

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

sémaglutide

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

solution injectable

Seconde évaluation d'une spécialité non  
inscrite

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Obésité
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ».**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge de l'obésité. Le traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS, du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, des nouvelles données cliniques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo) du sémaglutide sans nouveau signal de tolérance identifié, 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> 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. WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par son AMM.

	<p>En l'absence de donnée comparative versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, MOUNJARO (tirzépatide) ou SAXENDA (liraglutide), WEGOVY (sémaglutide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules. Toutefois, le sémaglutide est le seul médicament ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire.</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>En cas d'échec de la prise en charge, la question de l'arrêt du traitement par sémaglutide doit être posée. L'échec peut être défini par une perte à 6 mois de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, ainsi que 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.</p> <p>On ne dispose pas de donnée sur l'ampleur de l'effet rebond à l'arrêt du traitement, lequel peut être nécessaire notamment en cas d'absence d'efficacité ou d'intolérance.</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>
<p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement dans « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (&lt; 5 % de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ».</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>	<p>WEGOVY (sémaglutide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration dans l'étude de phase 3 SELECT de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE, incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal avec un HR=0,80 ; IC95 % [0,72 ; 0,90] ; p&lt;0,0001), chez des patients obèses non diabétiques avec au moins un antécédent de maladie cardiovasculaire,</li> <li>– de la démonstration dans l'étude de phase 3 STEP HFpEF de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, sur deux co-critères de jugement principaux, à savoir un critère de qualité de vie évalué au moyen du score CSS du questionnaire KCCQ-23 et la perte de poids, après 52 semaines de traitement, chez des patients obèses avec une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée,</li> <li>– du profil de tolérance du sémaglutide majoritairement marqué par des événements indésirables gastrointestinaux, qui est une caractéristique des analogues du GLP-1,</li> </ul> <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de démonstration d'une supériorité du sémaglutide versus placebo dans l'étude SELECT sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé</li> </ul>

	<p>qui était le décès de cause cardiovasculaire, interrompant l'analyse des autres critères cardiovasculaires,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La réduction modeste du risque cardiovasculaire dans l'étude SELECT (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo),</li> <li>– l'absence de résultat cardiovasculaire chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ainsi que l'absence de donnée chez les patients en prévention primaire,</li> <li>– le besoin médical jusqu'à présent non couvert de disposer de médicaments de l'obésité apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire,</li> </ul> <p>la Commission considère que WEGOVY (sémaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporel (IMC) initial &gt;35 kg/m<sup>2</sup> en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (&lt;5 % de perte de poids à 6 mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible de WEGOVY (sémaglutide) est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.
<b>Demande de données</b>	<p>Actuellement il est recommandé d'instaurer un traitement pharmacologique de l'obésité (comprenant le tirzépatide (MOUNAJRO) ou le sémaglutide (WEGOVY)) uniquement pour les patients adultes ayant un indice de masse corporel (IMC) initial ≥35 kg/m<sup>2</sup> 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.</p> <p>La possibilité d'utiliser ces traitements chez des patients avec un IMC &lt; 35 kg/m<sup>2</sup> conformément à l'AMM, ne pourra être envisagé que dans le cadre d'une approche globale de santé publique, à la lumière de nouvelles données cliniques et de l'expérience acquise avec ces traitements.</p> <p>La Commission est favorable à réévaluer ces médicaments à court terme, en fonction de l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'obésité.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<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), 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 :</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, 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 statut de médicament d'exception pour cette spécialité.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14/12/2022)	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	18
3.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques	19
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
<b>4. Discussion</b>	<b>22</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>24</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

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 – Octobre 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Seconde évaluation d'une spécialité non inscrite
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indications de l'AMM :</b></p> <p>« Adultes</p> <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> <p>Adolescents (<math>\geq 12</math> ans)<sup>1</sup></p> <p>Wegovy est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– une obésité et</li><li>– un poids corporel supérieur à 60 kg.</li></ul> <p>Le traitement par Wegovy doit être arrêté et réévalué si les patients adolescents n'ont pas réduit leur IMC d'au moins 5 % après 12 semaines à la dose de 2,4 mg ou à la dose maximale tolérée. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</b></p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement « 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. »<sup>2</sup>.</li></ul>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>séماغlutide (A10BJ06)</p> <p><b>WEGOYV 0,25 mg, FlexTouch solution injectable en stylo prérempli</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 586 2 0)</li></ul> <p><b>WEGOYV 0,5 mg, FlexTouch solution injectable en stylo prérempli</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 586 3 7)</li></ul> <p><b>WEGOYV 1 mg, FlexTouch solution injectable en stylo prérempli</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 586 4 4)</li></ul>

<sup>1</sup> Le laboratoire n'a jamais sollicité la prise en charge chez l'adolescent.

<sup>2</sup> Par rapport à l'évaluation initiale, le champ est élargi car il ne comporte plus la restriction d'âge  $\leq 65$  ans.

