au-delà de 2 ans de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée entre 799 160 patients à 1 598 320 patients.
<b>Recommandations</b>	<p>→ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY (sémaglutide) (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 <b>professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3</b>, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition »,</li> <li>– Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU).</li> </ul> <p>La Commission est favorable au <b>statut de médicament d'exception</b> pour cette spécialité.</p> <p>→ <b>Demandes de données</b></p>


Considérant les incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de WEGOVY (sémaglutide) dans la prévention des risques cardio-vasculaires liés à l'obésité, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'évènements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des évènements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).

La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>8</b>
<b>2. Indication de l'AMM</b>	<b>9</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>9</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>11</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>13</b>
5.1 Médicaments	13
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>14</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>15</b>
7.1 Efficacité	16
7.2 Qualité de vie	24
7.3 Tolérance	25
7.4 Données d'utilisation	29
7.5 Résumé & discussion	30
7.6 Programme d'études	32
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>34</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>35</b>
9.1 Service Médical Rendu	35
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	37
9.3 Population cible	37
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>38</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>39</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) 0,25 / 0,5 / 1 / 1,7 / 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli multidoses (*FlexTouch*) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> à  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. »

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez « l'adulte ayant un IMC initial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), et ayant un âge  $\leq 65$  ans, et non diabétique, et en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois. » Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer cette demande d'inscription dans l'entièreté de l'AMM.

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) présentant 94 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit. Deux autres spécialités à base de sémaglutide (OZEMPIC<sup>5</sup> sous forme d'injection sous-cutanée et RYBELSUS<sup>6</sup> sous forme orale) possèdent des AMM dans le traitement du diabète de type 2.

WEGOVY (sémaglutide) s'administre sous forme d'une injection sous-cutanée une fois par semaine à l'aide d'un dispositif médical. Seule la présentation sous forme de stylo injectable prérempli multidoses (*FlexTouch*) est concernée par la demande du laboratoire, objet du présent avis.

WEGOVY (sémaglutide) a fait l'objet d'un accès précoce post-AMM (suite à la décision favorable de la HAS en date du 21 juillet 2022<sup>7</sup>) dans un périmètre restreint : « En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :

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

en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Cette autorisation d'accès précoce (AAP) s'est inscrite dans le cadre de la continuité de traitement des patients inclus dans une ATU de cohorte (octroyée le 9 mars 2022) dans une indication identique à celle de l'AAP.

<sup>5</sup> Avis du 21 juillet 2021. SMR insuffisant/modéré. ASMR V.

<sup>6</sup> Avis du 21 juillet 2021. SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

<sup>7</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy\\_ap84\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/wegovy_ap84_decision_et_avis_ct.pdf)



## 2. Indication de l'AMM

« Wegovy est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> à  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire. »

## 3. Posologie

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

Tableau 1 Schéma d'augmentation de la dose

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

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

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

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

### **Oubli de dose**

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

### **Populations particulières**

*Sujets âgés ( $\geq 65$  ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans est limitée et une sensibilité accrue de certains sujets âgés ne peut pas être exclue.

#### *Patients insuffisants rénaux*

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

#### *Patients insuffisants hépatiques*

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

#### *Population pédiatrique*

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

### **Mode d'administration**

Voie sous-cutanée.

Wegovy doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

Il doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours ( $> 72$  heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine.

Lors de l'administration de Wegovy® stylo prérempli à dose unique, le stylo doit être appuyé fermement contre la peau jusqu'à ce que la barre jaune se soit immobilisée. L'injection dure environ 5 à 10 secondes.

Il convient de conseiller aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant l'administration du médicament.

Pour les instructions plus détaillées avant l'administration, voir la rubrique 6.6. ».

## 4. Besoin médical

### Description de la maladie et manifestations cliniques

L'obésité est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>8</sup> « comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Elle constitue un facteur de risque majeur d'apparition d'autres maladies, tout en augmentant le risque de décès prématuré et les incapacités à l'âge adulte<sup>9,10</sup>. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure du poids par rapport à la taille, couramment utilisée pour notamment estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup><sup>11</sup>. L'OMS définit l'obésité par un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, et distingue différents types d'obésité<sup>12</sup> (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Classification de l'obésité selon l'IMC d'après l'OMS, 2003<sup>12</sup>

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

Les risques liés à l'obésité dépendent de l'importance du tissu adipeux, mais également de sa répartition. Le calcul de l'IMC est complété par l'évaluation du tour de taille. Il s'agit de l'indice anthropométrique le plus simple pour estimer l'importance des dépôts adipeux abdominaux associés à des complications métaboliques et vasculaires. Un tour de taille de plus de 90 cm chez la femme et de plus de 100 cm chez l'homme caractérise l'obésité abdominale<sup>11</sup>.

### Epidémiologie

Selon les données de l'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN) de Santé Publique France, la prévalence de l'obésité chez les 18-74 ans s'élevait à 17,2 % [15,2-19,3] en 2015<sup>13</sup>. La répartition de la prévalence par classe d'IMC est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Prévalence de l'obésité (modérée, sévère et massive) dans la population générale selon l'étude ESTEBAN d'après Santé publique France, 2017<sup>13</sup>

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

<sup>8</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids [En ligne]. Genève: OMS; 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

<sup>9</sup> Lopez-Jimenez F. Speakable and unspeakable facts about BMI and mortality [comment]. *Lancet* 2009;373(9669):1055-6.

<sup>10</sup> Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-96

<sup>11</sup> Basdevant A, Aron-Wisniewski J, Clément K. Définitions des obésités. Dans: Basdevant A, Bouillot JL, Clément K, Oppert JM, Tounian P, ed. *Traité médecine et chirurgie de l'obésité*. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2011. p. 3-9

<sup>12</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Série de Rapports techniques 894. Genève: OMS; 2003. <http://www.who.int/iris/handle/10665/42734>

<sup>13</sup> Santé publique France. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN 2014-2016). Volet nutrition. Chapitre corpulence. Saint-Maurice: SPF; 2017. [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?expl-num\\_id=10852](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?expl-num_id=10852)

Aujourd'hui, près de 8,5 millions de Français sont en situation d'obésité, soit une hausse de la prévalence de cette maladie chronique de 13 % depuis 2012, et même de 66 % pour les formes les plus sévères.<sup>14</sup> L'obésité est une maladie chronique dont l'excès de poids augmente la morbidité. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>, sauf pour les patients âgés. Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids chez des personnes avec obésité pour réduire les comorbidités associées. Ainsi, une perte de poids de 5 % à 10 % diminue le risque d'apparition du diabète de type 2<sup>17</sup>.

## Prise en charge thérapeutique actuelle

L'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité.<sup>15,16</sup>

Les recommandations professionnelles françaises et internationales s'accordent sur le fait que la prise en charge de l'obésité doit être globale, pluridisciplinaire et sur le long terme. Ainsi, la prise en charge médicale du surpoids et de l'obésité de l'adulte de premier recours s'appuie sur une prise en charge active pluridisciplinaire avec un suivi régulier et prolongé d'au moins deux ans, l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement diététique, l'activité physique et l'accompagnement psychologique<sup>17</sup>. Il s'agit de modifications du mode de vie (diététique et activité physique).

En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (**< 5 % de perte de poids à six mois**), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, il pourra être proposé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 (patients avec IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>). Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités.<sup>15</sup>

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

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

Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours et se conçoit dans la continuité du parcours de soins coordonné, avec un suivi du patient avant et après la chirurgie. Quelle que soit la technique utilisée, il s'agit d'un traitement efficace, avec une perte de poids entre 20 à 40%<sup>18</sup> qui se

<sup>14</sup> Enquête Obepi 2020

<sup>15</sup> Recommandation HAS • Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux • juin 2022. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369\\_recommandations\\_obesite\\_2e\\_3e\\_niveaux\\_preparation\\_mel\\_v4\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf)

<sup>16</sup> Haute Autorité de santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : prise en charge préopératoire minimale. Novembre 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport\\_obesite\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_obesite_2017.pdf)

<sup>17</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Septembre 2011. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_27\\_surpoids\\_obesite\\_adulte\\_v5\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf)

<sup>18</sup> Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, Williams N, Coleman KJ, Courcoulas A, Coley RY, Anau J, Pardee R, Toh S, Janning C, Cook A, Sturtevant J, Horgan C, McTigue KM; PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 4;169(11):741-750. doi: 10.7326/M17-2786. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30383139; PMCID: PMC6652193.

maintient à long terme, mais est lourd et invasif. En effet, ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi qu'à des carences nutritionnelles<sup>19</sup>. De fait, la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez tous les patients du fait de ses risques (selon l'âge, l'état de santé physique ou psychologique) et ses résultats sont très variables d'un patient à l'autre avec environ un tiers de patients en échec à long terme<sup>20</sup>. Les recommandations de la HAS concernant la chirurgie bariatrique sont en cours de mise à jour et devraient être publiées d'ici 2023.

