

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tirzépatide

**MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg,
7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et
15 mg,**

solution injectable en stylo pré-rempli

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 novembre 2025

- Obésité
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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 l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois).

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

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ 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 et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO (tirzépatide) reste 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/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population la plus à risque de complications liées à l'obésité.

En l'absence de donnée comparative robuste versus WEGOVY (sémaglutide), car seule une comparaison en termes d'effet sur la perte de poids issue d'une étude en ouvert est disponible, MOUNJARO (tirzépatide) ne peut être hiérarchisé versus cette molécule.

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues d'études de phase III versus placebo chez des patients obèses avec un syndrome d'apnée du sommeil, chez des patients pré-diabétiques, chez des patients insuffisants cardiaques avec FEVG préservée, MOUNJARO (tirzépate) présente un intérêt pour ces patients.

Des données en termes de bénéfice cardiovasculaire avec MOUNJARO (tirzépate) sont attendues ; WEGOVY (sémaglutide) ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste sur le 3P-MACE, toutefois sans effet mis en évidence sur la réduction des décès de causes cardio-vasculaires.

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.

On ne dispose toujours 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.

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

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

En l'absence de données cliniques pertinentes, MOUNJARO (tirzépate) n'a pas de place dans une telle situation.

Service médical rendu (SMR)

IMPORTANT uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois), sans restriction d'âge.

La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation sur la base des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans maladie cardiovasculaire mais présentant des facteurs de risque (résultats disponibles en 2027).

INSUFFISANT dans les autres situations cliniques.

Intérêt de santé publique (ISP)

Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Compte tenu :

- des nouvelles données d'efficacité issues de 3 études versus placebo chez des patients avec un IMC moyen supérieur à 35 kg/m^2 , qui confirment l'efficacité importante du tirzépate sur la perte de poids,
- des résultats d'une étude en ouvert qui a évalué la perte de poids du tirzépate versus sémaglutide, dont l'interprétation est difficile en raison des limites méthodologiques,
- des résultats sur des critères de morbidité cliniquement pertinents chez les patients obèses, issus de 3 études (SUMMIT, SURMOUNT-OSA, SURMOUNT-1 extension),
- des résultats de l'étude SUMMIT concernant les patients avec une insuffisance cardiaque qui montrent un bénéfice sur un critère de jugement composite comprenant les décès pour causes cardiovasculaires et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, qui n'a toutefois pas mis en évidence de réduction des décès de causes cardiovasculaires,
- des résultats de l'étude SURMOUNT-OSA qui montrent un bénéfice sur la variation d'indice d'apnée hypopnée,

- des résultats de l'étude SURMOUNT-1 extension qui montrent un bénéfice sur le délai de survenue d'un diabète de type 2 à long terme (193 semaines) chez des patients prédiabétiques,
- d'une amélioration de la qualité de vie démontrée dans l'étude SUMMIT sur la variation du score du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score (KCCQ-CSS),
- du profil de tolérance marqué majoritairement par des événements indésirables gastro-intestinaux, avec notamment un recul important de l'étude SURMOUNT-1 avec un suivi jusqu'à 193 semaines,

dans l'attente des résultats sur les critères cardiovasculaires de l'étude SURMOUNT-MMO, la Commission considère que MOUNAJRO (tirzépate) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) au même titre que WEGOVY (sémaglutide) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² 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.

Population cible	La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.
Demande de données	<p>Pour rappel dans son avis du 17 juillet 2024, compte tenu des incertitudes sur les bénéfices de MOUNJARO (tirzépate) en termes de morbi-mortalité, la Commission a souhaité réévaluer cette spécialité à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans maladie cardiovasculaire mais présentant des facteurs de risque (résultats disponibles en 2027), et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de ce premier avis.</p> <p>La Commission maintient cette demande de disposer de données sur un éventuel bénéfice cardiovasculaire du tirzépate.</p>
Recommandations particulières	<p>Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépate), la Commission propose 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"> – 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 », – Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). <p>La Commission est favorable au statut de médicament d'exception pour cette spécialité.</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)	13
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	15
3.3 Profil de tolérance	27
3.3.1 Données issues des études cliniques	27
3.3.2 Données issues du RCP	30
3.3.3 Données issues du PSUR	30
3.4 Synthèse des données d'utilisation	31
3.5 Modification du parcours de soins	31
3.6 Programme d'études	31
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	35
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	35
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3 Service Médical Rendu	36
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	38
5.7 Autres recommandations de la Commission	38

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire en vue de l'inscription de ces spécialités déjà évaluées par la Commission de la Transparence (avis du 17 juillet 2024 : SMR important dans une indication restreinte, ASMR V) mais, à ce jour, non inscrites au remboursement.</p> <p>Pour rappel dans son avis du 17 juillet 2024, la Commission a demandé à réévaluer ces spécialités à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépatide sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats disponibles en 2027) (cf. paragraphe 5.6).</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« Contrôle du poids</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none">– ≥ 30 kg/m² (obésité) ou– ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2). <p>Pour les résultats des essais concernant le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), voir la rubrique 5.1 du RCP. »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande¹ :</p> <p>« 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 l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois). »</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Tirzépatide (A10BX16)</p> <p>MOUNJARO 2,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 0 6) <p>MOUNJARO 5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 1 3) <p>MOUNJARO 7,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 2 0)

¹ Il s'agit du même périmètre restreint que celui défini dans l'avis initial du 17 juillet 2024.

	<p>MOUNJARO 10 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 3 7)</p> <p>MOUNJARO 12,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 5 1)</p> <p>MOUNJARO 15 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 6 8)</p> <p>MOUNJARO 2,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 0 7)</p> <p>MOUNJARO 5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 1 4)</p> <p>MOUNJARO 7,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 3 8)</p> <p>MOUNJARO 10 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 4 5)</p> <p>MOUNJARO 12,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 5 2)</p> <p>MOUNJARO 15 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 7 6)</p>
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LILLY FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15 septembre 2022 dans le diabète de type 2. Date du rectificatif et teneur : 11 décembre 2023 (extension d'indication dans le contrôle du poids) Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance² <ul style="list-style-type: none"> • Liste I

² Avant le 23 juin 2025, la prescription initiale était réservée aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition ou aux médecins compétents en nutrition et le renouvellement non restreint.

Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose initiale de tirzépate est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours. Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg ou 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine.</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un autre médicament antidiabétique, sauf insulines.</p>
Mécanisme d'action	<p>Le tirzépate est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines α et β du pancréas, dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes. De plus, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau importantes pour la régulation de l'appétit.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, MOUNJARO (tirzépate) est pris en charge au Royaume-Uni dans l'indication « Le tirzépate est recommandé comme une option pour la gestion du surpoids et de l'obésité, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, chez les adultes, uniquement s'ils ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un indice de masse corporelle (IMC) initial d'au moins 35 kg/m² et – au moins une comorbidité liée au poids.» <p>MOUNJARO (tirzépate) n'est pas pris en charge (non autorisé par la loi) : en Allemagne, en Espagne.</p> <p>Aux Etats-Unis, ZEPBOUND (tirzépate) est indiqué en combinaison avec un régime hypocalorique et une augmentation de l'activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour réduire l'excès de poids corporel et maintenir la réduction du poids à long terme chez les adultes souffrant d'obésité ou de surpoids en présence d'au moins une comorbidité liée au poids, – pour traiter l'apnée obstructive du sommeil (AOS) modérée à sévère chez les adultes souffrant d'obésité. »
Autres indications de l'AMM	<p>MOUNJARO (tirzépate) est également indiqué dans le diabète de type 2 (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué MOUNJARO (tirzépate) dans l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> – contrôle de poids et lui a octroyé un SMR 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 l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois) et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge (Avis du 17 juillet 2024). – diabète de type 2 et lui a octroyé un SMR modéré dans une indication restreinte et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 17 juillet 2024).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 5 novembre 2025. • Date d'adoption : 19 novembre 2025.

- Contributions de parties prenantes : CNAO Collectif National des Associations d'Obèses et LNCO Ligue nationale contre l'obésité (contributions écrites)
- Expertise externe : Oui

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)³ 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)/taille² (m²) :

- 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/m² ;
- 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 iatrogènes, maladie monogénique/syndrome génétique). Chez l'adulte, l'obésité se définit par un IMC supérieur ou égal à 30,00 kg/m².

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 ≥ 28 kg/m², 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 % est associée à une diminution du risque d'apparition du diabète de type 2⁴.

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'obésité⁵. 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^{6, 7}.

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

⁴ 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

⁵ 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>

⁶ 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.

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

Selon l'association de patients, l'obésité est une maladie chronique, associée à de nombreuses comorbidités dès le plus jeune âge, pouvant être invalidante.

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 2015⁸. La répartition de la prévalence par classe d'IMC est présentée dans le Tableau 1.

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 avec un IMC > 30 kg/m ²
Obésité grade I (modérée)	11,9 %	70,0 %
Obésité grade II (sévère)	3,1 %	18,2 %
Obésité grade III (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 sévères⁹.

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^{10,11}.

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. 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. WEGOVY (sémaglutide) et MOUNJARO (tirzépate) 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

⁸ 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

⁹ Enquête Obépi 2020

¹⁰ 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

¹¹ 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

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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'en seconde intention, après échec du traitement médical bien conduit, chez des adultes avec un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ou avec un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ associé à des comorbidités. Il consiste à modifier l'anatomie du système digestif. Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours.

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
Analogues du GLP-1				
WEGOVY (sémaglutide) Novo Nordisk	<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"> – $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (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. <p>Adolescents (≥ 12 ans)</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"> – une obésité et – un poids corporel supérieur à 60 kg. 	23/10/2024	Important uniquement « chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois), en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids »	ASMR IV
SAXENDA (liraglutide) Novo Nordisk	<p>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</p>	NA	NA	NA

A noter que WEGOVY (sémaglutide), dont l'AMM date du 7 janvier 2022, n'est, à ce jour, pas pris en charge. Il a fait l'objet d'un accès précoce post-AMM en date du 21/07/2022¹², puis d'un retrait, à la demande du laboratoire, de cet accès précoce en date du 27/09/2023¹³. A noter que WEGOVY (sémaglutide) n'était pas disponible à la date de réalisation des études de MOUNJARO (tirzépate) compte tenu d'un développement concomitant.