	<p><b>WEGOVY 1,7 mg, FlexTouch solution injectable en stylo prérempli</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 602 4 1)</li> </ul> <p><b>WEGOVY 2,4 mg, FlexTouch solution injectable en stylo prérempli</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 cartouche en verre de 3 mL dans stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 586 6 8)</li> <li>– 3 cartouches en verre de 3 mL dans stylos préremplis + 12 aiguilles (CIP : 34009 550 907 2 4)</li> </ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	NOVO NORDISK
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 7 janvier 2022.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date du rectificatif et teneur : 23 juin 2022 (extension de gamme avec le stylo Flextouch)</li> </ul> <p>PGR</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Prescription initiale réservée à certains spécialistes</li> <li>• Prescription réservée aux spécialistes et services diabétologie</li> <li>• Prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie</li> <li>• Prescription réservée aux titulaires de la formation spécialisée transversale nutrition appliquée</li> <li>• Renouvellement non restreint</li> </ul> </li> <li>– <b>Statuts particuliers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATU de cohorte octroyée le 29 juin 2021 puis accès précoce post-AMM octroyé le 21 juillet 2022. A la demande du laboratoire, la prise en charge de WEGOVY (sémaglutide) dans le cadre de l'accès précoce s'est arrêtée le 6 octobre 2023 après décision du Collège de la HAS en date du 27 septembre 2023 (décision n° 2023.0358/DC/SEM).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>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.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1).
<b>Mécanisme d'action</b>	Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP1, la cible du GLP-1 natif. Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aucune prise en charge n'a été demandée dans les autres pays européens.</p> <p>Aux Etats-Unis, le libellé initial de l'AMM (04/06/2021) était superposable à celui octroyé en Europe. Depuis le 8/03/2024, l'indication a été étendue à la réduction du risque MACE (Major Adverse Cardiovascular Events),</p>

	<p>combinant les décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal chez les adultes en surpoids ou obèses et atteints d'une maladie cardiovasculaire établie.</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21 juillet 2022 dans l'indication restreinte par rapport à l'AMM suivante : «En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertension artérielle traitée,</li> <li>– Dyslipidémie traitée,</li> <li>– Maladie cardiovasculaire établie,</li> <li>– Syndrome d'apnée du sommeil appareillé, en l'absence d'alternative thérapeutique ».</li> </ul> <p>Retrait, à la demande du laboratoire, de l'accès précoce par décision du Collège de la HAS en date du 27/09/2023.</p> <p>La CT a déjà évalué WEGOVY (sémaglutide) dans l'indication suivante « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, 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> <p>et lui a octroyé un SMR IMPORTANT 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 ; ce SMR 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 et une ASMR V (Avis du 14 décembre 2022). Un SMR insuffisant a été octroyé chez les patients adultes ayant un IMC initial <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup>.</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : contribution écrite de la Ligue nationale contre l'obésité.</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

L'Organisation mondiale de la santé définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse, qui nuit à la santé. La classification révisée de l'International Classification of

Diseases 11 (ICD-11)<sup>3</sup> définit le surpoids et l'obésité et l'évalue par l'indice de masse corporelle (IMC) qui est un marqueur de substitution de l'adiposité calculé selon le rapport poids (kg)/taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) :

- le surpoids est une affection caractérisée par une adiposité excessive. Pour les adultes, le surpoids (ou la pré-obésité) est défini par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25,00 et 29,99 kg/m<sup>2</sup> ;
- l'obésité est une maladie complexe chronique définie par une adiposité excessive qui peut affecter la santé. Il s'agit dans la plupart des cas d'une maladie multifactorielle due à des environnements obésogènes, à des facteurs psychosociaux et à des variantes génétiques. Des facteurs étiologiques majeurs isolés peuvent être identifiés et entraîner une prise de poids (médicaments, maladies aggravées par l'obésité, immobilisation, actes iatrogéniques, maladie monogénique/syndrome génétique). Chez l'adulte, l'obésité se définit par un IMC supérieur ou égal à 30,00 kg/m<sup>2</sup>.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

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>4</sup>.

L'obésité est presque quatre fois plus fréquente pour les populations défavorisées socialement par rapport aux populations les plus favorisées, ceci quel que soit l'indicateur utilisé : profession, niveau d'études ou revenu du foyer, et cela de façon plus marquée chez les femmes. La dégradation de la position sociale et la désocialisation des personnes joueraient un rôle aggravant dans l'obésité<sup>5</sup>. Les situations de surpoids ou d'obésité sont plus fréquentes lorsque la personne de référence du ménage n'a pas de diplôme ou un diplôme inférieur au baccalauréat<sup>6, 7</sup>.

### **Épidémiologie**

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>8</sup>. La répartition de la prévalence par classe d'IMC est présentée dans le Tableau 1.

<sup>3</sup> Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies onzième révision : 5B80.0 Surpoids - 5B81 Obésité ICD-11 (who.int)

<sup>4</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>5</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Paris: DREES; 2017. <https://drees.solidaritesante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF2017.pdf>

<sup>6</sup> Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. Bull Epidemiol Hebdo 2017;(13):234- 41.

<sup>7</sup> Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte – Haute Autorité de Santé - février 2024

<sup>8</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?explnum\\_id=10852](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10852)

**Tableau 1 : Classification de l'obésité selon l'IMC d'après l'OMS, 2003, et prévalence de l'obésité (modérée, sévère, et massive) dans la population générale selon l'étude Obépi, 2020**

Classification	Prévalence dans la population adulte	Part au sein de la population de personnes IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>
Obésité classe I (modérée)	11,9 %	70,0 %
Obésité classe II (sévère)	3,1 %	18,2 %
Obésité classe III (morbide/massive)	2,0 %	11,8 %
Obésité toutes classes confondues	17,0 %	100 %

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>9</sup>.

## 2.2 Prise en charge 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>10, 11</sup>.

Les recommandations 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. 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. 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 GLP-1 indiqué dans l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3<sup>10</sup>. MOUNJARO (tirzépate)<sup>12</sup> et WEGOVY (sémaglutide)<sup>13</sup> ont une place dans la stratégie thérapeutique en seconde intention, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), 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 âgé  $\leq 65$  ans pour le sémaglutide), population la plus à risque de complications liées à l'obésité. Aucun de ces médicaments n'a, à ce jour, démontré une efficacité sur des critères de morbi-mortalité.

Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'après échec du traitement médical bien conduit, chez des 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. Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours.