**Il existe donc un besoin médical à disposer de traitements médicamenteux efficaces dans le traitement des patients atteints d'obésité.**

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de WEGOVY (sémaglutide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  à  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

### 5.1 Médicaments

Bien que disposant d'une AMM dans l'indication suivante : « *en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), ou du surpoids (IMC  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) associé à des facteurs de risques ; Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux* », XENICAL (orlistat) n'est pas retenu comme un CCP dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « *chez les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III, et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement* » (avis du 19/07/2006<sup>21</sup>).

SAXENDA (liraglutide), solution injectable dispose d'une AMM (en date du 23 mars 2015) dans une situation clinique équivalente à WEGOVY (sémaglutide) (Cf Rubrique 4.1 du RCP : « *Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité), ou  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  et  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.* »<sup>22</sup>) mais n'a jamais été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de prise en charge par le laboratoire. Il s'agit donc d'une spécialité ayant l'AMM dans une indication similaire à celle de WEGOVY (sémaglutide)

<sup>19</sup> Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité. Juillet 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure\\_obesite\\_patient\\_220909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf)

<sup>20</sup> Ansari Ob surg 2021

<sup>21</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à XENICAL (orlistat) – 19/07/2006. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2826\\_xenical.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2826_xenical.pdf)

<sup>22</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_fr.pdf)

mais non remboursable bien que recommandée. En effet, le liraglutide est recommandé d'après les dernières recommandations de la HAS publiées en juin 2022 relatives à la prise en charge de l'obésité de l'adulte<sup>15</sup> : « on pourra débiter un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 ».

Ainsi, SAXENDA (liraglutide) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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

### Conclusion

**La spécialité SAXENDA (liraglutide) peut être considérée comme le seul comparateur cliniquement pertinent de WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication AMM évaluée, sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.**

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité WEGOVY (sémaglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *WEGOVY is indicated as an adjunct to a reduced calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adults with an initial body mass index (BMI) of [see Dosage and Administration (2.1)]:*

- *30 kg/m<sup>2</sup> or greater (obesity) or*
- *27 kg/m<sup>2</sup> or greater (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbid condition (e.g., hypertension, type 2 diabetes mellitus, or dyslipidemia) »*

## → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Royaume-Uni	Oui	<p><b>Population restreinte</b> : le sémaglutide est recommandé pour la gestion du poids, y compris la perte de poids et le maintien du poids, parallèlement à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique chez les adultes, uniquement si :</p> <p><i>il est utilisé pendant un maximum de 2 ans, et au sein d'un service spécialisé dans la gestion du poids offrant une prise en charge multidisciplinaire du surpoids ou de l'obésité, et</i></p> <p><i>ils présentent au moins 1 comorbidité liée au poids et :</i></p> <p><i>IMC <math>\geq</math> 35,0 kg/m<sup>2</sup>, ou</i></p> <p><i>IMC compris entre 30,0 kg/m<sup>2</sup> et 34,9 kg/m<sup>2</sup> et répondant aux critères d'orientation vers des services spécialisés dans la gestion du poids énoncés dans le guide clinique du NICE sur l'obésité.</i></p> <p>Le traitement doit être interrompu après 6 mois à la dose d'entretien si les patients n'ont pas perdu au moins 5% de leur poids initial.</p>
Allemagne	Non (Absence de demande de prise en charge)	NA
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

## 7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de WEGOVY (sémaglutide) repose essentiellement sur six études cliniques de phase III :

- Cinq études cliniques (STEP 1, 2, 3, 4 et 5), de supériorité, multicentriques (monocentrique pour STEP 3), randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et comparatives versus placebo :
  - Dans les études STEP 1, 2, 3 et 5, les patients étaient randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg administré par voie SC une fois par semaine ou le placebo pendant une durée de 68 semaines (phase principale de l'étude)<sup>23</sup> pour les études STEP 1 à 3 et pendant une durée de 104 semaines pour l'étude STEP 5. Ces études incluaient d'abord une phase initiale d'escalade de dose jusqu'à la semaine 16 avec une augmentation graduelle jusqu'à la dose d'entretien de 2,4 mg puis les patients recevaient une dose constante de 2,4 mg jusqu'à la fin de l'étude. Considérant la longue demi-vie du sémaglutide, ces études comprenaient toutes une phase de suivi de 7 semaines additionnelles<sup>24</sup>.
  - Dans l'étude STEP 4, la dose hebdomadaire de WEGOVY (sémaglutide) a été augmentée graduellement pendant 20 semaines (phase initiale d'escalade de dose) et les patients ayant atteint la dose d'entretien de 2,4 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement par

<sup>23</sup> Pour l'étude STEP 2 : les patients randomisés pouvaient recevoir une dose de sémaglutide 1,0 mg. Cette posologie ne correspond pas à la posologie d'entretien de l'AMM qui est de 2,4 mg une fois par semaine. Les résultats de ce groupe ne sont pas présentés.

<sup>24</sup> Pour l'étude STEP 1 : une phase d'extension de 52 semaines additionnelles était prévue comprenant l'évaluation des variations du poids, des facteurs de risques cardiovasculaires et du métabolisme du glucose (résultats non disponibles). Les 7 premières semaines de la période d'extension correspondaient à une période de suivi additionnel et à la fin de la phase principale.

WEGOVY (sémaglutide) ou par placebo pendant 48 semaines (soit jusqu'à la semaine 68). Considérant la longue demi-vie du sémaglutide, une phase de suivi additionnel de 7 semaines était également prévue.

- Une étude (STEP 8) de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, comparative versus liraglutide et comprenant quatre bras parallèles : un bras sémaglutide 2,4 mg ou placebo hebdomadaire et un bras liraglutide 3,0 mg ou placebo quotidien. Les deux bras de traitement actif ont été comparés en double aveugle à un placebo, administré à la même fréquence. La durée de l'étude était de 68 semaines.

Ces six essais cliniques ont inclus des patients âgés de plus de 18 ans ayant des antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids. **Tous les patients étaient soumis à un régime hypocalorique et à une activité physique.**

Comparativement aux données présentées par le laboratoire pour sa demande d'accès précoce qui reposaient uniquement sur les études STEP 1 à 4, le laboratoire a fourni pour cette demande d'inscription les résultats des études STEP 5 et STEP 8 non publiés.

A noter que des données issues de l'ATU de cohorte sont disponibles (cf. chapitre [Données d'utilisation](#)).

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Méthodologie des études cliniques

Pour les études STEP 1, 3, 4, 5 et 8 :

- **Les critères d'inclusion comprenaient les patients :**
  - **âgés  $\geq 18$  ans**
  - **avec un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> associé à la présence d'au moins une des comorbidités liées au poids suivantes (traitées ou non) : hypertension artérielle, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire.**
  - **ayant des antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids.**
- Les critères de non-inclusion comprenaient les patients diabétiques (HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) et une variation de poids  $> 5$  kg dans les 90 jours précédents l'inclusion.

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

L'étude STEP 3 a été conduite en complément d'une thérapie comportementale intensive nommée IBT (*Intensive Behavioural Therapy*)<sup>25</sup> – un programme de régime et d'exercice significativement plus intensif que les interventions habituelles sur le mode de vie.

<sup>25</sup> Thérapie comportementale intensive (IBT) :

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



A l'inverse, l'étude STEP 2 a inclus des patients atteints de diabète de type 2 (HbA1c compris entre 7% et 10%) diagnostiqué depuis plus de 180 jours, avec un IMC  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> et traités soit par un régime alimentaire et de l'exercice physique seuls ou un traitement à dose stable par metformine, sulfonylurées (SU), gliflozine (SGLT2i) ou glitazone<sup>26</sup> en monothérapie ou jusqu'à 3 antidiabétiques par voie orale (ADO – metformine, SU, SGLT2i ou glitazone<sup>20</sup>) selon la réglementation locale. Les critères de non-inclusion comprenaient une variation de poids > 5 kg dans les 90 jours précédents, une insuffisance rénale (DFGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et une rétinopathie ou maculopathie diabétique non contrôlée et potentiellement instable. Un traitement antérieur ou prévu de l'obésité par chirurgie n'était pas autorisé hormis la liposuction/abdominoplastie si pratiquée depuis plus d'un an avant l'inclusion et le ballon intragastrique ou dérivation duodéno-jéjunale bypass sleeve si retirés depuis plus d'un an avant l'inclusion. En plus du sémaglutide, tous les produits ou associations de produits à base d'antidiabétiques oraux approuvés et commercialisés étaient autorisés. A noter que l'insuline ne faisait pas partie des traitements permettant l'inclusion des patients dans l'étude. Néanmoins, elle était autorisée au cours de l'étude en traitement de recours en cas de glycémie > 15 mmol/l persistante. Le traitement avec des antidiabétiques oraux devait être stabilisé (même(s) médicament(s), même dose et même fréquence d'administration) pendant au moins 90 jours avant la phase de sélection.