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.

XENICAL (orlistat) n'est pas considéré comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, car il dispose d'une AMM dans l'indication « en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC \geq 28 kg/m²) associé à des facteurs de risque », et 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 %¹⁴ qui se maintient à long terme. Ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi qu'à des carences nutritionnelles. 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 terme¹⁵. Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'en seconde intention, après échec du traitement médical bien conduit, chez des adultes avec un IMC > 40 kg/m² ou avec un IMC > 35 kg/m² associé à des comorbidités. Il consiste à modifier l'anatomie du système digestif. Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours. La chirurgie bariatrique n'est donc pas considérée comme un CCP de MOUNJARO (tirzépate).

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 d'obésité ayant démontré une efficacité sur des critères de morbi-mortalité et bien tolérés.

¹² Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY

¹³ Décision n° 2023.0358/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY

¹⁴ 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

¹⁵ Ansari Ob surg 2021

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de MOUNJARO (tirzépate) dans le traitement des patients en situation d'obésité ou de surpoids avec une comorbidité reposait sur 4 études de phase III (SURMOUNT 1, 2, 3 et 4) de supériorité versus placebo, ayant inclus 3 141 patients ayant reçu au moins une dose de tirzépate :

- Etude SURMOUNT-1¹⁶, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 2 539 patients en situation de surpoids ou d'obésité dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de tirzépate 10 mg et 15 mg en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids $\geq 5\%$ à 72 semaines par rapport à la randomisation.
- Etude SURMOUNT-2¹⁷ contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 938 patients diabétiques de type 2 en situation de surpoids ou d'obésité dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de tirzépate 10 mg et 15 mg en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients atteignant une perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 72 par rapport à la randomisation.
- Etude SURMOUNT-3¹⁸ après un programme hygiéno-diététique intensif, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 579 patients non diabétiques en situation de surpoids ou d'obésité, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients atteignant une perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 72 par rapport à la randomisation.
- Etude SURMOUNT-4 (maintien de la perte du poids), contrôlée versus placebo, randomisée, d'une durée totale de 88 semaines avec une période en ouvert de 36 semaines puis une période en double-aveugle de 52 semaines, réalisée chez 670 patients en situation de surpoids ou d'obésité et dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) en termes de variation relative moyenne du poids (%) à la semaine 52 par rapport à la randomisation.

Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans l'avis du 17 juillet 2024 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance et les études de phase III de supériorité versus placebo (3 études) ou versus sémaglutide (1 étude) :

- Etude SURMOUNT-OSA¹⁹ : étude versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles chez des patients adultes ayant un syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (IAH ≥ 15 événements/heure) et en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) dont le critère de jugement principal était la variation de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

¹⁶ Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205–16.

¹⁷ Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Roux CW le, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet [Internet].* 2023 Jun 26 [cited 2023 Jun 29];0(0)

¹⁸ Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med [Internet].* 15 oct 2023 [cité 25 oct 2023]

¹⁹ Atul Malhotra et al., « Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity », *New England Journal of Medicine* 391, no 13 (2 octobre 2024): 1193-1205, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881>.

- Etude SUMMIT^{20, 21} : étude versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles chez des patients adultes ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (FEVG \geq 50%) et en situation d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) avec ou sans diabète de type 2 dont les co-critères de jugement étaient après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion :
 - le pourcentage de survenue du premier évènement lié à l'insuffisance cardiaque,
 - le score (KCCQ-CSS).
- Etude SURMOUNT 1 - extension : étude versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles chez des patients adultes en situation d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC \geq 27 kg/m²) avec un prédiabète à la randomisation dont le critère de jugement principal était :
 - la variation relative du poids après 176 semaines de traitement par rapport à l'inclusion
 - le délai jusqu'à survenue d'un diabète de type 2 après 176 ou 193 semaines de suivi.

Cette étude fait partie de l'étude SURMOUNT-1 dont les résultats à 72 semaines portant sur l'ensemble des patients inclus ont été évalués par la commission dans son avis du 17 juillet 2024.

- Etude SURMOUNT 5 : étude versus sémaglutide à la dose maximale tolérée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles chez des patients adultes en situation d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC \geq 27 kg/m²) avec \geq 1 comorbidité à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil, ou une pathologie CV dont le critère de jugement principal était la variation relative du poids après 72 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)

MOUNJARO (tirzépatide) aux doses de 10 mg et 15 mg, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans 4 études randomisées, en double aveugle (SURMOUNT 1 à 4) réalisées chez 4 729 patients adultes, en situation d'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC \geq 27 kg/m²), associée à au moins une comorbidité et, dans une étude, à un diabète de type 2, sur le critère de jugement principal :

- variation relative moyenne du poids (%) et pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids \geq 5 % à 72 semaines pour 3 études,
- variation relative moyenne du poids (%) à 52 semaines pour une étude.

Dans l'étude SURMOUNT-1 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 2 539 patients en situation de surpoids ou d'obésité, le tirzépatide au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -2,4 %, passant de 104,8 à 102,4 kg,

²⁰ Une évaluation est en cours à l'EMA, à la suite d'une demande d'extension d'indication pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, chez les patients adultes en situation d'obésité sur la bse de l'étude SUMMIT.

²¹ Une évaluation est en cours à l'EMA, à la suite d'une demande d'extension d'indication pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, chez les patients adultes en situation d'obésité sur la bse de l'étude SUMMIT.

- dans le groupe tirzépate 10 mg, le poids moyen a diminué de -21,4 %, passant de 105,9 à 82,6 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -18,9 % (IC 95 % [-20,0 ; -17,8], p<0,001)
- dans le groupe tirzépate 15 mg, le poids moyen a diminué de -22,5 %, passant de 105,5 à 81,2 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -20,1 % (IC 95 % [-21,1 ; -19,0], p<0,001)

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 27,9 % des patients du groupe placebo, 96,2 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR versus placebo = 73,6 IC95% [47,0 ; 115,4] p<0,001 et 96,3 % des patients du groupe tirzépate 15 mg, soit un OR versus placebo de 75,5 (IC 95 % [47,9 ; 119,0], p<0,001).

Dans l'étude SURMOUNT-2 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 938 patients diabétiques de type 2 en situation de surpoids ou d'obésité, le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -3,3 %, passant de 101,7 à 97,5 kg,
- dans le groupe tirzépate 10 mg, le poids moyen a diminué de -13,4 %, passant de 101,1 à 87,3 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -10,1 % (IC 95 % [-11,5 ; - 8,8], p<0,001)
- dans le groupe tirzépate 15 mg, le poids moyen a diminué de -15,7 %, passant de 99,5 à 85,1 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -12,4 % (IC 95 % [-13,7;-11,0], p<0,001)

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement : 30,6 % des patients du groupe placebo, 81,6 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR versus placebo = 10,8, IC95% [7,3 ; 15,8] p<0,001 et 86,4 % des patients du groupe tirzépate 15 mg, soit un OR versus placebo = 15,3 (IC 95 % [10,1 ; 23,1], p<0,001).

Dans l'étude SURMOUNT-3 après un programme hygiéno-diététique intensif, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 579 patients non diabétiques en situation de surpoids ou d'obésité, le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72. Dans le groupe placebo le poids moyen a augmenté de 3,3 %, passant de 101,3 à 105,1 kg, et dans le groupe tirzépate 10 et 15 mg, le poids moyen a diminué de -21 kg, passant de 102,3 à 80,5 kg soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -24,5 (IC95 % [-26,1 ; -22,8], p<0,001).

Le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 10,7 % des patients du groupe placebo versus 94,4 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR vers placebo = 130,4 (IC95% [70,0 ; 242,8] p<0,001).

Dans l'étude SURMOUNT-4 contrôlée versus placebo, randomisée, d'une durée totale de 88 semaines avec une période en ouvert de 36 semaines puis une période en double-aveugle de 52 semaines, réalisée chez 670 patients en situation de surpoids ou d'obésité, le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88. Dans le groupe placebo, le poids moyen a augmenté de 14,8 %, passant de 85,9 à 97,0 kg ; dans le groupe tirzépate, le poids moyen a diminué de -6,7 %, passant de 84,5 à

79,4 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -21,4 (IC95 % [-22,9 ; -20,0], $p < 0,001$).

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

3.2.2.1 Etude versus placebo chez des patients avec un syndrome d'apnée du sommeil (SURMOUNT-OSA)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tirzépatide à la dose maximale tolérée (10 ou 15 mg administré une fois par semaine) par rapport au placebo en termes de diminution moyenne de l'indice d'apnées / hypopnées (IAH) chez des patients adultes atteints de syndrome d'apnée du sommeil modérée à sévère diagnostiqué avec un IAH ≥ 15 événements / heure, un IMC ≥ 30 kg/m², des antécédents d'au moins un échec de perte de poids après des mesures nutritionnelles, après 52 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 52 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 21/06/2022 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10/04/2024.

Cette étude était subdivisée en 2 études (ISA) :

- ISA-1 comparant TZP 10 mg ou 15 mg au placebo chez des patients qui ne souhaitent pas ou ne pouvaient pas recourir à un traitement par pression positive continue (PPC)²²,
- ISA-2 comparant TZP 10 mg ou 15 mg au placebo, en association à un traitement par PPC²³.

Pour information, la ventilation nasale par pression positive continue (PPC) est actuellement considérée comme le traitement de référence du SAHOS²⁴.

Critères de jugement communs aux deux études

Le critère de jugement principal était la variation de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, évaluée dans la population ITTm (définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié).

L'IAH était évalué en nombre d'événements par heure.

L'IAH était mesuré par le biais d'un examen de polysomnographie²⁵ et du dispositif médical WatchPAT300 basé sur l'activité sympathique périphérique.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- variation relative de l'IAH ;
- proportion de patients avec une réduction ≥ 50 % de l'IAH ;

²² Patients ne souhaitant pas ou ne pouvant pas avoir recours à un traitement par PPC et absence de traitement antérieur par PPC pendant au moins 4 semaines avant la première visite.

²³ Patients recevant un traitement par PPC pendant au moins 3 mois consécutifs en amont de la première visite et qui prévoyaient de poursuivre le traitement par PPC au cours de l'étude.