<sup>9</sup> Enquête Obépi 2020

<sup>10</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>11</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>12</sup> Avis de la Commission de la Transparence – MOUNJARO (tirzépate) – 17 juillet 2024 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20761\\_MOUNJARO\\_obesite\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20761.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20761_MOUNJARO_obesite_PIC_EI_AvisDef_CT20761.pdf)

<sup>13</sup> Avis de la Commission de la Transparence – WEGOVY (sémaglutide) – 14 décembre 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19927\\_WEGOVY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19927.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19927_WEGOVY_PIC_INS_AvisDef_CT19927.pdf)

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Agoniste des récepteurs du GLP-1</b>				
<b>SAXENDA</b> (liraglutide) Novo Nordisk	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 $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (obésité), ou $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> et $< 30$ 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 ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil	NA		
<b>Agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1</b>				
<b>MOUNJARO</b> (tirzépate) Lilly	Mounjaro est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial : <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> et <math>&lt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2).</li> </ul>	17/07/2024	IMPORTANT uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$ de perte de poids à six mois).	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> , 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.

SAXENDA (liraglutide), dont l'AMM date du 23 mars 2015, n'a pas été évalué par la CT, n'est pas pris en charge, mais il est recommandé s'agissant d'un analogue du GLP-1.

A noter que MOUNJARO (tirzépate) n'est pas pris en charge en France. MOUNJARO (tirzépate) qui a obtenu une AMM le 15/02/2022 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de WEGOVY (sémaglutide) compte tenu d'un développement concomitant.

Bien que disposant d'une AMM dans l'indication « en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), ou du surpoids (IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>) associé à des facteurs de risque », 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).

## → Traitements non-médicamenteux

Quelle que soit la technique utilisée, la chirurgie bariatrique est un traitement efficace, avec une perte de poids entre 20 à 40 %<sup>14</sup> qui se maintient à long terme. Ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi qu'à des carences nutritionnelles<sup>15</sup>. 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>16</sup>. La chirurgie bariatrique n'est donc pas considérée comme un CCP de WEGOVY (sémaglutide).

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitements médicamenteux dans la prise en charge des patients atteints de surpoids ou d'obésité, ayant démontré une efficacité sur des critères de morbi-mortalité et bien tolérés.**

# 3. Synthèse des données

## 3.1 Données disponibles

L'examen initial de WEGOVY (sémaglutide) avait principalement reposé sur les données issues de six études cliniques de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques (monocentrique pour STEP 3), dont 5 études (STEP 1, 2, 3, 4 et 5) comparatives versus placebo et une étude (STEP 8) de phase IIIb, comparative versus liraglutide. Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans l'avis du 14/12/2022 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats de l'étude SELECT de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en 2 groupes parallèles, multicentrique réalisée chez des patients adultes non diabétiques, avec un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et une maladie cardiovasculaire établie. Cette étude a évalué le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients en situation d'obésité avec au moins un antécédent d'évènement cardiovasculaire.
- Les résultats de l'étude de phase III STEP HFpEF, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 52 semaines réalisée chez des patients obèses atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF)<sup>17</sup> qui a évalué 2 co-critères de jugement principal, à savoir la variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 et la variation de poids.

<sup>14</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>15</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>16</sup> Ansari Ob surg 2021

<sup>17</sup> Kosiborod MN et al. (2023). Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*, pp. 1069-1084.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14/12/2022)

La demande d'inscription de WEGOVY (sémaglutide) repose essentiellement sur les données issues de six études cliniques de phase III, contrôlées, de supériorité, randomisées, en double aveugle, multicentriques, 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.

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.

## 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

### 3.2.2.1 Etude SELECT versus placebo

#### Objectif et schéma de l'étude

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

L'étude comportait une phase d'escalade de dose de 16 semaines, suivi d'une période de maintenance et enfin de 5 semaines de suivi.

L'étude a débuté le 24 octobre 2018 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 18 juillet 2023.

#### Traitements reçus

Un total de 17 604 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe sémaglutide 2,4 mg, en une injection sous-cutanée hebdomadaire et en association au traitement standard, n=8 803,
- Groupe placebo, en une injection sous-cutanée hebdomadaire et en association au traitement standard, n= 8 801.

La randomisation n'a pas été stratifiée.

Au total, 97,1 % des patients du groupe sémaglutide, et 96,8 % des patients du groupe placebo ont terminé l'étude ; les principales raisons d'arrêt de l'étude étaient le retrait du consentement ou la perte de vue.

#### Population de l'étude

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 61,6 ans, avec 38,2 % des patients âgés de plus de 65 ans, et 7,8 % des patients âgés de 75 ans et plus.

Parmi les critères d'inclusion cardiovasculaires, la majorité des patients (67,6 %) inclus dans l'étude avaient uniquement un antécédent d'infarctus du myocarde, 17,8 % uniquement un antécédent d'AVC, 4,4 % uniquement une maladie artérielle périphérique et 8,2 % avaient plus d'un critère d'inclusion cardiovasculaire.

Au total, 71,5 % des patients avaient un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> et 29 % avaient un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était de 33,34 kg/m<sup>2</sup>, le poids corporel moyen de 96,68 kg et le tour de taille moyen de 111,3 cm.

Les patients avec des antécédents de diabète de type 1 ou de type 2, un IDM, AVC ou hospitalisation en raison d'un angor instable ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 60 derniers

jours avant la sélection, une insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Les traitements concomitants autorisés pendant l'étude étaient les traitements de la maladie cardiovasculaire (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants, anticoagulants, aspirine et autres agents antiagrégants), les traitements de l'obésité et du surpoids, et les traitements du diabète et de ses complications pour les patients ayant développé un diabète au cours de l'étude. Les traitements non autorisés étaient les agents hypoglycémisants et les analogues du GLP-1 dans les 90 jours précédant la sélection.

A la randomisation, près de 92% des patients de chacun des groupes étaient traités pour leur maladie cardiovasculaire, principalement par des bêtabloquants (70,2 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (45,0 %) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (29,5 %).