L'étude clinique STEP 8 est une étude de phase IIIb, multicentrique, conduite en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'un traitement avec sémaglutide s.c 2,4mg hebdomadaire par rapport au liraglutide s.c 3,0mg journalier, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, dans le traitement de l'obésité et du surpoids.

Concernant les critères de jugement principaux :

- Pour les études STEP 1, 2 et 3 : les co-critères de jugement principaux étaient la variation du poids corporel entre la semaine 0 et la semaine 68 ainsi que la proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 5$  % entre S0 et S68 (analyse ITT).
- L'étude STEP 5 évaluait les mêmes co-critères de jugement principaux que ceux des études STEP 1 à 3 mais à la semaine 104 (analyse dans la population FAS).
- Les études STEP 4 et 8 ont considéré un seul critère de jugement principal : la variation du poids corporel (%) entre :
  - la semaine 20 (randomisation) et la semaine 68 (analyse ITT) pour l'étude STEP 4,
  - la semaine 0 et la semaine 68 (analyse ITT dans la population FAS) pour l'étude STEP 8.

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

- La proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 10$  % entre S0 et S68 (pour les études STEP 1, 2 et 3, 8) et entre S0 et S104 (étude STEP 5)
- La proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 15$  % entre S0 et S68 (pour les études STEP 1, 2 et 3, 8) et entre S0 et S104 (étude STEP 5) ;
- La proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 20$  % entre S0 et S68 (uniquement pour l'étude STEP 8) ;
- La variation du tour de taille (cm) entre S0 et S68 ou entre S0 et S104 (critère commun à toutes les études – critère exploratoire pour STEP 8) ;

- 
- activité physique de 100 minutes d'activité physique par semaine dès la randomisation et prescrite avec un objectif de 200 minutes d'activité physique par semaine.

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

<sup>26</sup> Cette classe d'antidiabétique n'est pas commercialisée en France.

- La variation du taux d'HbA1c (%) (uniquement pour l'étude STEP 2)
- La variation de la pression artérielle systolique (PAS, mmHg) entre S0 et S68 ou entre S0 et S104 (critère commun à toutes les études - critère exploratoire pour STEP 8) ;
- La variation du score SF-36 PF entre S0 et S68 (critère commun à toutes les études sauf l'étude STEP 5) ;
- La variation du score IWQOL-Lite-CT entre S0 et S68 (pour les études STEP 1 et 2).

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

## 7.1.2 Résultats

### 7.1.2.1 Effectifs

Au total, 5227 patients (dont 2930 randomisés ayant reçu le traitement par sémaglutide 2,4 mg) ont été inclus dans ces essais :

- **Etude STEP 1** : 1961 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2:1) entre le groupe sémaglutide (n=1306) et le groupe placebo (n=655) ; 81,1% (n=1591) des patients étaient encore sous traitement à la semaine 68. Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe placebo (22,4%) que dans le groupe sémaglutide (17,1%). Le principal motif d'interruption a été la survenue d'un événement indésirable (7,0% pour le groupe sémaglutide et 3,2% pour le groupe placebo). Au total, 1849 patients (94,3%) ont terminé l'étude et cette proportion était plus élevée dans le groupe sémaglutide (94,9%) que dans le groupe placebo (93,0%).
- **Etude STEP 2** : 1210 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 1:1:1) entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n=404), le groupe sémaglutide 1,0 mg (n=403) et le groupe placebo (n=403).
- **Etude STEP 3** : 611 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2:1) entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n=407) et le groupe placebo (n=204). Une proportion plus importante de patients a interrompu le traitement dans le groupe placebo (18,6%) que dans le groupe sémaglutide (16,7%). Le principal motif d'interruption a été la survenue d'un événement indésirable (6,4% pour le groupe sémaglutide et 2,9% pour le groupe placebo).
- **Etude STEP 4** : Après 20 semaines de traitement par sémaglutide 2,4 mg, 803 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 2:1) entre un traitement d'entretien par sémaglutide 2,4 mg (n=535) ou un placebo (n=268) pendant 48 semaines. 62 patients ont interrompu leur traitement dont une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo (11,6%) que dans le groupe sémaglutide (5,8%). Le principal motif d'interruption (4,4%) n'est pas connu et la survenue d'un événement indésirable a conduit 2,4% des patients à arrêter le traitement (2,4% pour le groupe sémaglutide et 2,2% pour le groupe placebo).
- **Etude STEP 5** : 304 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 1:1) entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n=152) et le groupe placebo (n=152). A S104, 79,9% des patients étaient encore sous traitement ; 20,1% des patients avaient arrêté le traitement majoritairement à cause d'évènements indésirables (5,6%) avec une plus grande proportion de patients du groupe placebo par rapport aux patients du groupe sémaglutide. Après 2 ans, 282 patients

(92,8%) ont terminé l'étude et cette proportion était plus élevée dans le groupe sémaglutide (97,4%) que dans le groupe placebo (88,2%).

- **Etude STEP 8** : 338 patients (population FAS) ont été randomisés (ratio 3:3:1 :1) respectivement entre le groupe sémaglutide 2,4 mg (n=126), le groupe liraglutide 3,0 mg (n=127) et les deux groupes placebo secondairement regroupés (n=85). A S68, 80,2% des patients étaient encore sous traitement ; 19,8% des patients avaient arrêté le traitement majoritairement à cause d'évènements indésirables (6,2%) avec une plus grande proportion de patients du groupe liraglutide par rapport aux patients du groupe sémaglutide (27,6% versus 13,5 %, respectivement). 319 patients (94,4%) ont terminé l'étude et cette proportion était plus élevée dans le groupe sémaglutide (95,2%) que dans le groupe liraglutide (92,9%).

### 7.1.2.2 Caractéristiques des patients à l'inclusion

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

#### Etude STEP 1

L'âge médian était de 46 ans (min-max : 18,0-86,0) et 74,1% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (92,0% ; n=1805/1961) étaient âgés de 18 à 65 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 36,7 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 26,5- 83,0) et seuls 6,0% des patients (n=117/1961) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Au total, 61,2% avaient un IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Le poids corporel médian était de 101,8 kg (min- max :61,8 -245,6), le tour de taille médian était de 113,0 cm (min- max : 83,8-182,9) et l'HbA1c médian était de 5,7% (min-max : 4,1- 6,6).
- Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : une hypertension artérielle (36,0%), une dyslipidémie (37,0%), une arthrose du genou ou de la hanche (15,9 %), des apnées obstructives du sommeil (11,7%) et une coronaropathie (2,5%).
- 162 patients (8,3%) avaient des antécédents de procédures chirurgicales gastro-intestinales dont 8 patients ayant eu un anneau gastrique, 1 patient ayant eu une gastroplastie et 2 patients ayant eu un ballon gastrique.
- Les traitements concomitants étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (23,6%), des médicaments antirhumatismal et anti-inflammatoire (21,5%), des médicaments hypolipidémiants (18,5% dont 14,3% de statines) et des psychoanaleptiques (14,7%).

#### Etude STEP 2

L'âge médian des patients était de 56 ans (min-max : 19-84). La majorité des patients était des femmes (50,9%) et âgés de 18 à 65 ans (78,8% ; n=953/1210). A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 34,3 (26,5 ; 66,2) kg/m<sup>2</sup> et seuls 17,4% des patients (n=211/1210) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>,
- Le poids corporel médian était de 97,1 kg (min-max : 54,4-199,2),
- Le taux médian d'HbA1c était de 8,0% (min-max : 5,7-10,6),
- La majorité des patients (65,7%) avaient une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>),
- Les comorbidités recueillies par l'investigateurs étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (70,1%), une dyslipidémie (68,3%), une coronaropathie (8,2%) et l'apnée obstructive du sommeil (14,5%).
- 95,5% des patients étaient sous traitement antidiabétique dont la majorité (55,0%) recevaient 1 seul antidiabétique oral et 32,9% recevaient 2 antidiabétiques oraux. La majorité des patients

sous antidiabétiques recevaient des biguanides (90,2%) suivis des sulfamides (25,1%) et des gliflozines (inhibiteurs SGLT2) (23,5%).

### Etude STEP 3

L'âge médian était de 46 ans (min-max : 18-75) et 81,0% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (92,5% ; n=565/611) étaient âgés de 18 à 65 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 36,7 (27 ; 69) kg/m<sup>2</sup> et seuls 6,2% des patients (n=38/611) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>,
- Le poids corporel médian était de 101,0 kg (min-max : 66,9- 216,8)
- Le taux médian d'HbA1c était de 5,7% (4,6 ; 7,0),
- Les comorbidités comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (34,7%), une dyslipidémie (34,7%), coronaropathie (1,6%) et l'apnée obstructive du sommeil (12,6 %).