²⁴ Avis de la Haute Autorité de Santé - Dispositifs médicaux de pression positive continue pour la prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) – 15 juillet 2025

²⁵ Il s'agit d'un processus de surveillance et d'enregistrement de données physiologiques pendant le sommeil.

- proportion de patients présentant une rémission de l'apnée du sommeil ou une forme légère non symptomatique, définies respectivement par un IAH < 5 ; ou un IAH compris entre 5 et 14 avec un score à l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) ≤ 10 ;
- variation relative du poids ;
- variation de la charge hypoxique spécifique à l'apnée du sommeil (en %.minutes/heure) ;
- variation de la pression artérielle systolique ;
- variation de la protéine C réactive (CRP) ;
- variation des scores PROMIS-SRI et PROMIS-SD sur les deux études poolées. Sur ces critères, une analyse groupée des deux études a été conduite. Cette analyse était réalisée à condition d'avoir atteint la significativité statistique pour l'ensemble des critères inclus dans l'approche graphique dans chaque étude.

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

3.2.2.2 Sous étude ISA-1 sans traitement par PPC

Traitements reçus

Un total de 234 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe TZP à la dose maximale tolérée : tirzépate, 10 mg ou 15 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine (n=114)
- groupe Placebo : placebo, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine (n=120)

Les patients étaient traités pendant 52 semaines.

Les critères de stratification étaient : le pays (Etats-Unis / hors Etats-Unis), le score IAH (modéré / sévère), le genre (homme / femme).

Population de l'étude

L'âge moyen des patients était de 47,9 ± 11,5 ans. La majorité était des hommes (67,1%). La valeur moyenne d'IAH était de 51,5 ± 31,0 événements/heure. Les patients avaient un IMC moyen de 39,1 ± 7,0 kg/m². Le niveau de sévérité du SAHOS était sévère pour 147 patients (63,1%), et modéré pour 82 patients (35,2 %).

Au total, 53 patients (22,6 %) ont arrêté le traitement : 36 (30,0 %) dans le groupe placebo et 17 (14,9 %) dans le groupe TZP.

Au total, 47 patients (20,1%) ont arrêté l'étude : 34 (28,3%) dans le groupe placebo et 13 (11,4%) dans le groupe TZP.

Les arrêts de traitement et/ou d'étude étaient principalement liés à un arrêt volontaire du patient, principalement pour des raisons personnelles, un manque d'efficacité et des conflits d'horaire, et à une attribution du traitement par erreur.

Variation de l'IAH à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La diminution moyenne de l'IAH était de 27,4 événements/heure dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de 4,8 événements/heure dans le groupe placebo, soit une réduction supplémentaire moyenne de 22,5 événements par heure avec TZP par rapport au placebo (IC 95 % [-28,7 ; -16,4] p<0,001).

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

Le tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) a été supérieur au placebo sur tous les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha mentionnés ci-après à la semaine 52.

Variation relative de l'IAH à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation relative moyenne de l'IAH à la semaine 52, par rapport à l'inclusion, a été de - 55 % dans le groupe traité par TZP et de - 5 % dans le groupe placebo, soit une différence de la moyenne ajustée de -49,9 (IC 95 % [-62,8 ; -37] p<0,001).

Proportion de patients avec une réduction ≥ 50 % de l'IAH à la semaine 52

La proportion de patients atteignant une réduction ≥ 50 % de l'IAH a été de 62,3 % dans le groupe TZP et de 19,2 % dans le groupe placebo, soit un OR=7,53 (IC 95 % [3,75 ; 15,15] p<0,001).

Proportion de patients ayant une rémission de l'apnée du sommeil ou une forme légère non symptomatique, définies respectivement par un IAH < 5 ou un IAH compris entre 5 et 14 associé à un score sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) ≤ 10 à la semaine 52

La proportion de patients atteignant une rémission de l'apnée du sommeil ou une forme légère non symptomatique a été de 43,04 % dans le groupe TZP et de 14,9 % dans le groupe placebo, soit un OR=8,96 (IC 95 % [3,55 ; 22,61], p<0,001).

Variation de la charge hypoxique spécifique à l'apnée du sommeil à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la charge hypoxique spécifique a été de - 103,1 %.min/hr dans le groupe TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de - 21,1 %.min/hr dans le groupe traité par placebo, soit une variation relative ajustée de -62,4 ; p<0,001.

Variation relative du poids à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation relative moyenne du poids a été de - 18,1 % dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de - 1,3 % dans le groupe traité par placebo, soit une différence de la moyenne ajustée de -16,8 (IC 95 % [-18,8 ; -14,7] p<0,001).

Variation de la pression artérielle systolique à la semaine 48 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la PAS a été de - 9,6 mmHg dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de - 1,7 mmHg dans le groupe traité par placebo, soit une différence de la moyenne ajustée de -7,9 (IC95 % [-11 ; -4.9] p<0,001).

Variation de la CRP à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la CRP a été de - 1,64 mg/L (soit - 44,2 % par rapport à la valeur initiale) dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de - 0,79 mg/L (soit - 21,4 % par rapport à la valeur initiale) dans le groupe traité par placebo (p = 0,003).

3.2.2.3 Sous étude ISA-2 avec traitement par PPC

Traitements reçus

Un total de 235 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe TZP à la dose maximale tolérée : tirzépate, 10 mg ou 15 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine (n=120)
- groupe Placebo : placebo, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine (n=115)

Les patients étaient traités pendant 52 semaines.

Les critères de stratification étaient : le pays (Etats-Unis / hors Etats-Unis), le score IAH (modéré / sévère), le genre (homme / femme).

Population de l'étude

L'âge moyen des patients était de $51,7 \pm 11$ ans. La majorité était des hommes (72,3%). La valeur moyenne d'IAH était de $49,5 \pm 26,7$ événements/heure. Les patients avaient un IMC moyen de $38,7 \pm 6$ kg/m². Le niveau de sévérité du SAHOS était sévère pour 159 patients (68,2%), et modéré pour 72 patients (30,9 %).

Au total, 42 patients (17,8 %) ont arrêté le traitement : 30 (26,1 %) dans le groupe placebo et 12 (10,0 %) dans le groupe TZP.

Au total, 33 patients (14 %) ont arrêté l'étude : 26 (22,6 %) dans le groupe placebo et 7 (5,8 %) dans le groupe TZP.

Les arrêts de traitement et/ou d'étude étaient principalement liés à un arrêt volontaire du patient, principalement pour des raisons personnelles, un manque d'efficacité et des conflits d'horaire, et à une attribution du traitement par erreur.

Variation de l'IAH à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La diminution moyenne de l'IAH était de 30,4 événements/heure dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de 6,0 événements/heure dans le groupe placebo soit une réduction supplémentaire moyenne de 24,4 événements par heure avec TZP par rapport au placebo (IC [-30,3 ; -18,6] $p < 0,001$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude ISA-2 avec gestion du risque alpha

Le tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) a été supérieur au placebo sur tous les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha mentionnés ci-après à la semaine 52.

Variation relative de l'IAH à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation relative moyenne de l'IAH à la semaine 52, par rapport à l'inclusion, a été de - 62,8 % dans le groupe traité par TZP et de - 6,4 % dans le groupe placebo soit une différence de la moyenne ajustée de -56,4 (IC 95 % [-70,7 ; -42,2], $p < 0,001$).

Proportion de patients avec une réduction ≥ 50 % de l'IAH à la semaine 52

La proportion de patients atteignant une réduction ≥ 50 % de l'IAH a été de 74,3 % dans le groupe TZP et de 22,9 % dans le groupe placebo, soit un OR=9,2 (IC95 % [4,75 ; 17,8] $p < 0,001$).

Proportion de patients ayant une rémission de l'apnée du sommeil ou une forme légère non symptomatique, définies respectivement par un IAH < 5 ou un IAH compris entre 5 et 14 associé à un score sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) ≤ 10 à la semaine 52

La proportion de patients atteignant une rémission de l'apnée du sommeil ou une forme légère non symptomatique a été de 51,5 % dans le groupe TZP et de 13,6 % dans le groupe placebo, soit un OR=8,12 (IC95 % [3,6 ; 18,3] $p < 0,001$).

Variation de la charge hypoxique spécifique à l'apnée du sommeil à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la charge hypoxique spécifique a été de -103 %.min/hr dans le groupe TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de -40,7 %.min/hr dans le groupe traité par placebo, soit une différence de la variation relative ajustée de -66,8, $p < 0,001$.

Variation relative du poids à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation relative moyenne du poids a été de -20,1% dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de -2,3 % dans le groupe traité par placebo, soit une différence de la moyenne ajustée de -17,8 (IC 95 % [-19,9 ; -15,7] $p < 0,001$).

Variation de la pression artérielle systolique à la semaine 48 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la PAS a été de -7,6 mmHg dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de -3,3 mmHg dans le groupe traité par placebo soit une différence de la moyenne ajustée de -4,3 (IC95 % [-7,3 ; -1,2] $p < 0,001$).

Variation de la CRP à la semaine 52 par rapport à l'inclusion

La variation moyenne de la CRP a été de -1,44 mg/L (soit -50,8 % par rapport à la valeur initiale) dans le groupe traité par TZP à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) et de -0,29 mg/L (soit -10,4 % par rapport à la valeur initiale) dans le groupe traité par placebo ($p < 0,001$).

3.2.2.4 Etude versus placebo chez des patients avec insuffisance cardiaque avec FEVG préservée (SUMMIT)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tirzépate par rapport au placebo sur le critère de jugement composite comprenant les décès d'origine cardiovasculaire ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en termes de résultats rapportés par le patient (PRO) et de limitations physiques chez des patients adultes obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée ($FEVG \geq 50\%$) après 52 semaines de traitement.

L'étude a débuté le 20/04/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 24/07/2024.

Traitements reçus

Un total de 731 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe TZP : tirzépate, avec escalade de dose de 2,5 à 15 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine ($n=364$)
- groupe Placebo : placebo, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine ($n=367$)

Les patients étaient traités pendant 52 semaines.

Les patients étaient autorisés à prendre les traitements dont ils avaient besoin pendant l'étude, à l'exception des analogues du GLP-1.