Près de 90 % des patients étaient traités par hypolipémiants, principalement des statines (près de 88 % des patients dans chacun des groupes). Environ 86 % des patients recevaient un antiagrégant plaquettaire, principalement de l'acide acétylsalicylique (78 %), 13 % un anticoagulant oral. Près de 34 % des patients étaient également traités par diurétiques.

Les traitements de gestion du poids étaient autorisés pendant l'étude ; cependant moins de 0,1 % des patients en recevaient au moment de la randomisation, il s'agissait de médicaments n'ayant pas d'AMM en Europe et du XENICAL (orlistat).

## Critères de jugement

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

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

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient le délai de survenue des événements suivants, mesurés à partir de la date de randomisation et confirmés par un comité d'adjudication :

- Décès de cause cardiovasculaire ;
- Critère composite en rapport avec l'insuffisance cardiaque : Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, consultation d'urgence pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire composant un critère composite d'insuffisance cardiaque ;
- Décès toutes causes.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

## Résultats sur le critère de jugement principal

Au total 6,5 % (569/8 803) des patients du groupe sémaglutide versus 8,0 % (701/8 801) des patients du groupe placebo ont eu un événement du critère de jugement principal, correspondant à des taux d'événement de 2,2 versus 2,8 pour 100 patients-années.

Le sémaglutide a réduit le risque relatif de survenue de ces événements cardiovasculaires majeurs de 20 % versus placebo (HR=0,80 ; IC95 % [0,72 ; 0,90] ; p<0,0001).

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

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

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

### Délai de survenue du décès de cause cardiovasculaire

Le nombre de décès de cause cardiovasculaire a été de 223 dans le groupe sémaglutide (2,5 %) et de 262 dans le groupe placebo (3,0 %), HR=0,85 ; IC à 95 % [0,71 ; 1,01] ; NS).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le sémaglutide et le placebo sur la survenue du décès de cause cardiovasculaire, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne sont pas décrits, et aucun bénéfice n'a été démontré sur ces critères.

### 3.2.2.2 Etude STEP HFpEF versus placebo

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée par placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 52 semaines réalisée chez des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) liée à l'obésité.

L'étude a débuté le 13 mars 2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 18 avril 2023.

Les patients inclus devaient avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 45%, un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, une insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA II à IV), un score CSS (Clinical Summary Score) du questionnaire KCCQ-23<sup>18</sup>  $\geq$  90, une distance d'au moins 100 mètres au test de marche de 6 minutes (6MWT) et au moins l'une des caractéristiques suivantes : des pressions de remplissage ventriculaire gauche élevées ou des taux élevés de NP-PRO-BNP en présence d'anomalies à l'échocardiogramme ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant la sélection et un traitement en cours par diurétiques ou des anomalies à l'échocardiogramme.

<sup>18</sup> Le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-23) est un questionnaire validé qui a été développé par Green et Spertus, en 2000. Il permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque, complication de la cardiomyopathie. Le score CSS du questionnaire KCCQ 23 est dérivé du score total des symptômes (TSS) et du score des restrictions physiques (RP) du questionnaire KCCQ 23. Le score CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

Les principaux critères de non-inclusion étaient une perte de poids d'au moins 5% dans les 90 jours précédant la sélection, un antécédent de diabète (HbA1c  $\geq$  6,5% documentée au cours des 3 mois précédant la sélection ou constatée lors des analyses à la sélection ; ou un antécédent médical de diabète).

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement avant la semaine 52 dans les deux groupes a été comparable entre les deux groupes : 42 patients (16,0 %) dans le groupe sémaglutide et 42 patients (15,8 %) dans le groupe placebo. Les patients ayant interrompu le traitement avant la semaine 52 restaient dans l'étude : 256 patients (97,3 %) du groupe sémaglutide ont terminé l'étude contre 254 patients (95,5 %) du groupe placebo.

## Traitements reçus

Un total de 529 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe sémaglutide 2,4 mg (n=263)
- Groupe placebo (n=266)

La randomisation a été stratifiée selon l'IMC (<35 versus >35).

## Population de l'étude

L'âge médian était de 69 ans (min-max : 62-75) et 56,1 % des patients étaient des femmes. L'IMC médian était de 37,0 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 33,7-41,4). Au total, 66,0 % avaient un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>. Le poids corporel médian était de 105,1 kg (min-max : 92,4 -120,8) et le tour de taille médian était de 119,4 cm (min-max : 110,5-128).

Le niveau médian de CRP était de 3,8 mg/L (min-max : 1,9-3,7), la FEVG médiane était de 57,0 % (min-max : 50,0-60,0) et le taux médian de NP-PRO-BNP<sup>19</sup> était de 450,8 pg/mL (min-max : 218,2-1015,0). Le score CSS KCCQ-23 médian était de 58,9 points (min-max : 41,7-72,9) et la distance médiane au 6MWT était de 320,0 mètres (min-max : 240,0-389,0).

Les fréquences de comorbidités étaient comparables entre les groupes et comprenaient une fibrillation auriculaire (52,0 %), une hypertension artérielle (81,9 %) et une coronaropathie (18,5 %). Au total, 81 patients (15,3 %) avaient été hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois. La majorité (66,2 %) des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II et 33,8 % avaient une maladie de classe III ou IV.

Les traitements concomitants étaient comparables entre les groupes et comprenaient, notamment des diurétiques (80,7 %), des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (80,2 %), des bêtabloquants (79,0 %), des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (34,8 %) et des inhibiteurs du SGLT2 (3,6 %).

## Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 et la variation du poids corporel entre l'inclusion et la semaine 52. La méthode d'Holm-Bonferroni a été utilisée afin de contrôler l'erreur de type I entre les deux co-critères de jugement principaux.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la variation de la distance au 6MWT entre l'inclusion et la semaine 52, la variation de la CRP et un critère composite hiérarchisé : incluant la mortalité toute cause entre l'inclusion et la semaine 57, le nombre et le délai de survenue d'événements

<sup>19</sup> Le NP-PROBNP est un marqueur de l'insuffisance cardiaque.

d'insuffisance cardiaque, une différence d'au moins 15, 10 et 5 points sur la variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 entre l'inclusion et la semaine 52 et une différence d'au moins 30 mètres sur la distance réalisée au 6MWT entre l'inclusion et la semaine 52.

## Résultats sur les co-critères de jugement principal

### Variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23

Le sémaglutide 2,4 mg a démontré sa supériorité versus placebo sur la variation relative du score CSS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, avec une augmentation de 16,6 points versus 8,7 points, soit une différence estimée de 7,8 points (IC95 % : [4,8 ; 10,9] ;  $p < 0,001$ ).

### Variation du poids corporel

Le sémaglutide 2,4 mg a démontré sa supériorité versus placebo sur la variation relative moyenne du poids corporel à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, avec réduction de -13,3 % versus -2,6%, soit une différence estimée de -10,7 % (IC95% : [-11,9 ; -9,4] ;  $p < 0,001$ ).

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

### Test de marche de 6 minutes

Le sémaglutide 2,4 mg a démontré sa supériorité versus placebo sur la variation de la distance parcourue au 6MWT entre l'inclusion et la semaine 52, avec une augmentation de +21,5 m versus +1,2 m, soit une différence estimée de 20,3 m (IC95 % : [8,6 ; 32,1] ;  $p < 0,001$ ).

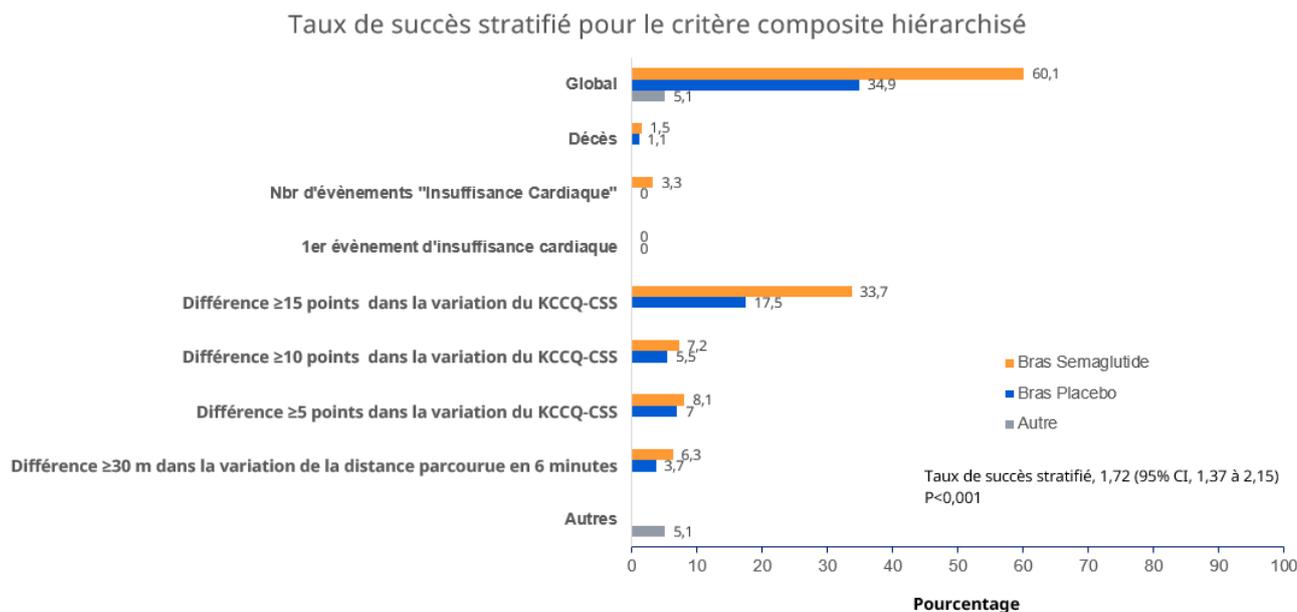
### Variation de la CRP

Le sémaglutide 2,4 mg a démontré sa supériorité versus placebo sur la variation de la CRP entre la sélection (semaine -2) et la semaine 52 avec une réduction de 43,5 % (soit un ratio moyen de la valeur à 52 semaines/valeur à la sélection de 0,56) versus 7,3 % (ratio moyen de 0,93), correspondant à une différence estimée de 0,61 (IC95 % : [0,51 ; 0,72] ;  $p < 0,001$ ).

### Critère composite associant qualité de vie, événements CV et capacité fonctionnelle

La supériorité du groupe sémaglutide 2,4 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le critère composite avec davantage de résultats en faveur du sémaglutide 2,4 mg : 60,1 % contre 34,9 % de résultats en faveur sémaglutide 2,4 mg soit un win-ratio stratifié de 1,72 (IC95 % [1,37 ; 2,15],  $p < 0,001$ ).

Figure 1 : Résultats sur le critère de jugement secondaire composite hiérarchisé – étude HFpEF



## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SELECT dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EQ-5D-VAS et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HFpEF à l'aide du questionnaire KCCQ-23 (critère de jugement principal) avec mise en évidence d'une différence statistiquement significative du sémaglutide par rapport au placebo (cf. partie 3.2.2.2).

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

« 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 cardio-respiratoire, 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 évènements indésirables déclarés parmi les 534 patients dont 2 graves (syndromes occlusifs) et une pancréatite aiguë. »

### 3.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

#### Données issues de l'étude SELECT

Au total, 71 % (n=6 251) des patients du groupe sémaglutide et 67 % (n=5 899) des patients dans le groupe placebo ont rapporté des EI.