### Etude STEP 4

L'âge médian était de 46 ans (min- max : 18-78) et 79,0% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (94,0% ; n=755/803) était âgée de 18 à 65 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 32,8 kg/m<sup>2</sup> (min- max : 22,4-72,6). Près d'un tiers des patients (29,6%) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> (n= 238/803) dont 16 patients (2%) avec un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.
- Le poids corporel médian était de 92,0 kg (min-max : 51,9-200,1)
- Le taux médian d'HbA1c était de 5,4% (min-max : 4,5-6,2),
- Les comorbidités comprenaient, entre autres : l'hypertension artérielle (37,1%), une dyslipidémie (35,9%), l'apnée obstructive du sommeil (11,7 %) et une coronaropathie (0,9%).

### Etude STEP 5

L'âge médian était de 47 ans (min-max : 21,0-78,0) et 77,6% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (93,8%) était âgée de 18 à 65 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 37,6 kg/m<sup>2</sup> (min - max : 27,6- 82,7) et seuls 3% des patients (n=9/304) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>,
- Le poids corporel médian était de 102,1 kg (min-max :65,4-251,4), le tour de taille médian était de 114,0 cm (min- max : 83-193,4) et l'HbA1c médian était de 5,7% (min-max : 4,8-7,0).
- Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : une hypertension artérielle (38,8%), une dyslipidémie (35,2%), une arthrose du genou (15,1%), des apnées obstructives du sommeil (16,8%).
- Les traitements concomitants étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (25,7%), des médicaments antirhumatismal et anti-inflammatoire (21,7%), des médicaments hypolipémiants (19,1% dont 14,8% de statines) et des psychoanaleptiques (20,4%).

### Etude STEP 8

L'âge médian des patients était de 49 ans (min-max : 18,0-79,0) et 78,4% étaient des femmes. La majorité des patients (86,7%) étaient âgés de 18 à 65 ans. A l'inclusion :

- L'IMC médian était de 36,3 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 26,5-81,0) et 7,1% des patients (n=24/338) avaient un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>,
- Le poids corporel médian était de 100,7 kg (min-max : 62,0-248,1), le tour de taille médian était de 112,0 cm (min-max : 81,3 -211,4) et l'HbA1c médian était de 5,5% (min-max : 4,6-6,7).
- Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : une hypertension artérielle (42,0%), une dyslipidémie (47,6%), une arthrose du genou (18,3%), des apnées obstructives du sommeil (18,0%), un asthme/BPCO (14,5%).

- Parmi ces patients, 31,4% avaient des antécédents de troubles psychiatriques et 16,6% des maladies de la vésicule biliaire.
- Les traitements concomitants étaient similaires entre les deux groupes et comprenaient, entre autres : des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (23,4%), des médicaments antirhumatismal et anti-inflammatoire (26,0%), des médicaments hypolipidémiants (30,2% dont 24,9% de statines) et des psychoanaleptiques (25,1%).

### 7.1.2.3 Résultats sur les (co)-critères de jugement principaux

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

- **Etude STEP 1** : -14,85% versus -2,41%, soit une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -12,44% (IC95% : [-13,37 ; -11,51] ; p < 0,0001).
- **Etude STEP 2** : -9,64% versus -3,42%, soit une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -6,21% (IC95% : [-7,28 ; -5,15] ; p < 0,0001).
- **Etude STEP 3** : -15,97% versus -5,07%, soit une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -10,27% (IC95% : [-11,97 ; -8,57] ; p < 0,0001).

Cette supériorité a également été démontrée en termes de variation relative moyenne du poids corporel à S104 par rapport à l'inclusion (**étude STEP 5**) avec -15,18% (soit -16,13 kg) dans le groupe sémaglutide 2,4 mg versus -2,62% (soit -3,22 kg) dans le groupe placebo soit une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -12,55% (IC95% : [-15,33 ; -9,77] ; p < 0,0001).

Concernant le deuxième co-critère de jugement, la supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients ayant obtenu une perte de poids  $\geq$  5% à S68, avec respectivement dans les groupes sémaglutide et placebo :

- 83,5% versus 31,1% (odds ratio OR = 11,2 ; IC95% : [8,88 ; 14,19] ; p < 0,0001) (**étude STEP 1**),
- 68,8% versus 28,5% (OR = 4,9 ; IC95% : [3,58 ; 6,64] ; p < 0,0001) (**étude STEP 2**),
- 86,6% versus 47,6% (OR = 6,1 ; IC95% : [4,04 ; 9,26] ; p < 0,0001) (**étude STEP 3**),
- ainsi qu'à S104 (**étude STEP 5**) : 77,1% versus 34,4% (OR = 4,99 ; IC95% : [2,95 ; 8,42] ; p < 0,0001).

Dans les études comprenant un unique critère de jugement principal :

- La supériorité du sémaglutide versus placebo a également été démontrée en termes de variation relative moyenne du poids corporel (%) entre S20 et S68 avec -7,88% dans le groupe sémaglutide 2,4 mg versus 6,87% dans le groupe placebo soit une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -14,75% (IC95% : [-16 ; -13,5] ; p < 0,0001) (**étude STEP 4**),
- La supériorité du sémaglutide 2,4 mg sur le liraglutide 3,0 mg a été démontrée en termes de variation relative moyenne de poids corporel (%) entre la S0 et S68 avec -15,78% versus -6,4% avec une différence estimée entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo de -9,38% (IC95% : [-11,97 ; -6,80] ; p < 0,0001) (**étude STEP 8**).

Des analyses pré-spécifiées **sans contrôle du risque alpha** ont été réalisées de façon exploratoire dans chaque étude sur le critère principal de la variation relative moyenne du poids dans différents sous-groupes d'IMC (> 30 kg/m<sup>2</sup> ;  $\geq$  30 et < 35 kg/m<sup>2</sup> ;  $\geq$  35 et < 40 kg/m<sup>2</sup> et  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) mais

sans précision des comorbidités associées. Ces quantités d'effet ont été similaires quel que soit l'IMC initial des patients dans les études STEP 1 à 4 (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Variation relative moyenne du poids corporel (%) avec différences entre groupe traité et placebo [C95%] en fonction de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) en fonction de l'IMC dans les études STEP 1 à 4

Variation relative moyenne du poids corporel (%) en fonction de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	STEP 1		STEP 2		STEP 3		STEP 4	
	Entre S0 et S68							
	Séma N=1306	Placebo N=655	Séma N=404	Placebo N=403	Séma N=407	Placebo N=204	Séma N=535	Placebo N=268
<b>IMC &lt; 30</b>	-14,00 %	-2,01 %	-9,74 %	-3,01 %	-16,96 %	-3,88 %	-9,12 %	10,18 %
	-11,98 % [-15,79 ; -8,17]		-6,74 % [-9,21 ; -4,27]		-13,08 % [-19,27 ; -6,89]		-19,3% [-21,49 ; -17,11 %]	
<b>IMC ≥ 30 et &lt; 35</b>	-15,80 %	-1,95 %	-8,03 %	-2,44 %	-15,40 %	-6,25 %	-7,86 %	7,18 %
	-13,85 % [-15,45 ; -12,24]		-5,60 % [-7,42 ; -3,77]		-9,15 % [-12,20 ; -6,10]		-15,04 % [-17,12 ; -12,95]	
<b>IMC ≥ 35 et &lt; 40</b>	-14,32 %	-2,86 %	-9,99 %	-3,85 %	-18,60 %	-5,46 %	-7,99 %	6,22 %
	-11,46 % [-13,11 ; -9,80]		-6,14 % [-8,38 ; -3,90]		-13,14 % [-15,94 ; -10,35]		-14,20 % [-16,84 ; -11,56]	
<b>IMC ≥ 40</b>	-14,53 %	-2,51 %	-11,53 %	-4,77 %	-13,38 %	-6,11 %	-5,66 %	0,74 %
	-12,03 % [-13,70 ; -10,35]		-6,76 % [-8,92 ; -4,59]		-7,26 % [-10,46 ; -4,06]		-6,40 % [-9,36 ; -3,44]	

Des **analyses en sous-groupes dites post-hoc** ont également été réalisées de façon exploratoire dans les études STEP 1 et STEP 5 **uniquement chez les patients ayant un IMC ≥ 30 et âgés de ≤ 65 ans**. Ci-après les résultats des co-critères de jugement principaux :

Variation relative moyenne du poids corporel avec respectivement dans les groupes sémaglutide et placebo :

- A S68 (**étude STEP 1**) : -14,80% versus -2,35% soit une différence estimée entre le groupe traité et le groupe placebo de -12,45% (IC95% : [-13,44 ; -11,46]).
- A S104 (**étude STEP 5**) : -15,57% versus -2,59% soit une différence estimée entre le groupe traité et le groupe placebo de -12,99% (IC95% : [-15,92 ; -10,05])

Proportion de patients ayant obtenu une perte de poids ≥ 5% à S68, avec respectivement dans les groupes sémaglutide et placebo :

- A S68 (**étude STEP 1**) : 82,89% versus 31,0% (OR = 10,81 ; IC95% : [8,43 ; 13,86]),
- A S104 (**étude STEP 5**) : 74,98% versus 37,81% (OR = 4,96 ; IC95% : [2,87 ; 8,56]).