Les critères de stratification étaient :

- la décompensation de l'insuffisance cardiaque : hospitalisation ou visite urgente pour IC nécessitant un traitement diurétique IV dans les 12 mois précédant le screening (oui / non) ;
- le statut de diabète de type 2 à l'inclusion (oui / non) ;
- l'indice de masse corporelle à l'inclusion ($< 35 \text{ kg/m}^2$ / $\geq 35 \text{ kg/m}^2$).

Population de l'étude

L'âge moyen des patients était de 65,2 ans, 44,3 % des patients avaient moins de 65 ans, 34,7 % des patients avaient entre 65 et 74 ans chez, et 19,6 % des patients avaient entre 75 et 84 ans. La majorité était des femmes (53,8 %). Les patients avaient un IMC moyen de $38,2 \pm 6,7$ kg/m². La médiane du 6MWT était de 315 m ; 53,1 % des patients n'avaient pas eu de décompensation de l'insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents l'inclusion. La classification NYHA était de classe II pour 72,5 % des patients et de classe III pour 27,4 % des patients. Le score KCCQ-CSSS était de 54,4 points à l'inclusion.

Concernant les traitements concomitants, 99,2 % des patients y ont eu recours pendant l'étude ; pour 80,4 % des patients il s'agissait d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, pour 73,6 % des patients : un diurétique, pour 69,5 % des patients : un bêtabloquant, pour 35 % des patients : un antagoniste de l'aldostérone et pour 17,2 % des patients : un inhibiteur du SGLT2.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude était similaire dans le groupe tirzépate (91,2 %) et placebo (90,2 %). Le principal motif d'arrêt de l'étude était le décès du patient et le principal motif d'arrêt du traitement était le retrait du consentement du patient.

Critères de jugement

Critères de jugement principaux

- variation du score du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score (KCCQ-CSS)²⁶,
- pourcentage de survenue du 1er événement lié à l'insuffisance cardiaque, critère composite combinant :
 - les décès déclarés d'origine cardiovasculaire, comprenant les décès de cause indéterminée ;
 - ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque entraînant une hospitalisation, l'administration de diurétiques par voie intraveineuse dans un établissement de soins d'urgence ou l'intensification d'un traitement diurétique oral.

L'analyse de la variation du score KCCQ-CSS après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion a été réalisée avec un test stratifié de Wilcoxon (van Elteren), contrôlé avec une stratification de la décompensation de l'insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant le screening (oui/non), du statut de diabète de type 2 (oui/non), de l'IMC à l'inclusion (< 35 kg/m² ; ≥ 35 kg/m²).

Les données manquantes du KCCQ-CSS à la semaine 52 ont été imputées par imputation multiple en fonction de la justification de l'absence. Les échantillons complets générés par imputation multiple ont été analysés et un test stratifié de Wilcoxon a été effectué pour la comparaison des traitements, avec application des règles de Rubin. L'estimateur de Hodges-Lehmann de la différence médiane entre les groupes de traitement était calculé comme mesure d'effet.

L'analyse du premier événement lié à l'insuffisance cardiaque du critère composite a été réalisée avec un modèle à risques proportionnels de Cox, avec le traitement comme effet fixe, ajusté sur le statut de diabète de type 2 (oui/non), la probabilité d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée à l'inclusion dérivée du score HFpEF-ABA27 ($< 0,8$; $\geq 0,8$), le taux de NT-proBNP à l'inclusion (< 200 ; ≥ 200 ng/L).

²⁶ Le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-23) est un questionnaire validé qui a été développé par Green et Speritus, 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.

²⁷ Yogesh N. V. Reddy et al., « An Evidence-Based Screening Tool for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFpEF-ABA Score », *Nature Medicine* 30, n° 8 (août 2024): 2258-64, <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03140-1>.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés, évalués après 52 semaines de traitement étaient :

- variation du score du test de marche de six minutes (6MWT) ;
- variation relative moyenne du poids corporel ;
- variation moyenne de la CRP ultrasensible (hsCRP).

Résultats

Résultats sur la variation du score KCCQ-CSSS après 52 semaines de traitement

Après 52 semaines de traitement, une amélioration statistiquement significative du score KCCQ-CSSS a été démontrée dans le groupe tirzépate (20,8 points) comparé au placebo (12,0 points). La différence médiane estimée entre les groupes de traitement était de 6,9 points (IC95% = [3,3 ; 10,6], $p < 0,001$).

Résultats sur le critère composite du taux de survenue du premier événement lié à l'IC

Après 52 semaines de traitement, une réduction statistiquement significative de 38 % du risque relatif de survenue d'un événement lié à l'insuffisance cardiaque a été démontrée dans le groupe tirzépate par rapport au groupe placebo (HR = 0,62 ; IC95% = [0,41 ; 0,95], $p = 0,026$).

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal composite – Etude SUMMIT

	Groupe TZP (N = 364) n (%)	Groupe placebo (N = 367) n (%)	HR (IC95%)	Valeur p
Critère composite du premier événement lié à l'IC	36 (9,9)	56 (15,3)	0,62 (0,41 ; 0,95)	0,026
Décès d'origine CV ou indéterminée	10 (2,7)	5 (1,4)	1,99 (0,68 ; 5,81)	-
Événements liés à l'aggravation de l'IC	29 (8,0)	52 (14,2)	0,54 (0,34 ; 0,85)	-
Hospitalisation pour IC	12 (3,3)	26 (7,1)	0,44 (0,22 ; 0,87)	-
Administration IV de médicament pour IC	5 (1,4)	12 (3,3)	0,41 (0,14 ; 1,16)	-
Intensification d'un traitement diurétique oral	17 (4,7)	21 (5,7)	0,80 (0,42 ; 1,52)	-

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Variation du score du test de marche de six minutes (6MWT) après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion

Après 52 semaines de traitement, la variation moyenne du 6MWT a été de 31 mètres dans le groupe tirzépate et de 5,5 mètres dans le groupe placebo, avec une différence moyenne estimée de 18,3 m (IC95 % [9,9 ; 26,7] $p < 0,001$).

Variation moyenne du poids corporel après 52 semaines de traitement

Après 52 semaines de traitement, la variation moyenne du poids corporel, selon la méthode des moindres carrés, était de -13,9 % dans le groupe tirzépate contre -2,2 % dans le groupe placebo soit une différence moyenne estimée de -11,6 % (IC95% [-12,85 ; -10,38], $p < 0,001$).

Variation moyenne de la CRP à haute sensibilité (hsCRP) après 52 semaines de traitement

La variation moyenne de la hsCRP, selon la méthode des moindres carrés, était de -38,8 % dans le groupe tirzépate contre -5,9 % dans le groupe placebo, soit une différence moyenne estimée de -34,9 % (IC95% = [-45,60 ; -22,17]) $p < 0,001$).

3.2.2.5 Etude versus placebo chez des patients prédiabétiques (SURMOUNT-1 - extension)

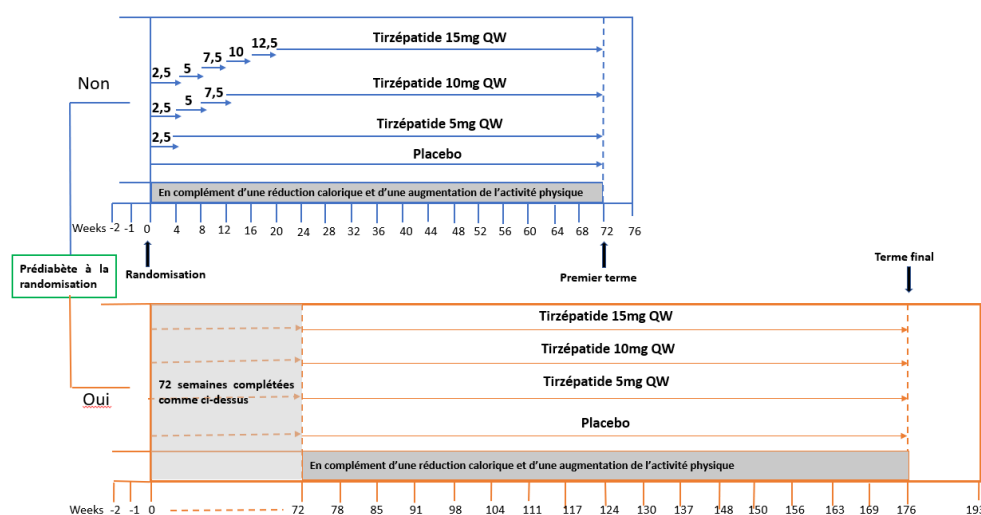
Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit des résultats à long terme portant uniquement dans le sous-groupe de patients prédiabétiques inclus dans l'étude SURMOUNT-1, dont les résultats à 72 semaines portant sur la population globale ont été précédemment évalués par la Commission (cf. paragraphe 3.2.1).

L'étude SURMOUNT-1 est une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du tirzépate aux doses 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo en termes de variation moyenne du poids ainsi qu'en termes de proportion de patients présentant une réduction d'au moins 5 % de leur poids initial à la semaine 72. Cette étude a inclus des patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) avec ≥ 1 comorbidité. Les résultats présentés ci-après sont issus d'une analyse du sous-groupe de patients qui avaient un prédiabète à l'inclusion.

Les patients avec un prédiabète lors de la randomisation dans l'étude SURMOUNT-1 et qui sont restés dans l'étude jusqu'à la semaine 72 ont été suivis pendant une période additionnelle de 104 semaines (durée de 176 semaines au total, soit 3,4 ans) et pendant une période de suivi de la tolérance de 17 semaines, portant le suivi total à 193 semaines (soit 3,7 ans).

Figure 1 : Étude SURMOUNT-1 - Schéma de l'étude



L'étude a débuté le 4 décembre 2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10 juin 2022.

Traitements reçus

Au total, 2 539 patients ont été randomisés dans l'étude SURMOUNT-1, parmi lesquels 1 032 patients prédiabétiques ont été randomisés pour recevoir :

- du tirzépate 5 mg (n=247)
- du tirzépate 10 mg (n=262)
- du tirzépate 15 mg (n=253)
- un placebo (n=270)

Parmi les patients inclus dans les groupes TZP, entre 69,6 % et 72,7 % des patients ont terminé l'étude et 50,4 % des patients dans le groupe placebo.