Davantage de patients du groupe sémaglutide ont rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (16,6 %) ou une interruption du traitement (30,3 %) en comparaison au groupe placebo (respectivement 8,2 % et 16,0 %).

Les EI ont été d'intensité faible pour 49,7 % et 45 % des patients des groupes sémaglutide et placebo respectivement, et d'intensité modérée chez 45,3 % et 40,4 % des patients des groupes sémaglutide et placebo respectivement.

Les EI les plus fréquents de l'étude ont été les affections gastrointestinales chez 39,21 % dans le groupe sémaglutide versus 18,66 % dans le groupe placebo avec majoritairement des nausées 18,2 % versus 3,9 %, des vomissements chez 6,7 % versus 1 % ; les infections (35 % versus 36,7 %) avec majoritairement des cas de COVID ; les troubles cardiaques chez 15,55 % versus 17,35 % des patients, avec majoritairement des troubles artériels coronariens ; les affections du système nerveux central (14,6 % versus 13,5 %) ; les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (14 % versus 15,4 %), avec majoritairement des troubles articulaires, des troubles généraux et anomalies au site d'administration (13,3 % versus 11,7 %) ; les affections du métabolisme et de la nutrition (11,6 % versus 9,9 %) ; et les lésions, intoxications et complications d'interventions (9,5 % versus 10,4 %).

Au total, 33,4 % des patients du groupe sémaglutide et 36,4 % des patients du groupe placebo ont rapporté des EI graves. Les principaux EI ont été des troubles cardiaques (11,5 % versus 13,5 %), des infections (7 % versus 8,4 %) et des troubles du système nerveux central (5 % versus 5,6 %).

Des décès ont été rapportés chez 4,3 % des patients du groupe sémaglutide et chez 5,2 % des patients du groupe placebo. Les EI ayant conduit au décès étaient majoritairement des morts subites, des morts subites cardiaques, des pneumonies et des cas de COVID-19.

Les EIG cardiaques ont été moins fréquents dans le groupe sémaglutide (11,5 %) que dans le groupe placebo (13,5 %). Les troubles liés à la vésicule biliaire ont été plus fréquents dans le groupe sémaglutide (2,8 %) que dans le groupe placebo (2,3 %), principalement en raison d'un nombre plus élevé de lithiases biliaires.

#### Données issues de l'étude STEP HFpEF

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés par 13,3 % des patients du groupe sémaglutide 2,4 mg contre 5,3 % des patients du groupe placebo, principalement en raison d'affections gastrointestinales plus fréquentes dans le groupe sémaglutide : 9,5 % des patients versus 2,6 % des patients.

Des EIG ont été rapportés par 13,3 % des patients du groupe sémaglutide 2,4 mg contre 26,7 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents (>5 % dans l'un des groupes) appartenaient aux systèmes-organe des affections cardiaques (2,7 % dans le groupe sémaglutide versus 11,3 % dans le groupe placebo) et des infections et infestations (1,5 % versus 6,4 %).

Six patients (2,3 %) ont rapporté des EIG ayant entraîné l'arrêt du traitement dans chacun des groupes.

Au cours de cette étude, un total de 7 patients sont décédés : 3 dans le groupe sémaglutide 2,4 mg et 4 dans le groupe placebo. Un seul décès a été considéré comme de cause cardiovasculaire dans le groupe placebo.

Le résumé des risques du PGR de WEGOVY (sémaglutide), (version 8.1 du 8 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 médullaire de la thyroïde - Cancer pancréatique
<b>Informations manquantes</b>	- Grossesse et allaitement - Patients atteints d'insuffisance hépatique grave

### Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans quatre essais de phase 3a, 2 650 patients adultes 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, diarrhées, constipation et vomissements. »

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 21 juillet 2022 au 6 octobre 2023.

Le nombre de patients ayant été exposés au traitement était de 8 988. Le pourcentage de données manquantes au cours de cette période a été de 17,5 %.

### Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 8 988 patients ayant été exposés au traitement sont les suivantes : l'âge moyen était de 48,1 ans, 66,2 % étaient des femmes. Parmi les 289 patients pour lesquels les données concernant les traitements concomitants ont été complétées, 99 patients (34,3 %) ont reçu des antihypertenseurs, 26 patients (9,0 %) des antidépresseurs et 18 patients (6,2 %) des hypocholestérolémiants.

Concernant les antécédents médicaux des patients, 34 patients (0,4 %) avaient des antécédents de pancréatite, et 5 054 patients (67,8 %) avaient d'autres antécédents médicaux, principalement un diabète de type 2 (26,6 %), une dépression (18,1 %), une arthrose (15,4 %) et une chirurgie bariatrique.

Les prescripteurs étaient des médecins endocrinologues pour 49,7 % d'entre eux et des médecins nutritionnistes pour 26 % d'entre eux. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des centres hospitaliers.

### Conditions d'utilisation du médicament

Aucune donnée sur la posologie utilisée du médicament n'était disponible.

### Données d'efficacité dont la qualité de vie

Parmi les 247 patients ayant arrêté le traitement, toutes les fiches d'arrêt n'ont pas été remplies et les données sur le poids à l'arrêt du traitement n'étaient pas toujours indiquées. Parmi ces patients, 58 ont rapporté une perte de poids, 26 ont eu une prise de poids et 16 ont maintenu leur poids (mais aucune information sur la temporalité du recueil de cette information par rapport à l'arrêt du traitement n'est disponible).