Ces quantités d'effet ont été similaires à celles mesurées sur l'entièreté de la population incluse dans ces études.

#### 7.1.2.4 Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les études STEP 1, STEP 2, STEP 3 (à l'exception du dernier critère de la séquence qui était un critère de qualité de vie : critère n°7 – variation du score SF-36 PF), STEP 4 et STEP 5 (cf. tableau ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole).

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude STEP 1 à 5)

	STEP 1		STEP 2		STEP 3		STEP 4		STEP 5	
	Entre S0 et S68									
	Séma N=1306	Placebo N=655	Séma N=404	Placebo N=403	Séma N=407	Placebo N=204	Séma N=518	Placebo N=248	Séma N=152	Placebo N=152
Proportion de patients avec une réduction de poids corporel ≥ 10 %	69,1%	12,0%	45,6%	8,2%	75,3%	27,0%			61,6 %	13,3 %
	OR = 14,68 IC95% : 11,08 ; 19,44 ; p < 0,0001		OR = 7,41 IC95% : 4,89 ; 11,24 ; p < 0,0001		OR = 7,36 IC95% : 4,93 ; 10,99 ; p < 0,0001				OR = 7,23 IC95% : 3,95 ; 13,23 ; p < 0,0001	
Proportion de patients avec une réduction de poids corporel ≥ 15 %	50,5%	4,9%	25,8 %	3,2%	55,8%	13,2%			52,1 %	7 %
	OR = 19,26 IC95% : 12,89 ; 28,76 ; p < 0,0001		OR = 7,65 IC95% : 4,11 ; 14,22 ; p < 0,0001		OR = 7,87 IC95% : 4,9 ; 12,6 ; p < 0,0001				OR = 9,40 IC95% : 4,41 ; 20,04 ; p < 0,0001	
Variation du tour de taille (cm)	-13,54	-4,13	-9,40	-4,52	-14,61	-6,27	-6,43	3,31	-14,36	-5,19
	Variation = -9,42 IC95% : -10,30 ; -8,53 ; p < 0,0001		Variation = -4,88 IC95% : -5,97 ; -3,79 ; p < 0,0001		Variation = -8,34 IC95% : - 10,08 ; -6,59 ; p < 0,0001		Variation = -9,74 IC95% : - 10,94 ; -8,54 ; p < 0,0001		Variation = - 9,17 IC95% : -12,17 ; -6,17 ; p < 0,0001	
Variation du taux d'HbA1c (%)			-1,60%	-0,37%						
			Variation = -1,23 IC95% : -1,42 ; -1,05 ; p < 0,0001							
Variation de la pression artérielle systolique (PAS, mmHg)	-6,16	-1,06	-3,92	-0,49	-5,55	-1,62	0,49	4,42	-5,74	-1,59
	Variation = -5,10 IC95% : -6,34 ; -3,87 ; p < 0,0001		Variation = -3,43 IC95% : -5,57 ; -1,30 ; p = 0,0016		Variation = -3,94 IC95% : 6,36 ; -1,52 ; p = 0,0014		Variation = -3,92 IC95% : - 5,82 ; -2,03 ; p < 0,0001		Variation = -4,15 IC95% : -7,32 ; -0,98 ; p < 0,0001	
Variation du score SF-36 (fonction physique)	2,21	0,41	2,5	1,0	2,41	1,57	0,99	-1,46		
	Variation = 1,80 IC95% : 1,18 ; 2,42 ; p < 0,0001		Variation = 1,52 IC95% : 0,44 ; 2,61 ; p < 0,0061		NS		Variation = 2,45 IC95% : 1,59 ; 3,32 ; p < 0,0001			
Variation du score IWQOL-Lite-CT (fonction physique)	14,67	5,25	10,12	5,29						
	Variation = 9,43 IC95% : 7,50 ; 11,35 ; p < 0,0001		Variation = 4,83 IC95% : 1,79 ; 7,86 ; p < 0,0018							

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

A noter que l'étude STEP 5 (ayant la plus longue durée de suivi à savoir 104 semaines) ne comprenait que quatre critères secondaires hiérarchisés, tous significatifs en faveur du sémaglutide, à savoir : la proportion de patients avec une réduction de poids corporel  $\geq 10\%$ , la proportion de patients avec une réduction de poids corporel  $\geq 15\%$ , la variation du tour de taille et la variation de la pression artérielle systolique.

La supériorité du sémaglutide 2,4 mg sur le liraglutide 3,0 mg a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés dans l'étude STEP 8 :

		<b>SEMA 2,4 (N = 126)</b>	<b>LIRA 3,0 (N = 127)</b>
<b>Proportion de patients avec une réduction du poids corporel <math>\geq 10\%</math> entre S0 et S68</b>	Taux de répondeurs	70,9 %	25,5 %
	Différence Sema vs Lira, OR [IC95%]	6,28 [3,53 ; 11,18] ; p < 0,0001	
<b>Proportion de patients avec une réduction du poids corporel <math>\geq 15\%</math> entre S0 et S68</b>	Taux de répondeurs	55,6 %	12,0 %
	Différence Sema vs Lira, OR [IC95%]	7,90 [4,06 ; 15,38] ; p < 0,0001	
<b>Proportion de patients avec une réduction du poids corporel <math>\geq 20\%</math> entre S0 et S68</b>	Taux de répondeurs	38,5 %	6,0 %
	Différence Sema vs Lira, OR [IC95%]	8,19 [3,51 ; 19,13] ; p < 0,0001	

Le laboratoire a fourni une analyse des études STEP 1 et 5 réalisée a posteriori (post-hoc) dans le sous-groupe de la population sollicitée au remboursement. Ces analyses ne peuvent être prises en compte en raison de leur caractère exploratoire ne permettant donc aucune conclusion formelle.

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par sémaglutide a été évaluée parmi les critères secondaires hiérarchisés à l'aide de deux questionnaires :

- un questionnaire général (SF-36) évalué dans les études STEP 1 à 4 et
- un questionnaire spécifique à la perte de poids (IWQOL-Lite-CT) évalué dans les études STEP 1 et 2.

A 68 semaines, une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie était observée dans les études STEP 1 et STEP 2 dans le groupe sémaglutide versus placebo dans la section « fonction physique » pour les deux questionnaires. Néanmoins la qualité de vie évaluée dans l'étude STEP 3 n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes faisant rompre la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires : la variation moyenne du score SF36 PF était de 2,41 dans le groupe traité versus 1,57 dans le groupe placebo, soit une différence entre groupes de 0,84 (IC<sub>95%</sub> : [-0,23 à + 1,92]), bien inférieure à celle escomptée de 3,4 points.



## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude STEP 1

Dans le groupe sémaglutide versus le groupe placebo :

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

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

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

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

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

#### 7.3.1.2 Etude STEP 2

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

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

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

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

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

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

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

### 7.3.1.3 Etude STEP 3

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

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

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

### 7.3.1.4 Etude STEP 4

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

- le pourcentage d'EI a été respectivement de 81,3% (n=434/534) versus 75,0% (n=201/268) avec une différence principalement due à des troubles gastro-intestinaux (sémaglutide : 41,9% ; placebo : 26,1%).
- 23,4% (n=125) versus 10,8% (n=29) ont été respectivement considérés comme probablement liés au traitement,
- 33,5% (n=179) versus 18,7% (n=50) ont été respectivement considérés comme possiblement liés au traitement,
- les arrêts prématurés d'étude ont été respectivement de 1,5% (n=8) versus 2,6% (n=7) dont 4 patients (0,7%) du groupe sémaglutide à la suite d'un EIG et 3 patients (1,1%) du groupe placebo à la suite d'un EIG.

Au total, 7,7% (n=41/534) des patients du groupe sémaglutide versus 5,6 % (n=15/268) des patients du groupe placebo ont rapporté des EIG. La proportion de patients ayant rapporté des EIG sévères était similaire entre les deux groupes alors que la proportion de patients ayant rapporté des EIG modérés et légers étaient plus importante dans le groupe sémaglutide. Les principaux EIG ont été des néoplasmes (8 néoplasmes (1,5%) chez 8 patients dont 6 de type malin dans le groupe sémaglutide

versus 1 néoplasme malin chez 1 patient du groupe placebo (0,4%)), des troubles hépatobiliaires (5 cas de lithiases biliaires chez 5 patients (0,9%) et 1 cas de cholécystite chez un patient (0,2%) dans le groupe sémaglutide (1,1%) et 2 cas de lithiases biliaires chez 2 patients dans le groupe placebo (0,7%)) et des infections (1,1% et 1,5%).