Population de l'étude

L'âge moyen des patients était de $48,2 \pm 11,8$ ans et 91,6 % avaient moins de 65 ans. La majorité d'entre eux était des femmes (63,9 %). Les patients avaient un IMC moyen de $38,8 \pm 7,1$ kg/m². L'obésité était diagnostiquée depuis $15,1 \pm 11,1$ ans.

Au total, 966 (93,6 %) patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant pendant la période en double aveugle, de façon similaire entre les groupes de traitement. Ainsi, 403 (39,1 %) patients recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur à la randomisation. Au total, 232 (22,5 %) patients recevaient au moins un traitement hypolipémiant à la randomisation, dont 65 patients du groupe placebo (24,1 %), 74 patients du groupe TZP 5 mg (30,0 %), 41 patients du groupe TZP 10 mg (15,6 %) et 52 patients du groupe TZP 15 mg (20,6 %).

Les patients inclus étaient en situation clinique de prédiabète, défini comme :

	Normoglycémie	Prédiabète
Glycémie à jeûn	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	100 - 125 mg/dL (5,6 - 6,9 mmol/L)
2H glucose	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)	140 -199 mg/dL (7,8-11 mmol/L)
HbA1c	< 5,7 % (< 39 mmol/mol)	5,7 % - 6,4 % (39-47 mmol/mol)

Critères de jugement

Les critères de jugement ont été la variation de poids dans les groupes tirsépatide 10 mg et/ou 15 mg versus placebo à 176 semaines à partir de l'inclusion ainsi que le délai de survenue d'un diabète de type 2 dans le groupe tirsépatide (toutes doses confondues) versus placebo pendant 176 ou 193 semaines.

Résultats

Variation du poids à la semaine 176 par rapport à l'inclusion

La variation relative moyenne du poids a été de -19,9 % dans le groupe traité par TZP 10 mg et de -22,9 % dans le groupe TZP 15 mg et de -2,1 % dans le groupe traité par placebo ($p < 0,001$ pour tous les dosages).

Délai de survenue d'un diabète de type 2 après 176 ou 193 semaines de suivi

Après 176 semaines de suivi, 1,2 % des patients du groupe tirsépatide ont rapporté un diabète, versus 12,6 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Après 193 semaines de suivi 2,4 % des patients du groupe tirsépatide ont rapporté un diabète versus 13,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Les figures ci-dessous illustrent l'incidence cumulée d'apparition d'un diabète de type 2 respectivement aux semaines 173 et 196.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survenue du diabète de type 2 confirmé par le comité d'adjudication dans l'étude SURMOUNT-1 à 176 semaines

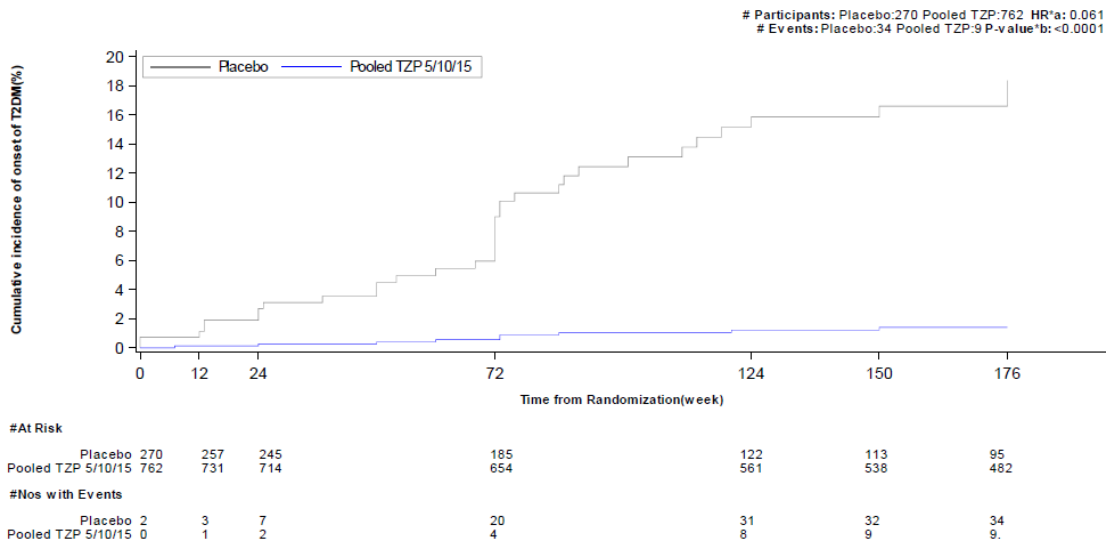
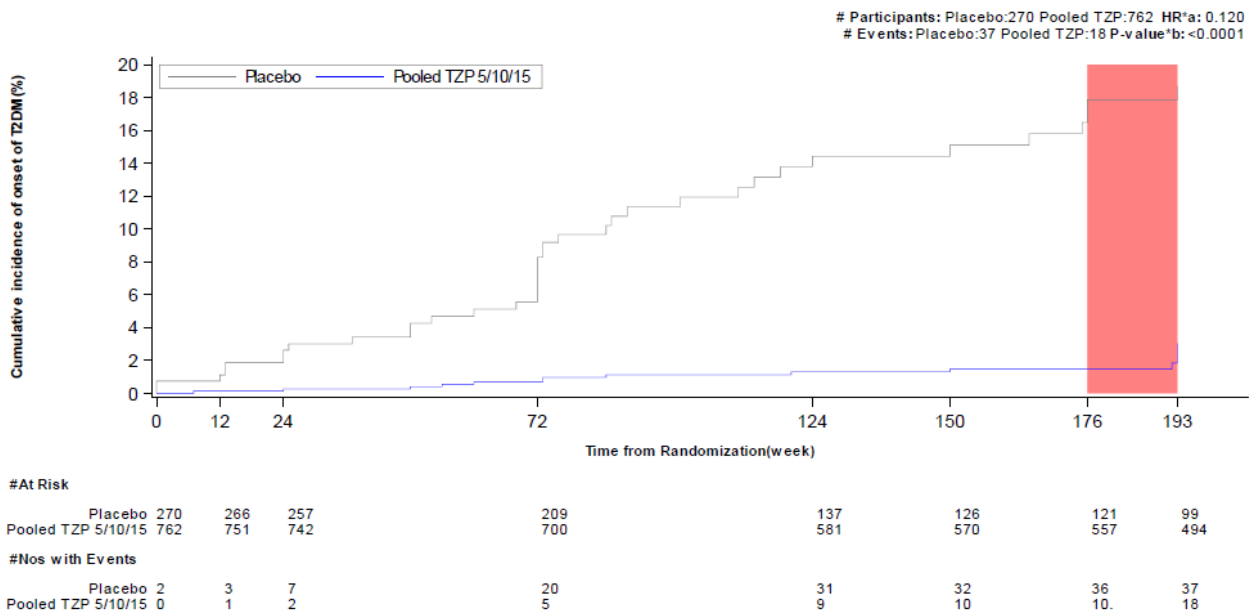


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survenue du diabète de type 2 confirmé par le comité d'adjudication dans l'étude SURMOUNT-1 à 193 semaines



3.2.2.6 Etude versus sémaglutide (SURMOUNT-5)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tirzépate à la dose maximale tolérée (10 ou 15 mg), par rapport au sémaglutide à la dose maximale tolérée (1,7 ou 2,4 mg), administrés une fois par semaine, chez des patients adultes en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) avec au moins une comorbidité liée au surpoids.

La durée de la phase randomisée de l'étude était de 72 semaines.

L'étude a débuté le 21/04/2023 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 21/11/2024²⁸.

Traitements reçus

Un total de 751 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- groupe tirzépatide (n = 375) : tirzépatide, à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) administré par voie sous-cutanée, une fois par semaine
- groupe sémaglutide (n = 376) : sémaglutide, à la dose maximale tolérée (1,7 mg ou 2,4 mg) administré par voie sous-cutanée, une fois par semaine

Au total, 658 patients (87,7 %) ont eu recours à au moins un traitement concomitant pendant l'étude ; 134 patients (17,9 %) recevaient au moins un traitement par statine à l'inclusion, dont 15,5 % dans le groupe tirzépatide et 20,2 % dans le groupe sémaglutide ; 120 patients (16,0 %) recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur à l'inclusion, de façon similaire entre les groupes de traitement.

Les critères de stratification étaient : le statut de prédiabète (oui / non), le genre (femme / homme), l'indice de masse corporelle (IMC) ($< 35 \text{ kg/m}^2$; $\geq 35 \text{ kg/m}^2$).

La proportion de patients ayant terminé l'étude était similaire dans le groupe tirzépatide (85,1 %) et sémaglutide (84,8 %). Le principal motif d'arrêt de l'étude dans les 2 groupes était le retrait du consentement (7,1 %).

Population de l'étude

L'âge moyen des patients était de 44,7 ans et 92,1 % étaient âgés de moins de 65 ans. La majorité d'entre eux était des femmes (64,7 %). Les patients avaient un poids moyen de 113,04 kg et un tour de taille moyen de 118,3 cm. L'IMC moyen était de 39,39 kg/m^2 et 68,9 % des patients avaient un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. À la randomisation, 56,7 % des patients avaient un prédiabète. En moyenne, l'obésité était diagnostiquée depuis $15,58 \pm 11,32$ ans.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de poids (en %) à la semaine 72 après l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient : la variation du poids corporel $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$, $\geq 20 \%$ et $\geq 25 \%$ par rapport à l'inclusion et la variation moyenne du tour de taille.

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

A la semaine 72, la variation relative du poids corporel, selon la méthode des moindres carrés, a été de - 21,6 % dans le groupe tirzépatide contre - 15,4 % dans le groupe sémaglutide, soit une différence moyenne ajustée de - 6,2 % (IC95% = [- 7,8 ; - 4,6], $p < 0,001$).

²⁸ Aucun patient européen n'a été inclus dans l'étude.