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

### Profil de tolérance

Sur la période considérée :

- 641 effets indésirables (EI) ont été rapportés dont 69 EI graves, principalement des affections gastrointestinales (34,8 %), des affections hépatobiliaires (14,5 %) et troubles généraux et anomalies au site d'administration) et 5 décès.
- 176 patients ont rapporté au moins un effet indésirable,
- 16 patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave,

Les EI les plus fréquemment déclarés ont été : 303 troubles gastro-intestinaux avec majoritairement des cas de nausées (n=67) et diarrhée (n=66) et des vomissements (n=43).

Les principaux motifs d'arrêt du traitement étaient un effet indésirable pour 116 patients (47,0 %), le manque d'efficacité pour 58 patients (23,5 %), la décision du patient ou de la famille pour 34 patients (13,8 %), une grossesse pour 5 patients (2,0 %) et le décès pour 4 patients (1,6 %).

Sur les 4 décès rapportés, les causes de décès étaient les suivantes : dissection aortique due à une dysplasie aortique (1 patient ; causalité peu probable), cancer du pancréas (1 patient ; causalité initialement rapportée comme peu probable, puis secondairement comme possible ; décès survenu 2 mois après l'arrêt de WEGOVY (sémaglutide) chez un patient traité pendant 3,5 mois) et accident de la route (1 patient ; causalité peu probable). Pour le dernier patient, la cause du décès était indéterminée (donnée manquante) ; 29 autres patients ont arrêté le traitement pour d'autres motifs : 12 patients ayant une chirurgie bariatrique (41,4 %), 7 patients ayant une chirurgie bariatrique programmée (24,1 %), 2 patients pour absence de réponse (6,9 %), 2 patients pour opération chirurgicale (6,9 %), 1 patient pour décision médicale (3,4 %), 1 patient pour manque d'observance au traitement, 1 patient atteint d'une pancréatite, 1 patient pour décision du chirurgien et 1 patient pour désir de procréer.

## 3.5 Modification du parcours de soins

Aucune donnée sur l'impact éventuel de WEGOVY (sémaglutide) sur le parcours de soins n'a été fournie, notamment en termes de moindre recours à la chirurgie bariatrique.

## 3.6 Programme d'études

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

### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
STEP 9	Étude versus placebo 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	5 septembre 2023 (gel de base) Disponibilité septembre 2024
STEP 10 NCT05040971	Étude versus placebo, évaluant l'efficacité du sémaglutide 2,4mg chez des patients atteints d'obésité et de pré-diabète	24 juillet 2023 (gel de base)

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la stéatohépatite non alcoolique.

## 4. Discussion

Dans son avis initial du 14 décembre 2022, la Commission de la Transparence avait octroyé à WEGOVY (sémaglutide) un SMR 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 avait conditionné le maintien du SMR 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'événements cardiovasculaires chez des patients obèses en prévention secondaire. En effet, la Commission avait relevé 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 cardio-métaboliques 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 résultats de l'étude SELECT randomisée, en double aveugle ont démontré la supériorité de WEGOVY (sémaglutide) par rapport au placebo, tous deux en association au traitement standard, sur la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires reposant sur le critère 3P-MACE incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal dans une population de 17 604 patients adultes obèses (71,5 % des patients avaient un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et 29 % avaient un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) non diabétiques avec au moins un antécédent de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC ischémique ou hémorragique ou une maladie artérielle périphérique caractérisée par une claudication avec indice tibiohuméral  $< 0,85$  (au repos), une revascularisation artérielle périphérique ou une amputation des suites d'une maladie coronarienne).

Le sémaglutide a réduit le risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % versus placebo (HR=0,80 ; IC95 % [0,72 ; 0,90] ;  $p < 0,0001$ ). L'effet sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le délai de survenue du décès de cause cardiovasculaire, n'était pas significatif, arrêtant ainsi la ligne hiérarchique et l'analyse des autres critères de jugement (décès de toutes causes, critère en rapport avec l'insuffisance cardiaque).

Cette étude appelle les remarques suivantes :

- La Commission regrette l'absence de stratification sur l'IMC ou le poids à l'inclusion.
- Le sémaglutide et le placebo étaient tous deux administrés en association au traitement standard, incluant les règles hygiéno-diététiques. L'absence de détails sur le traitement standard nuit à l'interprétation de la quantité d'effet du sémaglutide.
- Les résultats du critère de jugement principal composite étaient non homogènes entre les 3 composantes du critère et majoritairement portés par les résultats sur l'infarctus du myocarde non fatal.
- La quantité d'effet du sémaglutide sur la réduction des événements cardiovasculaires apparaît modeste, avec une durée de suivi limitée.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude STEP HFpEF qui a porté sur 529 patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) liée à l'obésité.

Cette étude comportait 2 co-critères de jugement principaux, à savoir un critère de qualité de vie, et la variation du poids ; la qualité de vie était évaluée par la variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 pour lequel une supériorité du groupe sémaglutide 2,4 mg par rapport au groupe placebo a été démontrée avec respectivement une augmentation de 16,6 points versus 8,7 points, soit une différence estimée de 7,8 points (IC95 % : [4,8 ; 10,9] ;  $p < 0,001$ ).

Une supériorité du groupe sémaglutide 2,4 mg par rapport au groupe placebo a également été démontrée en termes de variation relative moyenne du poids corporel à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, avec respectivement -13,3 % versus -2,6%, soit une différence estimée de -10,7 % (IC95% : [-11,9 ; -9,4] ;  $p < 0,001$ ).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés, tous significatifs en faveur du sémaglutide, ont évalué le test de marche 6MWT, la variation de la CRP ainsi qu'un critère composite comprenant la mortalité toute cause entre l'inclusion et la semaine 57, le nombre et le délai de survenue d'événements d'insuffisance cardiaque, une différence d'au moins 15, 10 et 5 points sur la variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 entre l'inclusion et la semaine 52 et une différence d'au moins 30 mètres sur la distance réalisée au 6MWT entre l'inclusion et la semaine 52.