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

Durant la période de double aveugle, les principaux EI ont été, dans les groupes sémaglutide et placebo respectivement :

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

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

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

### 7.3.1.5 Etude STEP 5

A la semaine 104, la quasi-totalité des patients de l'analyse ont rapporté au moins 1 EI (n=146/152 ; 96,1% dans le groupe sémaglutide 2,4 mg et n=136/152 ; 89,5% dans le groupe placebo). Les événements gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment rapportés (82,2% pour sémaglutide versus 53,9 % avec le placebo), avec des nausées (53,3 % et 21,7 % dans les groupes sémaglutide 2,4 mg et placebo, respectivement), diarrhées (34,9 % et 23,7 %), constipations (30,9 % et 11,2 %) et vomissements (30,3 % et 4,6 %). Des troubles de la vésicule biliaire ont été rapportés de façon plus importante dans le groupe sémaglutide (2,6%) par rapport au groupe placebo (1,3%). Aucune pancréatite aiguë n'a été rapportée dans cette étude.

Un plus grand nombre de patients ont arrêté le traitement à la suite d'un EI dans le groupe sémaglutide comparativement au groupe placebo (5,9% dans le groupe sémaglutide et 4,6% dans le groupe placebo), principalement en raison d'EI gastro-intestinaux (notamment dans le groupe sémaglutide avec 3,9% contre 0,7% dans le groupe placebo).

On observe une proportion augmentée d'événements indésirables (EI) en lien avec le traitement (81% versus 51%, soit une incidence de 243 EI vs 99,7 pour 100 personnes années), une proportion augmentée de diminutions et d'arrêts du traitement du fait d'EI. Quatre EI hépatobiliaires graves sont survenus dans le groupe sémaglutide et un patient du groupe sémaglutide est décédé pour cause d'infarctus du myocarde. On observe enfin des augmentations des taux sériques de lipase et d'amylase.

### 7.3.1.6 Etude STEP 8 : comparaison au liraglutide

La quasi-totalité des patients analysés ont rapporté au moins 1 EI (n=120/126 ; 95,2% dans le groupe sémaglutide 2,4 mg et n=122/127 ; 96,1% dans le groupe liraglutide 3,0mg). Les troubles gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment rapportés (84,1% pour sémaglutide versus 82,7 % avec le liraglutide). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Une plus grande proportion de patients a arrêté le traitement à la suite d'un EI dans le groupe liraglutide comparativement au groupe sémaglutide (3,2% dans le groupe sémaglutide et 12,6% dans le groupe liraglutide).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de WEGOVY (sémaglutide) (version du 22 juillet 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	– Complications de la rétinopathie diabétique (uniquement chez les patients DT2)
<b>Risques importants potentiels</b>	– Cancer pancréatique – Cancer médullaire de la thyroïde
<b>Informations manquantes</b>	– Grossesse et allaitement – Patients atteints d'insuffisance hépatique grave

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 01 juin 2021 au 30 novembre 2021 relatives aux trois spécialités à base de sémaglutide : WEGOVY, OZEMPIC et RYBELSUS. Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance au cours de la période concernée pour l'un des trois produits commercialisés.

Au cours de la période concernée, WEGOVY a été commercialisé aux Etats-Unis ; seul pays ainsi exposé à cette spécialité avec une exposition en patient-années de 13 760.

### 7.3.4 Données issues du RCP (rubrique 4.8 Effets indésirables)

#### « Résumé du profil de sécurité

Dans quatre essais de phase 3a, 2 650 patients ont été exposés à Wegovy. La durée des études était de 68 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux comprenant nausées, diarrhée, constipation et vomissements.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 2 répertorie les effets indésirables identifiés dans les études cliniques de phase 3a. Les fréquences sont basées sur un ensemble d'études de phase 3a.

Les effets indésirables associés à Wegovy sont indiqués ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 <sup>a</sup>		
Affections du système nerveux	Maux de têtes <sup>b</sup>	Vertiges <sup>b</sup>		
Affections oculaires		Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 <sup>a</sup>		
Affections cardiaques			Hypotension, Hypotension orthostatique Augmentation de la fréquence cardiaque <sup>a,c</sup>	
Affections gastro- intestinales	Vomissements <sup>a,b</sup> Diarrhée <sup>a,b</sup> Constipation <sup>a,b</sup> Nausées <sup>a,b</sup> Douleurs abdominales <sup>b,c</sup>	Gastrite <sup>b,c</sup> Reflux gastro-œsophagien <sup>b</sup> Dyspepsie <sup>b</sup> Éructation <sup>b</sup> Flatulence <sup>b</sup> Distension abdominale <sup>b</sup>	Pancréatite aiguë <sup>a</sup>	
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire <sup>a</sup>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Perte des cheveux <sup>a</sup>		Angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue <sup>b,c</sup>	Réactions au site d'injection <sup>c</sup>		
Investigations			Elévation de l'amylase <sup>c</sup> Elévation de la lipase <sup>c</sup>	

a) Voir description de certains effets indésirables ci-dessous

b) Essentiellement observé durant la période d'augmentation de la dose

c) Regroupement de termes préconisés »

## 7.4 Données d'utilisation

WEGOVY (sémaglutide) a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans une indication restreinte (« en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide), en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (hypertension artérielle (HTA) traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil (SAS) appareillé), en l'absence d'alternative thérapeutique »), octroyée le 9 mars 2022.

A la date du 28 juin 2022 (donnée fournie par le laboratoire), 534 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte. Ces patients étaient âgés en moyenne de 46,5 ans (min-max : 18-78) et une majorité était des femmes (66,1%). L'IMC moyen de ces patients était de 47,66 kg/m<sup>2</sup>.

Concernant les comorbidités, les patients présentaient majoritairement un SAS appareillé (47,56%), une HTA traitée (42,88%), une dyslipidémie traitée (24,15%) et une maladie cardiovasculaire établie (6%). 33 évènements indésirables (EI) dont deux graves (deux **syndromes occlusifs** chez des patients aux antécédents digestifs (bride post cure d'événtration ombilicale et hernie ombilicale étranglée en 2018)) ont été rapportés. 21 EIs probablement liés au traitement ont été rapportés dont les 2 graves et 4 patients ont arrêté leur traitement (2 patients ne souhaitant plus bénéficier du traitement, 1 pancréatite aiguë et un refus du patient).

L'efficacité de WEGOVY (sémaglutide) ne pouvait pas encore être évaluée dans le cadre de l'ATUc puisque les patients traités n'avaient pas encore atteint la phase de maintenance.

## 7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de WEGOVY (sémaglutide) repose essentiellement sur les données issues de six études cliniques de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées dont 4 études de phase IIIa (STEP 1 à 4) et 2 études de phase IIIb (STEP 5 et STEP 8). Ces études ont toutes été réalisées en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, dans le traitement de l'obésité et du surpoids.

Au total, ces études ont inclus plus de cinq mille patients dont près de trois mille randomisés dans le groupe sémaglutide 2,4 mg SC hebdomadaire à la posologie de l'AMM. Elles avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sémaglutide après 68 semaines de traitement, en comparaison au placebo. Seule l'étude STEP 5 avait une durée de suivi plus longue de 104 semaines et l'étude STEP 8 avait pour objectif de démontrer la supériorité du sémaglutide s.c 2,4mg hebdomadaire par rapport au liraglutide s.c 3,0 mg journalier.

Les patients inclus dans les études STEP 1, 3, 4, 5 et 8 étaient âgés  $\geq 18$  ans, avec un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> associé à la présence d'au moins une des comorbidités liées au poids suivantes (traitées ou non) : hypertension artérielle, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire et ayant des antécédents d'au moins un échec à un programme diététique auto-déclaré pour la gestion du poids. Les critères de non-inclusion de ces études comprenaient les patients diabétiques (HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) et une variation de poids  $> 5$  kg dans les 90 jours précédents l'inclusion. A l'inverse, l'étude STEP 2 a inclus uniquement des patients atteints de diabète de type 2.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité issues de ces études comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle ont démontré une supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo et en association à des mesures hygiéno-diététiques entre l'inclusion et la semaine 68 avec une variation relative moyenne de poids corporel statistiquement significative (co-critère de jugement principal) de -10 % à -15% environ (études STEP 1, 3) et de -6% chez les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 (étude STEP 2), soit une perte de poids moyenne d'environ 9 à 16 kg pour les patients sous sémaglutide (études STEP 1, 2, 3). La supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo a également été démontrée en termes de proportion de patients ayant obtenu une perte de poids  $\geq 5\%$  à S68 (co-critère de jugement principal) dans les études STEP 1, 2 et 3. L'étude STEP 4 a démontré une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo mais aussi une reprise de poids rapide à l'arrêt du traitement. En effet, après 48 semaines supplémentaires de traitement, les patients encore sous sémaglutide ont encore connu une perte moyenne de 8 % de leur poids corporel, tandis que les patients nouvellement sous placebo ont connu une reprise en moyenne de 7 % de leur poids corporel. Les résultats de l'étude STEP 5 concernant la perte de poids à 2 ans de traitement sont comparables à ceux obtenus dans l'étude STEP 1 à 68 semaines (avec une différence relative moyenne respective

de -12,55% et -12,44%). La supériorité du sémaglutide 2,4 mg versus liraglutide 3,0 mg a également été démontrée en termes de variation relative de poids corporel à 68 semaines dans l'étude STEP 8.