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

Variation du poids corporel $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ et $\geq 25\%$ après 72 semaines de traitement

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires – étude SURMOUNT-5

	Tirzépatide (10 mg ou 15 mg) versus sémaglutide (1,7 mg ou 2,4 mg)	
Supériorité de tirzépatide à la dose maximale tolérée par rapport au sémaglutide à la dose maximale tolérée en termes de variation du poids corporel $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ et $\geq 25\%$ après 72 semaines de traitement par rapport à l'inclusion	$\geq 10\%$	RR = 1,3 IC95% = [1,2 ; 1,4]
	$\geq 15\%$	RR = 1,5 IC95% = [1,4 ; 1,8]
	$\geq 20\%$	RR = 1,7 IC95% = [1,4 ; 2,1]
	$\geq 25\%$	RR = 1,9 IC95% = [1,5 ; 2,4]
	Supériorité démontrée p < 0,001	

Variation moyenne du tour de taille en cm après 72 semaines de traitement

La variation moyenne du tour de taille, selon la méthode des moindres carrés, était de - 20,0 cm dans le groupe tirzépatide contre - 14,7 cm dans le groupe sémaglutide, soit une différence moyenne ajustée de - 5,4 cm (IC95% = [- 7,1 ; - 3,7], p < 0,001).

Qualité de vie

Etude SURMOUNT-OSA

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ISA-1 et ISA-2 de façon groupée, en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés à l'aide des scores PROMIS-SRI²⁹ et PROMIS-SD³⁰.

Le tirzépatide s'est montré statistiquement supérieur au placebo sur les 2 scores. Dans le groupe traité par TZP, le score PROMIS-SRI a diminué en moyenne de 7,3 points à la semaine 52 par rapport à l'inclusion contre une diminution moyenne de 3,5 points dans le groupe placebo.

Dans le groupe traité par TZP, le score PROMIS-SD a diminué en moyenne de 5,8 points à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, contre une diminution moyenne de 2,9 points dans le groupe placebo.

Etude SUMMIT

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SUMMIT en tant que critère de jugement principal, à savoir la variation du score du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score (KCCQ-CSS), cf. résultats au paragraphe 3.2.2.4.

Etude SURMOUNT-1 extension

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SURMOUNT-1 en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé à l'aide du questionnaire SF-36v2 (sous score relatif à la fonction

²⁹ Le questionnaire PROMIS-SRI (affections liées au sommeil) évalue les perceptions autodéclarées de la vigilance, de la somnolence et de la fatigue pendant les heures d'éveil, ainsi que les déficiences fonctionnelles perçues associées au sommeil. Il s'agit d'une échelle de 5 points ; un score plus élevé est associé à des troubles liés au sommeil plus importants.

³⁰ Le questionnaire PROMIS SD (troubles du sommeil) évalue les perceptions autodéclarées de la qualité du sommeil, de la profondeur du sommeil et de la récupération liée au sommeil, en incluant les difficultés et les préoccupations perçues pour s'endormir ou rester endormi, ainsi que les perceptions de l'adéquation et de la satisfaction du sommeil. Il s'agit d'une échelle de 8 items ; un score plus élevé est associé à des troubles liés au sommeil plus importants.

physique) et du score de fonction physique du questionnaire IWQOL-Lite-CT. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

SURMOUNT-5

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SURMOUNT-5 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires SF36v2 et PGI-S. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Etude SURMOUNT-OSA

Les données de l'étude SURMOUNT-OSA sont les données compilées des études ISA-1 et ISA-2. Au total 469 patients étaient inclus dans les études ISA-1 et ISA-2, parmi lesquels 79,8 % du groupe tirzépate et 67,1 % du groupe placebo ont été exposés jusqu'à la semaine 52.

Les arrêts d'étude pour événement indésirable (EI) ont concerné 3,9 % des patients du groupe tirzépate et 4,3 % des patients du groupe placebo, principalement pour troubles digestifs.

Au total, 81,5 % des patients du groupe tirzépate et 74,8 % des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI. Parmi ces EI, 87,4 % dans le groupe tirzépate et 92 % dans le groupe placebo ont été d'intensité légère à modérée, et 8,1 % des patients du groupe tirzépate versus 6,9 % des patients du groupe placebo ont rapporté des EI graves.

Les événements indésirables rapportés par les patients ont été des EI gastro-intestinaux chez 54,9 % des patients du groupe tirzépate et 23,5 % des patients du groupe placebo, avec une diarrhée (24 % versus 10,7 %), des nausées (23,6 % versus 7,7 %), de la constipation (15,5 % versus 3,4 %) et des vomissements (13,3 % versus 2,6 %).

Les EI graves ont été principalement des affections cardiaques (0,4 % versus 1,3 %) ; des infections (1,7 % versus 0,4 %) et des tumeurs bénignes ou malignes (0,4 % et 2,1 %). Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Deux patients du groupe traité par TZP ont rapporté une pancréatite. Un de ces événements a été rapporté comme étant un EIG. Aucun cancer pancréatique n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, 9 patients (5 dans le groupe TZP et 4 dans le groupe placebo, soit respectivement 2,1 % et 1,7 %) ont rapporté au moins un effet indésirable lié à une dépression majeure, à des idées ou à un comportement suicidaire.

Concernant les hypoglycémies, 2 cas ont été rapportés dans l'étude ISA-1, un dans chaque groupe.

Etude SUMMIT

Au total, 731 patients ont été inclus dans la population de tolérance de l'étude SUMMIT.

Parmi ces patients 86 % du groupe tirzépate et 76 % du groupe placebo ont rapporté des EI. La proportion de patients ayant interrompu l'étude en raison de la survenue d'un EI a été comparable entre les deux groupes (5,5 % dans le groupe tirzépate et 4,1 % dans le groupe placebo). La proportion de patients ayant arrêté le traitement à l'étude en raison de la survenue d'un EI était plus élevée dans le groupe tirzépate (10,7 %) que dans le groupe placebo (4,4 %). La principale cause a été les EI gastro-intestinaux chez 4,1 % dans le groupe tirzépate et aucun dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés ont été :

- les troubles gastro-intestinaux chez 54,1 % des patients du groupe tirzépate et 26,2 % des patients du groupe placebo, avec de la diarrhée (18,4 % versus 6,3 %), des nausées (17 % versus 6,5 %), de la constipation (14,8 % versus 6 %), une baisse d'appétit (10,4 % versus 1,6 %) et des vomissements (10,4 % versus 2,2 %),
- des infections (34,4 % versus 40,6 %), dont infections des voies urinaires (9,9 % versus 6 %),
- des troubles du métabolisme (21,7 % versus 17,4 %), dont des douleurs abdominales hautes (5,5 % versus 1,9 %),
- des troubles cardiaques (17 % versus 21,5 %), dont une fibrillation auriculaire (6,3 % versus 3,3 %), une dyspepsie (6,3 % versus 2,2 %), de l'hypotension (6 % versus 6 %) et une insuffisance cardiaque (5,8 % versus 8,7 %).

Au total, 26,4 % des patients du groupe tirzépate versus 25,6 % des patients du groupe placebo ont rapporté des EI graves. Ces EI graves ont été majoritairement des troubles cardiaques (8,5 % versus 12,5 %), dont une insuffisance cardiaque (3,3 % versus 4,9 %) et une fibrillation auriculaire (1,9 % versus 0,8 %) ; des troubles gastro-intestinaux (4,1 % versus 2,5 %) et des infections (6,9 % versus 5,7 %). Au total, 2,7 % patients du groupe tirzépate et 1,4 % patients du groupe placebo sont décédés.

Au total, 10 patients (1,4 %) ont rapporté un EI pancréatique (11 événements) dont 8 patients dans le groupe tirzépate et 2 patients dans le groupe placebo ; 61 patients (8,3 %) ont rapporté au moins un EI associé à un trouble rénal, avec une proportion comparable entre le groupe tirzépate (30 patients, 8,2 %) et le groupe placebo (31 patients, 8,4 %). Un EI associé à un trouble rénal grave ou sévère a été rapporté chez 23 patients (3,1 %).

Des cas de dépression ont été rapportés chez 1,6 % des patients du groupe tirzépate et chez 0,5 % des patients du groupe placebo. Concernant la rétinopathie diabétique, 0,3 % des patients du groupe tirzépate ont rapporté cet EI. Il y a eu 3 cas (0,8 %) de pancréatite confirmés dans le groupe tirzépate, et aucun cas de carcinome médullaire thyroïdien.

Etude SURMOUNT-1

Chez les patients prédiabétiques à la randomisation, au cours des 176 semaines de traitements, l'exposition des patients a été similaire au sein des groupes qui recevaient le tirzépate, de 143,3 à 144,6 semaines, et supérieure à celle des patients du groupe placebo (117,5 semaines).

Au total, les arrêts d'étude pour EI ont été de 4,9 % dans le groupe tirzépate 5 mg, de 5,7 % dans le groupe tirzépate 10 mg, de 7,5 % dans le groupe tirzépate 15 mg et de 4,4 % dans le groupe placebo.

Les EI graves ont concerné 12,6 % des patients dans le groupe tirzépate 5 mg, 14,5 % des patients dans le groupe tirzépate 10 mg, 13,4 % des patients dans le groupe tirzépate 15 mg et 11,9 % des patients dans le groupe placebo. Des décès ont été rapportés chez 0,8 % des patients dans le groupe tirzépate 5 mg, 1,1 % des patients dans le groupe tirzépate 10 mg, 0,8 % des patients dans le groupe tirzépate 15 mg et 1,1 % des patients dans le groupe placebo.