La durée de suivi de l'étude STEP HFpEF est limitée à 52 semaines.

Bien que le questionnaire KCCQ-23 soit une échelle validée et de référence pour évaluer l'insuffisance cardiaque, il n'a pas été établi de lien entre l'amélioration de la fonction cardiaque et la perte de poids.

Il convient de préciser que tous les résultats disponibles ne concernent que des patients en situation de prévention secondaire d'événement cardiaque ; aucune donnée n'a été fournie en prévention primaire.

Les nouvelles données confirment le profil de tolérance connu du sémaglutide marqué par des EI majoritairement gastro-intestinaux comprenant nausées, diarrhée, constipation et vomissements. Ces EI caractéristiques et connus de la classe des analogues du GLP-1 soulèvent la question de la levée possible d'aveugle en cours d'étude. Par ailleurs, davantage de patients du groupe sémaglutide ont rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (16,6 %) ou une interruption du traitement (30,3 %) en comparaison au groupe placebo (respectivement 8,2 % et 16,0 %). Aucune information n'a été fournie sur les conséquences de ces arrêts de traitement sur la prise de poids et l'ampleur de l'effet rebond.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il est attendu un impact supplémentaire de WEGOVY (sémaglutide) sur la morbidité cardiovasculaire et la qualité de vie, seulement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5\%$  de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. L'impact supplémentaire sur la mortalité n'a pas été démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Dans le périmètre du remboursement :

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge de l'obésité. Le traitement médicamenteux de l'obésité ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS, du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, des nouvelles données cliniques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo) du sémaglutide sans nouveau signal de tolérance identifié, 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> 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. WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par son AMM.

En l'absence de donnée comparative versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, MOUNJARO (tirzépatide) ou SAXENDA (liraglutide), WEGOVY (sémaglutide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules. Toutefois, le sémaglutide est le seul médicament ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire.

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

En cas d'échec de la prise en charge, la question de l'arrêt du traitement par sémaglutide doit être posée. L'échec peut être défini par une perte à 6 mois de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, ainsi que 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.

On ne dispose pas de donnée sur l'ampleur de l'effet rebond à l'arrêt du traitement, lequel peut être nécessaire notamment en cas d'absence d'efficacité ou d'intolérance.

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.

#### → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place dans telle situation.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les spécialités retenues au paragraphe 2.2.

## 5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative et symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de seconde intention, uniquement chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5 \%$  de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids. WEGOVY (sémaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations.

### → 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 dans la mesure où aucun médicament de l'obésité n'a apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité cardiovasculaire et sur la qualité de vie, sans impact démontré à ce jour sur la mortalité,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, notamment en termes de moindre recours à la chirurgie bariatrique, mais néanmoins d'un impact favorable attendu en lien avec une prise en charge bien conduite dans les centres spécialisés de l'obésité.

WEGOVY (sémaglutide) est 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 ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ( $< 5 \%$  de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de WEGOVY (sémaglutide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude de phase 3 SELECT de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE, incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal avec un HR=0,80 ; IC95 % [0,72 ; 0,90] ;  $p < 0,0001$ ), chez des patients obèses non diabétiques avec au moins un antécédent de maladie cardiovasculaire,
- de la démonstration dans l'étude de phase 3 STEP HFpEF de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, sur deux co-critères de jugement principaux, à savoir un critère de qualité de vie évalué au moyen du score CSS du questionnaire KCCQ-23 et la perte de poids, après 52 semaines de traitement, chez des patients obèses avec une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée,
- du profil de tolérance du sémaglutide majoritairement marqué par des événements indésirables gastrointestinaux, qui est une caractéristique des analogues du GLP-1,

mais prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'une supériorité du sémaglutide versus placebo dans l'étude SELECT sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le décès de cause cardiovasculaire, interrompant l'analyse des autres critères cardiovasculaires,
- La réduction modeste du risque cardiovasculaire dans l'étude SELECT (avec notamment une réduction du risque relatif de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs composant le critère 3P-MACE de 20 % par rapport au placebo),
- l'absence de résultat cardiovasculaire chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ainsi que l'absence de donnée chez les patients en prévention primaire,
- le besoin médical jusqu'à présent non couvert de disposer de médicaments de l'obésité apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire,

**la Commission considère que WEGOVY (sémaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporel (IMC) initial > 35 kg/m<sup>2</sup> en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (<5 % de perte de poids à 6 mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.**

## 5.5 Population cible

La population cible de WEGOVY (sémaglutide) correspond aux patients adultes ayant un IMC initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite.

D'après l'INSEE, au 1er janvier 2024, il y a 52 445 157 français âgés de plus de 19 ans<sup>20</sup>. La prévalence de l'obésité sévère et morbide dans la population des 18-74 ans (c'est-à-dire avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) est de 4 à 5 %<sup>21</sup>. Les recommandations de la HAS de juin 2022<sup>10</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.

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

**La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.**

## 5.6 Demande de données

Actuellement il est recommandé d'instaurer un traitement pharmacologique de l'obésité (comprenant le tirzépate (MOUNAJRO) ou le sémaglutide (WEGOVY)) uniquement pour les patients adultes ayant un indice de masse corporel (IMC) initial  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids.

La possibilité d'utiliser ces traitements chez des patients avec un IMC  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> conformément à l'AMM, ne pourra être envisagé que dans le cadre d'une approche globale de santé publique, à la lumière de nouvelles données cliniques et de l'expérience acquise avec ces traitements.

La Commission est favorable à réévaluer ces médicaments à court terme, en fonction de l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'obésité.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Les conditionnements de WEGOVY (sémaglutide) sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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 :

<sup>20</sup> Insee - Population par sexe et groupe d'âges en 2024 : effectifs - <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

<sup>21</sup> Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids [En ligne]. Genève : OMS ; 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- 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.