Dans les six études, la supériorité du traitement a également été observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, y compris le tour de taille, la qualité de vie (STEP 1, 2 et 4) avec notamment des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique et de la pression artérielle systolique (effet néanmoins modéré sur la PAS avec une diminution moyenne de 3 à 5 mmHg sur une valeur initiale moyenne de 124-130 mmHg). A noter que l'étude STEP 5 (ayant la plus longue durée de suivi, à savoir 104 semaines) comprenait quatre critères secondaires hiérarchisés tous significatifs en faveur du sémaglutide, à savoir : la proportion de patients avec une réduction de poids corporel  $\geq 10\%$ , la proportion de patients avec une réduction de poids corporel  $\geq 15\%$ , la variation moyenne du tour de taille et la variation moyenne de la pression artérielle systolique. La supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au liraglutide 3,0 mg (étude STEP 8) a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par sémaglutide a été évaluée dans les études STEP 1 à 4 (à l'aide du questionnaire SF-36) et dans les études STEP 1 et 2 (à l'aide du questionnaire IWQOL-Lite-CTa) parmi les critères secondaires hiérarchisés. On note néanmoins un effet inconstant (non retrouvé dans l'étude STEP 3).

#### → Tolérance

Le profil de tolérance du sémaglutide est caractérisé par des effets indésirables gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires (à type de nausées, diarrhées, constipation et vomissements) et des complications de rétinopathie diabétique et d'hypoglycémie qui correspondent au profil de tolérance connu dans l'indication du diabète de type 2 et connu des analogues du GLP 1 (effet de classe). Ces effets gastro-intestinaux ont conduit à des arrêts de traitement dans 7% des cas. Au total, 8 décès sont survenus au cours de ces six études cliniques dont 5 patients sous sémaglutide. Parmi ces cinq décès, on recense une mort cardiaque subite, deux infarctus du myocarde, un arrêt cardiorespiratoire, et un décès de cause indéterminée.

Un « risque important identifié » de complications de la rétinopathie diabétique uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2 est mentionné dans le PGR de WEGOVY.

Les données issues de l'ATU de cohorte rapportent une tolérance acceptable avec 33 événements indésirables déclarés parmi les 534 patients dont 2 graves (syndromes occlusifs) et une pancréatite aiguë.

#### → Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les données d'efficacité sont fondées uniquement sur des critères intermédiaires et non sur des critères cliniques de morbidité ;
- L'absence de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités,
- L'absence de données permettant de quantifier l'impact de WEGOVY (sémaglutide) sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité : aucune mesure sur le retentissement morbide de l'obésité en dehors de 2 facteurs cardiométaboliques évalués en tant que critères

secondaires hiérarchisés : Pression artérielle systolique (avec un effet modéré – diminution moyenne de 3 à 5 mmHg sur une valeur initiale moyenne de 124-130 mmHg) et le tour de taille,

- Les incertitudes sur l’observance du sémaglutide au long cours dans le contexte d’un traitement de durée prolongée de façon indéfinie, des nombreux effets indésirables digestifs et de la difficulté pour les patients de suivre à la fois un traitement médicamenteux et un régime hypocalorique,
- La tolérance du sémaglutide peut être un facteur limitant à sa prise au long cours, avec 81% des sujets avec des EI (versus 51% dans le groupe placebo) rapportés dans l’étude STEP 5 (suivi de 2 ans) soit une incidence de 243 EI (versus 99.7) pour 100 personnes années à l’origine d’arrêts transitoires ou définitifs du traitement,
- L’effet inconstant du sémaglutide sur l’amélioration de la qualité de vie (supériorité du sémaglutide versus placebo non démontrée dans l’étude STEP 3).

ainsi que par les points méthodologiques suivants :

- La méthodologie de l’étude STEP 8 est discutable notamment concernant le regroupement des deux groupes placebo du fait d’un schéma d’administration différent posant la question de l’effet mesuré (puisque les effets placebo entre des injections quotidiennes ou hebdomadaires pourraient être différents). Néanmoins, le schéma de l’étude avec 4 groupes en parallèles était justifié par la comparaison des deux traitements, permettant également évaluer le bénéfice de chacun contre son placebo,
- L’absence de stratification de la randomisation notamment sur l’IMC ou le poids à l’inclusion, alors que la population cible est hétérogène (en termes de poids, IMC, comorbidités, âge) à l’origine de quelques déséquilibres entre groupes randomisés.
- L’application des programmes diététiques et d’exercice reste peu décrite dans les essais cliniques ; le schéma en double aveugle suggère leur application identique même si on peut s’interroger sur une éventuelle interaction avec les effets du sémaglutide (baisse de poids d’un côté ou survenue d’effets indésirables digestifs de l’autre) et sur le respect de ces mesures par les patients.

Compte tenu des données d’efficacité et de tolérance disponibles, l’impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée à l’obésité n’est à ce jour pas démontré ; les données disponibles ne permettant pas de le quantifier. L’impact supplémentaire sur la qualité de vie est démontré de façon inconstante.

**En conséquence, WEGOVY (sémaglutide) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.**

## 7.6 Programme d’études

### 7.6.1 Dans l’indication faisant l’objet de la présente demande : études cliniques interventionnelles

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Initiative	Disponibilité estimée des données (gel de la base de données)
SELECT	Un essai randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlé par placebo, visant à comparer la réduction du risque cardiovasculaire de sémaglutide s.c. 2,4 mg vs. placebo, tous deux ajoutés au traitement standard, chez des sujets atteints d’une maladie cardiovasculaire établie et présentant un surpoids ou une obésité et sans diabète. La mesure d’efficacité	Laboratoire Novo Nordisk	28 septembre 2023 Résultats disponibles au premier trimestre 2024.



		est axée sur les événements cardiovasculaires. La durée de l'essai est estimée à 59 mois entre la randomisation et le suivi. <b>Le critère de jugement principal est le délai entre la randomisation et la première apparition d'un critère composite incluant : mort subite, IDM non fatal, AVC non fatal.</b> Cette étude multicentrique inclut 13 centres français qui ont recruté 169 patients.		
STEP China	7	Un essai clinique multicentrique et multirégional de 44 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, à deux bras, à groupes parallèles, comparant le sémaglutide 2,4 mg vs. placebo, en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique accrue, chez des sujets souffrant d'obésité ou de surpoids avec des comorbidités liées au poids. L'essai comprend une période d'augmentation de la dose de 16 semaines, une période d'entretien de 28 semaines et une période de suivi de 7 semaines sans prise de médicament.	Laboratoire Novo Nordisk	23 août 2022
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	Laboratoire Novo Nordisk	5 septembre 2023
STEP 10		Étude évaluant l'efficacité du sémaglutide 2,4mg chez des patients atteints d'obésité et de pré-diabète	Laboratoire Novo Nordisk	24 juillet 2023
STEP TEENS		Un essai clinique multinational de 68 semaines en double aveugle, randomisé, en groupes parallèles, contrôlé par placebo, comparant le sémaglutide s.c. 2,4 mg une fois par semaine vs. placebo chez des adolescents pubères, âgés de 12 à <18 ans, souffrant d'obésité ou de surpoids avec ≥1 comorbidité liée au poids.	Laboratoire Novo Nordisk	02 juin 2022
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.	Laboratoire Novo Nordisk	25 avril 2023
STEP KID, LOW BMI et US employ- ers		NA	Laboratoire Novo Nordisk	Non commencées
OASIS 1		Étude évaluant l'efficacité du sémaglutide oral (50MG par jour) les chez des patients atteints d'obésité ou de surpoids.	Laboratoire Novo Nordisk	24 mai 2023

### 7.6.2 Dans une autre indication : traitement de la stéatohépatite non alcoolique

Nom de l'étude	Objectifs	Initiative	Disponibilité estimée des données
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	04 avril 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	Laboratoire Novo Nordisk	17 novembre 2028

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.

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité.<sup>27,28</sup>

Les recommandations professionnelles françaises et internationales s'accordent sur le fait que la prise en charge de l'obésité doit être globale, pluridisciplinaire et sur le long terme. Ainsi, la prise en charge médicale du surpoids et de l'obésité de l'adulte de premier recours s'appuie sur une prise en charge active pluridisciplinaire avec un suivi régulier et prolongé d'au moins deux ans, l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement diététique, l'activité physique et l'accompagnement psychologique<sup>29</sup>. Il s'agit de modifications du mode de vie (diététique et activité physique).

La prise en charge médicamenteuse dans l'obésité se situe après la mise en place des changements du mode de vie et une prise en charge nutritionnelle adaptée, lorsque le patient reste en échec sur la réduction du poids.