Les différents EI rapportés dans l'étude SURMOUNT-1 sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau 5 : EI de l'étude SURMOUNT-1

Terme préférentiel MedDRA, n (%)	TZP 5 mg (N=247)	TZP 10 mg (N=262)	TZP 15 mg (N=253)	Placebo (N= 270)
COVID-19	72 (29,1 %)	79 (30,2 %)	67 (26,5 %)	62 (23,0 %)
Nausée	60 (24,3 %)	86 (32,8 %)	80 (31,6 %)	32 (11,9 %)
Diarrhée	49 (19,8 %)	75 (28,6 %)	65 (25,7 %)	27 (10,0 %)

Constipation	46 (18,6 %)	57 (21,8 %)	40 (15,8 %)	22 (8,1 %)
Dyspepsie	19 (7,7 %)	29 (11,1 %)	36 (14,2 %)	15 (5,6 %)
Diminution de l'appétit	26 (10,5 %)	35 (13,4 %)	27 (10,7 %)	9 (3,3 %)
Maux de tête	21 (8,5 %)	26 (9,9 %)	19 (7,5 %)	26 (9,6 %)
Vomissements	19 (7,7 %)	28 (10,7 %)	36 (14,2 %)	4 (1,5 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	16 (6,5 %)	19 (7,3 %)	20 (7,9 %)	16 (5,9 %)
Douleur dorsale	18 (7,3 %)	20 (7,6 %)	16 (6,3 %)	13 (4,8 %)
Arthralgie	19 (7,7 %)	15 (5,7 %)	16 (6,3 %)	16 (5,9 %)
Infection urinaire	10 (4,0 %)	19 (7,3 %)	18 (7,1 %)	15 (5,6 %)
Douleur abdominale	18 (7,3 %)	17 (6,5 %)	13 (5,1 %)	9 (3,3 %)
Diabète de type 2	6 (2,4 %)	8 (3,1 %)	3 (1,2 %)	35 (13,0 %)
Douleur abdominale supérieure	12 (4,9 %)	19 (7,3 %)	10 (4,0 %)	9 (3,3 %)
Sensations vertigineuses	12 (4,9 %)	19 (7,3 %)	9 (3,6 %)	10 (3,7 %)
Alopécie	14 (5,7 %)	12 (4,6 %)	19 (7,5 %)	3 (1,1 %)
Grippe	14 (5,7 %)	6 (2,3 %)	9 (3,6 %)	17 (6,3 %)
Flatulence	9 (3,6 %)	9 (3,4 %)	14 (5,5 %)	9 (3,3 %)
Éructation	5 (2,0 %)	16 (6,1 %)	17 (6,7 %)	2 (0,7 %)
Rhinopharyngite	13 (5,3 %)	10 (3,8 %)	5 (2,0 %)	10 (3,7 %)
Fatigue	8 (3,2 %)	13 (5,0 %)	8 (3,2 %)	5 (1,9 %)

Une réduction de dose en raison d'EI gastro-intestinaux est survenue chez 41 (5,4 %) patients traités par tirzépatide avec notamment 4 (1,6 %) patients du groupe TZP 5 mg, 16 (6,1 %) patients du groupe TZP 10 mg et 21 (8,3 %) patients du groupe TZP 15 mg.

Les principaux EI graves ont été l'infarctus aigu du myocarde chez 0,4 % des patients ayant reçu du tirzépatide toutes doses, et chez 0,7 % des patients du groupe placebo, la cholélithiase chez 0,8 % des patients du groupe TZP 5 mg, chez 1,5 % des patients du groupe TZP 10 mg et chez 2,4 % des patients du groupe TZP 15 mg et 0,4 % des patients du groupe placebo.

Il y a eu 4 cas de pancréatite confirmés, répartis de manière égale entre les 4 groupes de traitement. Aucun n'a été signalé comme grave. Aucun cas de carcinome médullaire de la thyroïde n'a été signalé. L'incidence de la lithiase biliaire a été comparable entre le groupe tirzépatide et le groupe placebo. Les hypoglycémies ont concerné 1,2 % des patients du groupe tirzépatide et aucun patient dans le groupe placebo. Deux patients (0,8 %) traités par TZP 15 mg et 1 patient traité par placebo ont rapporté un EI de tumeur thyroïdienne.

Un total de 40 (3,9 %) patients ont signalé au moins un événement indésirable lié à une dépression majeure, ou des événements d'idéation ou de comportement suicidaire, chez 1,6 % des patients du groupe TZP 5 mg, chez 2,8 % des patients du groupe TZP 10 mg, chez 1,9 % des patients du groupe TZP 15 mg et chez 3,3 % des patients du groupe placebo.

Etude SURMOUNT-5

Au total, 750 patients ont été inclus dans la population de tolérance de l'étude SURMOUNT-5. Parmi ces patients, 374 ont été exposés à au moins une dose tirzépatide et 376 à au moins une dose de sémaglutide. La durée médiane de suivi a été de 72 semaines dans les 2 groupes.

Au total, 76,7 % des patients du groupe tirzépate et 79 % des patients du groupe sémaglutide ont rapporté un EI. Les arrêts de traitement pour cause d'EI ont concerné 1,6 % des patients dans chaque groupe.

Les principaux EI rapportés par les patients ont été la nausée (43,6 % des patients du groupe tirzépate versus 44,4 % des patients du groupe sémaglutide), la constipation (27 % versus 25,8 %), la diarrhée (23,5 % versus 23,4 %), les vomissements (15 % versus 21,3 %), la fatigue (10,4 % versus 12,2 %), les éructations (9,9 % versus 7,7 %), la réaction au site d'injection (8,9 % versus 0,3 %), les infections des voies aériennes supérieures (8,6 % versus 11,4 %), l'alopecie (8,3 % versus 6,1 %), la distension abdominale (7,2 % versus 6,4 %), les céphalées (7,2 % dans les deux groupes), les douleurs abdominales (6,4 % versus 6,9 %), les sensations vertigineuses (6,4 % versus 4,8 %), le reflux gastro œsophagien (6,1 % versus 10,6 %), la dyspepsie (5,9 % versus 7,4 %), la baisse d'appétit (4,5 % versus 5,1 %), la rhinopharyngite (4,5 % versus 6,1 %) et la sinusite (2,9 % versus 5,6 %).

Des EI graves ont été rapportés chez 4,8 % des patients du groupe tirzépate et 3,5 % des patients du groupe sémaglutide. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, 1 patient (0,1 %) du groupe sémaglutide a rapporté un EI pancréatique confirmé comme étant une pancréatite légère. Au total, 4 patients (0,5 %) ont rapporté un EI associé à une dépression majeure, à des idées ou à un comportement suicidaire, avec une proportion équilibrée entre les groupes de traitement (respectivement 2 patients, soit 0,5 %). Aucun événement associé à une hyperplasie des cellules et tumeurs malignes de la thyroïde n'a été signalé au cours de l'étude.

Le résumé des risques du PGR de MOUNJARO (tirzépate) (version 2.1, 21 juillet 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Résumé des risques importants associés au tirzépate et des informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Cancer médullaire de la thyroïde
	Cancer du pancréas
	Complications de la rétinopathie diabétique
Informations manquantes	Exposition pendant la grossesse et l'allaitement

3.3.2 Données issues du RCP

« Dans 12 études de phase 3 terminées, 8 158 patients ont été exposés au tirzépate seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des nausées, des diarrhées et des vomissements était plus élevée pendant la période d'escalade de dose puis diminuait au cours du temps. »

3.3.3 Données issues du PSUR

Au cours de la période couverte par le PSUR, sur la base des données de post-commercialisation, a été mise à jour dans le RCP, la « mise en garde et précaution d'emploi » pour l'aspiration pulmonaire lors d'une anesthésie générale ou la sédation profonde pour les molécules agonistes du récepteur GLP-1 d'action longue.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

MOUNJARO (tirzépate) s'administre une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras, à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

3.6 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Adulte et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de l'obésité		
SURMOUNT-ADOLESCENTS	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle en groupes parallèles, pour évaluer l'effet de TZP chez des adolescents en situation d'obésité ou de surpoids avec comorbidités, à partir de l'âge de 12 ans.	2026
SURMOUNT-MAINTAIN	Étude contrôlée randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de TZP à raison de 5 mg et/ou de la dose maximale tolérée par rapport au placebo pour le maintien de la réduction du poids corporel chez les participants souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités liées au poids	2026
SURMOUNT-MMO	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle en groupes parallèles, pour évaluer l'effet de TZP sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans maladies cardiovasculaires mais présentant des facteurs de risque.	2027
SURMOUNT-ADOLESCENTS-2	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle en groupes parallèles, pour évaluer l'effet de TZP sur la réduction du poids et de l'amélioration des facteurs de risques cardiovasculaires chez des adolescents de 12 à 17 ans présentant deux comorbidités ou plus parmi : l'hypertension, le prédiabète, l'hypertriglycéridémie.	2027

→ **Dans d'autres indications**

Deux études (SURPASS-CVOT, SURPASS-EARLY) sont en cours dans le diabète de type 2.

4. Discussion

Dans son avis initial du 17 juillet 2024, la commission avait relevé :

- que le rapport efficacité/effets indésirables de MOUNJARO (tirzépate) est modéré compte tenu du fait que les données d'efficacité concernant MOUNJARO (tirzépate) n'étaient fondées que sur des critères intermédiaires.
- l'absence de donnée démontrant un bénéfice clinique de MOUNJARO (tirzépate) sur des critères cliniquement pertinents tels que la morbi-mortalité cardiovasculaire.
- le profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP-1,

- des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP, la surveillance de la survenue de cancers médullaires ou pancréatiques, de complications de la rétinopathie diabétique.

Les nouvelles données à l'appui de cette réévaluation ont démontré la supériorité du tirzépate versus placebo dans 3 études de phase III, et sa supériorité versus sémaglutide dans une étude de phase III réalisée en ouvert, ce qui représente un biais important. Les études versus placebo ont inclus des patients obèses avec un syndrome d'apnée du sommeil modéré à sévère pour l'étude SURMOUNT-OSA ou avec une insuffisance cardiaque avec FEVG préservée pour l'étude SUMMIT ou prédiabétiques pour l'étude SURMOUNT-1 extension.

Les résultats de l'étude SURMOUNT-OSA montrent un bénéfice sur un critère cliniquement pertinent pour ces patients, à savoir la variation d'indice d'apnée hypopnée.

L'étude SURMOUNT-1 extension fournit des résultats sur le délai de survenue d'un diabète de type 2 à long terme (193 semaines) chez des patients prédiabétiques.

L'étude SUMMIT fournit des résultats concernant les patients avec une insuffisance cardiaque, sur un critère de jugement composite comprenant les décès pour causes cardiovasculaires et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les études SURMOUNT-1 extension et SURMOUNT-5 ont démontré une supériorité (respectivement versus placebo et sémaglutide) sur la variation de poids, dans une étude en ouvert versus sémaglutide.

L'effet sur la perte de poids du tirzépate apparaît important, du même ordre que celui obtenu avec la chirurgie bariatrique.

Le résumé des études présentées dans ce dossier est retrouvé dans le tableau ci-dessous.

Etude	Méthodologie	Type de patients inclus	Effectifs Durée de suivi	Résultats sur les critères de jugement
ISA-1	Etude de supériorité de phase III randomisée, en double-aveugle, versus placebo	Patients avec syndrome d'apnée du sommeil, sans PPC IMC moyen : 39,1 kg/m ²	N= 234 Suivi de 52 semaines	Variation IAH TZP - 27,4 versus placebo - 4,8 $\Delta = - 22,5$ évènements par heure IC 95% [- 28,7 ; - 16,4] p<0,001
ISA-2	Etude de supériorité de phase III randomisée, en double-aveugle, versus placebo	Patients avec syndrome d'apnée du sommeil, avec PPC IMC moyen : 38,7 kg/m ²	N= 235 Suivi de 52 semaines	Variation IAH TZP - 30,4 versus placebo - 6,0 ; $\Delta = - 24,4$ évènements par heure IC 95% [- 30,3 ; - 18,6] p<0,001
SUMMIT	Etude de supériorité de phase III randomisée, en double-aveugle, versus placebo	Patients avec FEVG préservée IMC moyen : 38,2 kg/m ²	N= 731 Suivi de 52 semaines	Variation questionnaire KCCQ-CSS TZP versus placebo $\Delta = 6,9$ points IC95% = [3,3 ; 10,6] p<0,001 Critère composite de l'IC (décès cardiovasculaires, aggravation de l'insuffisance cardiaque) TZP 9,9 % versus placebo 15,3 % HR = 0,62 IC95% = [0,41 ; 0,95] p<0,001 Décès : TZP 2,7 % versus placebo 1,4 % ; HR=1,99 IC95% = [0,68 ; 5,81] Evénements cardiaques : TZP 8 % versus placebo 14,2 % ; HR=0,54 IC95% = [0,34 ; 0,85]
SURMOUNT-1 extension	Etude de supériorité de phase III randomisée, en double-aveugle, versus placebo	Patients prédiabétiques IMC moyen : 38,8 kg/m ²	N= 1032 Suivi de 193 semaines	Variation de poids à 176 semaines TZP 10 mg -,19,9 versus placebo -2,1 $\Delta = -17,7$ (IC 95 % [-19,8 ; -15,7] p<0,001 TZP 15 mg -22,9 versus placebo -2,1 : $\Delta = -20,7$ (IC 95 % [-22,8 ; -18,6] p<0,001 Délai de survenue d'un diabète de type 2 à 176 semaines TZP 1,2 % versus placebo 12,6 % HR=0,06 (IC 95 % [0,03 ; 0,13] p<0,001
SURMOUNT-5	Etude de supériorité de phase III, randomisée, en ouvert, versus sémaglutide	Patients en situation e surpoids (et au moins 1 comorbidité) ou d'obésité IMC moyen : 39,4 kg/m ²	N= 751 Suivi de 72 semaines	Variation de poids TZP -21,6 ; SEMA -15,4 $\Delta = - 6,2$ points de pourcentage IC95% = [- 7,8 ; - 4,6], p<0,001.

Il convient de souligner que dans l'étude SUMMIT, bien que le critère de jugement principal composite montre un bénéfice statistiquement significatif du groupe MOUNJARO (tirzépate) versus le groupe placebo, les résultats sont portés par les événements cardiaques, et les données concernant les décès montrent un rapport deux fois plus important dans le groupe tirzépate que dans le groupe placebo.

Concernant l'étude SURMOUNT-1, bien que les résultats soient robustes il convient de noter que la gestion de la multiplicité des tests est complexe ; de plus de nombreuses sorties d'études sont retrouvées dans le groupe placebo. Concernant le critère de délai avant la survenue d'un diabète, peu de patients étaient encore suivis au moment de cette évaluation ce qui en limite l'interprétation.

Par ailleurs, MOUNJARO (tirzépate) a une AMM dans le diabète de type 2, pour lequel la Commission de la Transparence s'était prononcée dans son avis du 17 juillet 2024 ; on ne connaît pas la part de l'effet de la perte de poids et de la diminution de l'HbA1c dans l'effet constaté sur le délai d'apparition d'un diabète de type 2.

Nous ne disposons toujours pas de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt de traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques ; toutefois l'effet rebond à l'arrêt du traitement semble documenté selon avis d'expert.

Les données disponibles dans ces études ne comprennent que les données groupées entre tous les dosages disponibles de tirzépate, alors que plusieurs doses d'entretien sont possibles selon le RCP.

L'application des programmes diététiques et d'exercice reste peu décrite dans les essais cliniques ; le schéma en double aveugle (excepté dans l'étude versus sémaglutide) suggère leur application identique même si on peut s'interroger sur une éventuelle interaction avec les effets du tirzépate (baisse de poids ou survenue d'effets indésirables digestifs) et sur le respect de ces mesures par les patients.

Deux comparaisons indirectes versus sémaglutide avaient été présentées lors de l'examen initial de MOUNJARO (tirzépate) ; les critères de jugement étaient la variation de poids en kg et pourcentage ainsi que le pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids $\geq 5\%$. Les résultats obtenus suggéraient une efficacité plus importante du tirzépate par rapport au sémaglutide, mais cependant les différences estimées étaient très faibles, de pertinence clinique discutable et des limites concernant la méthodologie avaient été soulevées. Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude SURMOUNT-5 randomisée versus sémaglutide mais celle-ci a été réalisée en ouvert, ce qui limite l'interprétation de ses résultats sur la variation du poids.

Pour rappel dans son avis du 17 juillet 2024, la Commission a demandé à réévaluer ces spécialités à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats disponibles en 2027). Concernant le sémaglutide, les résultats de l'étude SELECT randomisée, en double aveugle ont montré que le sémaglutide réduit de façon modeste 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] ; $p < 0,0001$).

La qualité de vie a été analysée en tant que critère de jugement principal de l'étude SUMMIT, en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'étude SURMOUNT-OSA et de façon exploratoire dans les études SURMOUNT-1 extension et SURMOUNT-5.

Les nouvelles données confirment le profil de tolérance connu du tirzépate, majoritairement marqué par des EI digestifs. Le profil de tolérance du tirzépate ne se démarque pas de celui du sémaglutide dans l'étude SURMOUNT-5.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

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 et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO (tirzépate) reste 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/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), population la plus à risque de complications liées à l'obésité.

En l'absence de donnée comparative robuste versus WEGOVY (sémaglutide), car seule une comparaison en termes d'effet sur la perte de poids issue d'une étude en ouvert est disponible, MOUNJARO (tirzépate) ne peut être hiérarchisé versus cette molécule.

Compte tenu des nouvelles données disponibles issues d'études de phase III versus placebo chez des patients obèses avec un syndrome d'apnée du sommeil, chez des patients pré-diabétiques, chez des patients insuffisants cardiaques avec FEVG préservée, MOUNJARO (tirzépate) présente un intérêt pour ces patients.

Des données en termes de bénéfice cardiovasculaire avec MOUNJARO (tirzépate) sont attendues ; WEGOVY (sémaglutide) ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire modeste sur le 3P-MACE, toutefois sans effet mis en évidence sur la réduction des décès de causes cardio-vasculaires.

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.

On ne dispose toujours 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.

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

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

En l'absence de données cliniques pertinentes, MOUNJARO (tirzépate) n'a pas de place dans une 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 comparateurs cliniquement pertinents cités dans le 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 2^{ème} intention 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 ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois) au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1). MOUNJARO (tirzépate) 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 partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et d'un impact démontré sur la qualité de vie,
 - 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,

MOUNJARO (tirzépate) 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 MOUNJARO (tirzépate) est :

- **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 l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois),**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation sur la base des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans maladies cardiovasculaires mais présentant des facteurs de risque (résultats disponibles en 2027).

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de MOUNJARO (tirzépate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir 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 l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois).

- défavorable à l'inscription de MOUNJARO (tirzépatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication 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 :

- des nouvelles données d'efficacité issues de 3 études versus placebo chez des patients avec un IMC moyen supérieur à 35 kg/m², qui confirment l'efficacité importante du tirzépatide sur la perte de poids,
- des résultats d'une étude en ouvert qui a évalué la perte de poids du tirzépatide versus sémaglutide, dont l'interprétation est difficile en raison des limites méthodologiques,
- des résultats sur des critères de morbidité cliniquement pertinents chez les patients obèses, issus de 3 études (SUMMIT, SURMOUNT-OSA, SURMOUNT-1 extension)
- des résultats de l'étude SUMMIT concernant les patients avec une insuffisance cardiaque qui montrent un bénéfice sur un critère de jugement composite comprenant les décès pour causes cardiovasculaires et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, qui n'a toutefois pas mis en évidence de réduction des décès de causes cardiovasculaires,
- des résultats de l'étude SURMOUNT-OSA qui montrent un bénéfice sur la variation d'indice d'apnée hypopnée,
- des résultats de l'étude SURMOUNT-1 extension qui montrent un bénéfice sur le délai de survenue d'un diabète de type 2 à long terme (193 semaines) chez des patients prédiabétiques,
- d'une amélioration de la qualité de vie démontrée dans l'étude SUMMIT sur la variation du score du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Summary Score (KCCQ-CSS),
- du profil de tolérance marqué majoritairement par des événements indésirables gastro-intestinaux, avec notamment un recul important de l'étude SURMOUNT-1 avec un suivi jusqu'à 193 semaines,

dans l'attente des résultats sur les critères cardiovasculaires de l'étude SURMOUNT-MMO, la Commission considère que MOUNJARO (tirzépatide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) au même titre que WEGOVY (sémaglutide) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² 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.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

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

Dans son avis du 17 juillet 2024, la commission avait estimé cette population entre 1 050 000 et 2 100 000 patients. On ne dispose pas d'éléments modifiant cette estimation.

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

5.6 Demande de données

Pour rappel dans son avis du 17 juillet 2024, compte tenu des incertitudes sur les bénéfices de MOUNJARO (tirzépate) en termes de morbi-mortalité, la Commission a souhaité réévaluer cette spécialité à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans maladies cardiovasculaires mais présentant des facteurs de risque (résultats disponibles en 2027), et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date du présent avis.

La Commission maintient cette demande, en l'absence des levées des incertitudes sur les bénéfices de morbi mortalité.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils 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

Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépate), la Commission propose 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 en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition »,
- Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU).

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour MOUNJARO (tirzépate) dans cette indication.