En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (**< 5 % de perte de poids à six mois**), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, **il pourra être proposé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 (patients avec IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>)**. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités.<sup>15</sup>

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

- pour diminuer la quantité d'aliments consommés (technique restrictive) : anneau gastrique ajustable, gastrectomie longitudinale appelée *sleeve gastrectomy*, gastroplastie verticale calibrée ou ;
- pour diminuer la quantité d'aliments et leur assimilation par l'organisme (technique mixte : restrictive et malabsorptive) : *bypass* gastrique en Y et dérivation biliopancréatique (réservée à des situations spécifiques (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup> et/ou échec d'une autre technique).

Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours et se conçoit dans la continuité du parcours de soins coordonné, avec un suivi du patient avant et après la chirurgie. Quelle que soit

<sup>27</sup> Recommandation HAS • Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux • juin 2022. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369\\_recommandations\\_obesite\\_2e\\_3e\\_niveaux\\_preparation\\_mel\\_v4\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf)

<sup>28</sup> Haute Autorité de santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : prise en charge préopératoire minimale. Novembre 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport\\_obesite\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_obesite_2017.pdf)

<sup>29</sup> Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Septembre 2011. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_27\\_surpoids\\_obesite\\_adulte\\_v5\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf)

la technique utilisée, il s'agit d'un traitement efficace avec une perte de poids entre 20 à 40%<sup>30</sup> qui se maintient à long terme mais lourd et invasif. En effet ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi que des carences nutritionnelles<sup>31</sup>. De fait, la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez tous les patients du fait de ses risques (selon l'âge, l'état de santé physique ou psychologique) et ses résultats sont très variables d'un patient à l'autre avec environ un tiers de patients en échec à long terme<sup>32</sup>. Les recommandations de la HAS concernant la chirurgie bariatrique sont en cours de mise à jour et devraient être publiées d'ici 2023.

### Place de WEGOVY (sémaglutide) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, WEGOVY (sémaglutide) est un **traitement de seconde intention** en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, **à réserver uniquement** aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial > 35 kg/m<sup>2</sup> et âgé ≤ 65 ans en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité pour laquelle la HAS a recommandé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité<sup>15</sup>.

La Commission recommande que le sémaglutide (WEGOVY) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.

Au-delà de 2 ans de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- L'obésité est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves avec notamment une augmentation du risque cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie et de diabète de type 2.
- La spécialité WEGOVY (sémaglutide) est un médicament à visée curative et symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu du fait que les données d'efficacité concernant WEGOVY (sémaglutide) ne sont fondées que sur des critères intermédiaires.
- Il existe une alternative médicamenteuse mais non remboursable.
- WEGOVY (sémaglutide) constitue un traitement de seconde intention uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> et âgé ≤ 65 ans en

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

<sup>31</sup> Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité. Juillet 2009. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure\\_obesite\\_patient\\_220909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf)

<sup>32</sup> Ansari Ob surg 2021

cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, population présentant le risque le plus élevé de complications liées à l'obésité pour laquelle la HAS a recommandé un traitement médicamenteux par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie : le fardeau de l'obésité, à travers ses complications morbides, ses conséquences sociales et l'altération de la qualité de vie qu'elle induit, représente un fardeau de santé publique important.
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de l'insuffisance de données à plus long terme (transposabilité des données non assurée du fait notamment de l'absence de données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme et de l'absence de données cliniques sur la réduction des comorbidités liées à l'obésité),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins en termes de recours à la chirurgie par exemple,

**WEGOVY (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par WEGOVY (sémaglutide) est important uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> et âgés  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM et uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> et âgés  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) indiquée 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 pour les patients adultes ayant un IMC initial < 35 kg/m<sup>2</sup>.**

**Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo et par rapport à un comparateur actif (liraglutide) sur des critères de perte de poids dans six études cliniques de phase III :
  - sur la variation relative du poids corporel à la semaine 68 par rapport à l'inclusion (1er co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne estimée entre le groupe sémaglutide et placebo de l'ordre de -6% à -15% confirmée à la semaine 104 (bénéfice du sémaglutide sur une prise prolongée avec une baisse relative moyenne de poids de -12,55 %, suggérant une absence d'échappement significatif sur cette durée) ( $p < 0,0001$ ),
  - sur la proportion de patients avec une réduction du poids corporel  $\geq 5\%$  à 68 semaines (2ème co-critère de jugement principal hiérarchisé),
- de la démonstration d'une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo et par rapport à un comparateur actif (liraglutide) sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés,
- du profil de tolérance acceptable caractérisé par des effets indésirables gastrointestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires (à type de nausées, diarrhées, constipation et vomissements), bien connu et attendu pour un traitement de la classe des GLP-1,

et malgré :

- l'absence de données robustes permettant de démontrer l'impact de WEGOVY sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité en dehors de 2 facteurs cardiométaboliques (pression artérielle systolique et tour de taille),
- l'absence de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités,
- que les données d'efficacité ne sont fondées que sur des critères intermédiaires et non des critères cliniques,
- les inconnues sur la tolérance à long terme dans le cas d'un traitement de durée prolongée,
- les incertitudes sur l'observance du sémaglutide au long cours dans le contexte d'un traitement de durée prolongée de façon indéfinie, des nombreux effets indésirables gastro-intestinaux et de la difficulté pour les patients de suivre à la fois un traitement médicamenteux et un régime hypocalorique,

la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, WEGOVY (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  et âgés  $\leq 65$  ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$  de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

## 9.3 Population cible

La population cible de WEGOVY (sémaglutide) correspond aux patients adultes ayant IMC initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , âgés de  $\leq 65$  ans et en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (*population pour laquelle la Commission a accordé un Service Médical Rendu suffisant*).

D'après l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2022, il y a 39 958 000 français âgés entre 18 et 65 ans<sup>33</sup>. D'après le tableau 2, la prévalence de l'obésité sévère et morbide dans la population des 18-74 ans (c'est-à-dire

<sup>33</sup> Insee, estimations de population et statistiques de l'état civil réalisées fin novembre 2021. Note : données provisoires arrêtées fin novembre 2021. [https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136#tableau-figure6\\_radio1](https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136#tableau-figure6_radio1)

avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) est de 4 à 5%<sup>34</sup>. Les récentes recommandations de la HAS (juin 2022)<sup>15</sup> 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 un an 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.

**Au total, compte tenu de ces éléments, la population cible de WEGOVY (sémaglutide) est estimée entre 799 160 patients à 1 598 320 patients (diabétiques et non diabétiques).**

*NB : Le laboratoire a estimé une population cible de WEGOVY (sémaglutide) entre 388 198 et 621 117 patients dans le périmètre sollicité ci-après : « patients adultes, âgés de 65 ou moins souffrant d'obésité, non diabétiques, impliqués dans un parcours de soins, en échec d'un traitement non médicamenteux seul bien conduit pendant 6-12 mois et réticents à recevoir un traitement par voie injectable ». A noter que le périmètre sollicité au remboursement par le laboratoire ne comportait ni la distinction de l'implication dans un parcours de soins ou la réticence à un traitement par voie injectable ni les patients diabétiques (31% des patients ayant un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> (obésité massive) et 21% des patients ayant un IMC entre 35 et 39,9 kg/m<sup>2</sup> (obésité sévère)<sup>35</sup>).*

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Au regard des spécificités du produit et afin de garantir un bon usage de WEGOVY (sémaglutide) (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).

La Commission est favorable au **statut de médicament d'exception** pour cette spécialité.

### → Demandes de données

Considérant les incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de WEGOVY (sémaglutide) dans la prévention des risques cardio-vasculaires liés à l'obésité, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).

La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

<sup>34</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids [En ligne]. Genève : OMS ; 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

<sup>35</sup> Odoxa Obépi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité. 2020

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 22 juillet 2022. Date d'examen : 21 septembre 2022. Date d'adoption : 9 novembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 décembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<p><b>WEGOVY 0,25 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/1 stylo. Chaque stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,25 mg.</li> </ul> <p><b>WEGOVY 0,5 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/1 stylo. Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg.</li> </ul> <p><b>WEGOVY 1 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/1 stylo. Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg.</li> </ul> <p><b>WEGOVY 1,7 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/1 stylo. Chaque stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1,7 mg.</li> </ul> <p><b>WEGOVY 2,4 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/1 stylo. Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg.</li> </ul> <p><b>WEGOVY 2,4 mg, FlexTouch solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B/3 stylos. Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 mL de solution. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg.</li> </ul>
<b>Demandeur</b>	NOVO NORDISK
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Date initiale (procédure centralisée) : 7 janvier 2022.</li> <li>– Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– CHMP positif de la variation de type II de l'AMM : 23 juin 2022</li> </ul> </li> <li>– Spécificités : PGR (mis en place pour toutes les spécialités de la molécule sémaglutide), il porte sur les risques suivants : complication de la rétinopathie du diabétique, cancer pancréatique, cancer médullaire de la thyroïde, grossesse et allaitement et patients en insuffisance hépatique sévère.</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I ATU de cohorte octroyée le 29 juin 2021 puis un accès précoce post-AMM octroyé le 21 juillet 2022.
<b>Code ATC</b>	A10BJ06 Sémaglutide

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire