

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Wegovy 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 1 mg, solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 1,7 mg, solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 0,25 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 0,5 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 1 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 1,7 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli
Wegovy 2,4 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Stylo prérempli, dose unique

Wegovy 0,25 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli à dose unique contient 0,25 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 0,5 mg de sémaglutide*.

Wegovy 0,5 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli à dose unique contient 0,5 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 1 mg de sémaglutide*.

Wegovy 1 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli à dose unique contient 1 mg de sémaglutide* dans 0,5 ml de solution. Un ml de solution contient 2 mg de sémaglutide*.

Wegovy 1,7 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli à dose unique contient 1,7 mg de sémaglutide* dans 0,75 ml de solution. Un ml de solution contient 2,27 mg de sémaglutide*.

Wegovy 2,4 mg, solution injectable

Chaque stylo prérempli à dose unique contient 2,4 mg de sémaglutide* dans 0,75 ml de solution. Un ml de solution contient 3,2 mg de sémaglutide*.

Stylo prérempli, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide* dans 1,5 ml de solution. Un ml de solution contient 0,68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

1,5 ml : Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide* dans 1,5 ml de solution. Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg.

3 ml : Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 0,68 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 2,27 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 3,2 mg de sémaglutide*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg.

*peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)
Solution isotonique, incolore et limpide ; pH = 7,4.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Wegovy 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 de :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (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, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

Pour les résultats des essais concernant la réduction du risque cardiovasculaire, l'insuffisance cardiaque liée à l'obésité et les populations étudiées, voir rubrique 5.1.

Adolescents (≥ 12 ans)

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 :

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

Le traitement par Wegovy doit être arrêté et réévalué si les patients adolescents n'ont pas réduit leur IMC d'au moins 5 % après 12 semaines à la dose de 2,4 mg ou à la dose maximale tolérée.

*Obésité (IMC $\geq 95^{\text{e}}$ percentile) défini selon les courbes de croissance de l'IMC en fonction du sexe et de l'âge (CDC.gov) (voir Tableau 1).

Tableau 1 Seuils d'IMC pour l'obésité ($\geq 95^{\text{e}}$ percentile) par sexe et par âge pour les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus (critères CDC)

Age (années)	IMC (kg/m ²) au 95 ^e percentile	
	Hommes	Femmes
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine (voir Tableau 2).
Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 7,2 mg une fois par semaine après une période minimale de 4 semaines à la dose de 2,4 mg chez les adultes avec un IMC ≥ 30 kg/m² lors de l'initiation du traitement.
En l'absence d'amélioration clinique supplémentaire du poids corporel avec la dose de 7,2 mg, réduire la dose à 2,4 mg une fois par semaine.
En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Tableau 2 Schéma d'augmentation de la dose

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

Adolescents

Pour les adolescents âgés de 12 ans et plus, le même schéma d'augmentation de la dose que celui utilisé pour les adultes doit être appliqué (voir Tableau 2). La dose doit être augmentée jusqu'à 2,4 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

Patients atteints de diabète de type 2

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

Oubli de dose

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

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée.

Patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. Des doses supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées. La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

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

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

Pour la dose de 7,2 mg, injecter trois doses de 2,4 mg l'une après l'autre. Les injections peuvent être administrées dans la même zone du corps mais séparées d'au moins 5 cm.

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Aspiration pulmonaire en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde

Des cas d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8) doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

Effets gastro-intestinaux et déshydratation

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients présentant une altération de la fonction rénale, car les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation qui, dans de rares cas peuvent conduire à une détérioration de la fonction rénale (voir rubrique 4.8). Les patients traités avec le sémaglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le sémaglutide devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, le sémaglutide ne devra pas être réadministré. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne prédisent pas une pancréatite aiguë.

Neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN)

Les données issues d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN) pendant le traitement par sémaglutide. Aucun délai n'a été identifié vis-à-vis de l'apparition d'une NOIAN après le début du traitement. Une perte soudaine de la vision doit conduire à une consultation ophtalmologique et le traitement par sémaglutide doit être interrompu si le diagnostic de NOIAN est confirmé (voir rubrique 4.8).

Patients atteints de diabète de type 2

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé comme substitut de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2.

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1. L'association n'a pas été étudiée et un risque accru d'effets indésirables liés à un surdosage est considéré comme probable.

Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2

L'insuline et les sulfamides hypoglycémisants sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients traités par le sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémisant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémisant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1.

Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2

Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide (voir rubrique 4.8). Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus. Les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et doivent être traités selon les recommandations cliniques. Il n'y a pas d'expérience avec Wegovy chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une rétinopathie diabétique non contrôlée ou potentiellement instable. Chez ces patients, le traitement par Wegovy n'est pas recommandé.

Patients avec une gastroparésie

Les patients atteints de gastroparésie traités par le sémaglutide peuvent présenter des effets indésirables gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients, et le sémaglutide n'est pas recommandé en cas de gastroparésie sévère (voir rubrique 4.8).

Populations non étudiées

La sécurité et l'efficacité de Wegovy n'ont pas été étudiées chez les patients :

- traités par d'autres produits de gestion du poids,
- atteints de diabète de type 1,
- présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA).

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

L'expérience de Wegovy est limitée chez les patients :

- âgés de 85 ans ou plus (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2),
- présentant une maladie inflammatoire de l'intestin,

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et pourrait potentiellement influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Aucun effet cliniquement pertinent sur la vitesse de la vidange gastrique n'a été observé avec le sémaglutide de 2,4 mg, probablement en raison d'un effet de tolérance. L'effet du sémaglutide 7,2 mg sur la vitesse de la vidange gastrique n'a pas été étudié. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide.

Paracétamol

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique telle qu'évaluée par la pharmacocinétique du paracétamol pendant un repas test standard. L' $ASC_{0-60 \text{ min}}$ et la C_{max} du paracétamol ont baissé de 27 % et 23 % respectivement, après une utilisation concomitante de sémaglutide de 1 mg. L'exposition totale au paracétamol ($ASC_{0-5 \text{ h}}$) n'a pas été affectée. Aucun effet cliniquement pertinent sur le paracétamol n'a été observé avec le sémaglutide. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire en cas d'association avec sémaglutide.

Contraceptifs hormonaux

Le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux. Le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthinylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20 % de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La C_{max} n'a été affectée pour aucun des composés.

Atorvastatine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. La C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 %. Cette baisse n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Digoxine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la digoxine après administration d'une dose unique de 0,5 mg de digoxine.

Metformine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la metformine après administration de 500 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Toutefois, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, une surveillance fréquente de l'INR est recommandée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception pendant le traitement par le sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation du sémaglutide chez la femme enceinte. Le sémaglutide ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par le sémaglutide doit être interrompu. Le sémaglutide doit être arrêté au moins 2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Allaitement

Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant pas être exclu, le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet du sémaglutide sur la fertilité humaine est inconnu. Le sémaglutide n'a pas affecté la fertilité des rats mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstral et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sémaglutide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des vertiges peuvent être ressentis principalement durant la période d'augmentation de la dose. La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines doivent être effectuées avec prudence en cas de vertiges.

Patients ayant un diabète de type 2

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, il convient d'informer les patients qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 répertorie les effets indésirables identifiés dans les études cliniques chez les adultes et les rapports post-commercialisation. Les fréquences sont basées sur un ensemble d'études de phase 3a.

Les effets indésirables associés à Wegovy sont indiqués ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables du sémaglutide

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ^a				
Affections du système nerveux	Maux de tête ^b	Vertiges ^b Dysgueusie ^{b,c} Dysesthésie ^{a,d}				
Affections oculaires		Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 ^a			Neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN)	
Affections cardiaques			Hypotension Hypotension orthostatique Augmentation du rythme cardiaque ^{a,c}			
Affections gastro-intestinales	Vomissements ^{a,b} Diarrhées ^{a,b} Constipation ^{a,b} Nausées ^{a,b} Douleurs abdominales ^{b,c}	Gastrite ^{b,c} Reflux gastro-œsophagien ^b Dyspepsie ^b Éructation ^b Flatulence ^b Distension abdominale ^b	Pancréatite aiguë ^a Retard de la vidange gastrique			Obstruction intestinale
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire ^a				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Perte des cheveux ^a		Angioœdème		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^{b,c}	Réactions au site d'injection ^c				
Investigations			Élévation de l'amylase ^c Élévation de la lipase ^c			

^a) Voir description de certains effets indésirables ci-dessous

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

^c) Regroupement de termes préconisés.

^d) La fréquence est basée sur le programme de phase 3a. Une fréquence plus élevée a été observée avec la dose de 7,2 mg. Voir le paragraphe Dysesthésie ci-dessous pour plus d'informations.

Description de certaines réactions indésirables

Sauf indication contraire, les informations ci-dessous relatives à certaines réactions indésirables concernent les essais de phase 3a.

Réactions indésirables gastro-intestinales

Sur la période d'étude de 68 semaines, des nausées sont survenues chez 43,9 % des patients traités par sémaglutide (16,1 % pour le placebo), des diarrhées chez 29,7 % (15,9 % pour le placebo) et des vomissements chez 24,5 % (6,3 % pour le placebo). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. La constipation est survenue chez 24,2 % des patients traités par sémaglutide (11,1 % pour le placebo) et était d'intensité légère à modérée et de durée plus longue. Chez les patients traités par sémaglutide, la durée médiane des nausées était de 8 jours, des vomissements de 2 jours, de la diarrhée de 3 jours et de la constipation de 47 jours.

Les patients insuffisants rénaux modérés (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) peuvent présenter davantage d'effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide.

Les événements gastro-intestinaux ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 4,3 % des patients.

Les patients atteints de gastroparésie peuvent présenter des effets gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères lorsqu'ils sont traités par le sémaglutide.

Pancréatite aiguë

La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,2 % pour le sémaglutide et de $< 0,1$ % pour le placebo. Dans l'essai de morbi-mortalité cardiovasculaire SELECT, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,2 % pour le sémaglutide et de 0,3 % pour le placebo.

Maladie aiguë de la vésicule biliaire/cholestérolithiase

Une cholestérolithiase a été rapportée chez 1,6 % des patients et a conduit à une cholécystite chez 0,6 % des patients traités par sémaglutide. Une choléolithiase et une cholécystite ont été rapportées chez 1,1 % et 0,3 %, respectivement, des patients traités par placebo.

Perte des cheveux

Une perte de cheveux a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par sémaglutide et chez 1,0 % des patients traités par placebo. Dans les essais STEP UP, une perte de cheveux a été rapportée chez 5,3 % des patients traités par sémaglutide 7,2 mg et chez 1,0 % des patients sous placebo. Les événements étaient principalement d'intensité légère et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement. La perte de cheveux était plus souvent rapportée chez les patients présentant une plus grande perte de poids (≥ 20 %).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Dans les essais de phase 3a, une augmentation moyenne de 3 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 72 bpm a été observée chez les patients traités par sémaglutide. Les proportions de patients avec une augmentation des pulsations par rapport à l'inclusion ≥ 10 bpm à tout moment au cours de la période de traitement étaient de 67,0 % dans le bras sémaglutide vs 50,1 % dans le bras placebo.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était comprise entre 2,9 et 10,9 % pour le sémaglutide 2,4 mg et elle était de 15,3 % pour le sémaglutide 7,2 mg. Aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène. Pendant le traitement, des concentrations élevées de sémaglutide pourraient avoir diminué la sensibilité des dosages, donc le risque de faux négatifs ne peut être exclu. Toutefois, chez les patients testés positifs pour les anticorps pendant et après le traitement, la présence des anticorps était transitoire et sans impact apparent sur l'efficacité et la sécurité.

Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2

Dans l'étude STEP 2, une hypoglycémie cliniquement significative a été observée chez 6,2 % (0,1 événement/patient-année) des patients traités par sémaglutide, par rapport à 2,5 % (0,03 événement/patient-année) des patients traités par placebo. Une hypoglycémie sous sémaglutide a été observée tant avec que sans usage concomitant de sulfamide hypoglycémiant. Un épisode (0,2 % des patients, 0,002 événement/patient-année) a été signalé comme étant sévère chez un patient non traité concomitamment par un sulfamide hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémie était accru lorsque le sémaglutide était utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant.

Dans l'essai STEP-HFpEF-DM, une hypoglycémie cliniquement significative a été observée chez 4,2 % des patients des groupes sémaglutide et placebo en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline (0,065 événement/patient-année avec le sémaglutide et 0,098 événement/patient-année avec le placebo).

Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2

Une étude clinique de 2 ans a étudié le sémaglutide de 0,5 mg et de 1 mg par rapport au placebo chez 3 297 patients atteints de diabète de type 2, présentant un risque cardiovasculaire élevé, un diabète de longue durée et une glycémie insuffisamment contrôlée. Dans cette étude, des événements établis de complication de rétinopathie diabétique sont survenus chez un plus grand nombre de patients traités par sémaglutide (3,0 %) que de patients sous placebo (1,8 %). Cette observation vaut pour les patients traités par insuline et présentant une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue de manière précoce et a persisté pendant toute l'étude. Dans l'étude STEP 2, des troubles de la rétine ont été rapportés par 6,9 % des patients traités par Wegovy, 6,2 % des patients traités par sémaglutide 1 mg et 4,2 % des patients traités par placebo. La majorité des événements ont été rapportés comme étant une rétinopathie diabétique (4,0 %, 2,7 % et 2,7 %, respectivement) et une rétinopathie non proliférante (0,7 %, 0 % et 0 %, respectivement).

Dysesthésie

Des événements liés à un tableau clinique d'altération de la sensation cutanée, tels que paresthésie, peau douloureuse, peau sensible, dysesthésie et sensation de brûlure, ont été rapportés chez 2,1 % des patients traités par sémaglutide 2,4 mg et 1,2 % des patients traités par placebo. Ces événements étaient d'une gravité légère à modérée et la plupart des patients se sont rétablis tout en continuant le traitement.

Dans STEP-UP, des événements liés à une dysesthésie ont été rapportés par 21,6 % des patients traités par sémaglutide 7,2 mg et 0,3 % des patients sous placebo. La plupart des événements rapportés dans le groupe 7,2 mg étaient légers à modérés et 85 % (368 événements sur 434) des patients se sont rétablis au cours du traitement. 28 % (123 événements sur 434) des patients du groupe sémaglutide 7,2 mg SC se sont rétablis après des modifications de la dose du produit à l'essai.

Neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN)

Les résultats de plusieurs grandes études épidémiologiques suggèrent que l'exposition au sémaglutide chez les adultes diabétiques de type 2 est associée à une augmentation d'environ deux fois du risque relatif de développer une NOIAN ce qui correspond à environ un cas supplémentaire pour 10 000 patients-années de traitement.

Population pédiatrique

Dans un essai clinique mené chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans souffrant d'obésité ou de surpoids et présentant au moins une comorbidité liée au poids, 133 patients ont été exposés à Wegovy. La durée de l'essai était de 68 semaines.

Globalement, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents ont été comparables à celles observées dans la population adulte. Une cholélithiase a été rapportée chez 3,8 % des patients traités par Wegovy et 0 % des patients traités par placebo.

Aucun effet sur la croissance ou le développement pubertaire n'a été observé après 68 semaines de traitement.

Autres populations particulières

Au cours des essais SELECT et SUSTAIN 6, chez des adultes atteints de maladie cardiovasculaire établie, le profil d'effets indésirables était similaire à celui observé dans les essais de phase 3a de gestion du poids.

Dans les essais HFpEF menés chez des adultes présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) liée à l'obésité, le profil d'effets indésirables était similaire à celui observé dans les essais de phase 3a de gestion du poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage par le sémaglutide peut être associé à des troubles gastro-intestinaux qui pourraient conduire à une déshydratation. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques observés chez le patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), code ATC : A10BJ06

Mécanisme d'action

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP-1 est présent dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit.

Les études chez l'animal montrent que le sémaglutide agit dans le cerveau par le biais du récepteur du GLP-1. Le sémaglutide exerce des effets directs sur les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'homéostasie de l'apport alimentaire dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Le sémaglutide peut agir sur le système de récompense hédonique à travers des effets directs et indirects dans des régions du cerveau, notamment le septum, le thalamus et l'amygdale.

Des études cliniques montrent que le sémaglutide réduit l'apport énergétique, augmente la sensation de satiété, de rassasiement et le contrôle de la prise alimentaire, réduit la sensation de faim, et la fréquence et l'intensité des fringales. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse.

Le sémaglutide régule les contributions homéostatique et hédonique en lien avec la fonction exécutive pour réguler l'apport calorique, l'appétit, la récompense et le choix de nourriture.

En outre, il a été montré dans des études cliniques que le sémaglutide réduit la glycémie de manière dépendante du glucose en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée. Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale. Lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins. Dans les études cliniques, le sémaglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques, a réduit la tension artérielle systolique et a réduit l'inflammation. En outre, les études chez l'animal ont montré que le sémaglutide atténue le développement de l'athérosclérose et présente une action anti-inflammatoire dans le système cardiovasculaire.

Le mécanisme d'action du sémaglutide dans la réduction du risque cardiovasculaire est probablement multifactoriel. Il semble être en partie lié aux effets de la perte de poids et à l'impact sur les facteurs de risque cardiovasculaire connus (la réduction de la tension artérielle, l'amélioration du profil lipidique et du métabolisme du glucose, ainsi que les effets anti-inflammatoires démontrés par la diminution de la CRPus (protéine C-réactive ultra-sensible)). Cependant, le mécanisme précis de réduction du risque cardiovasculaire n'a pas encore été élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Appétit, apport énergétique et choix des aliments

Le sémaglutide réduit l'appétit en renforçant la sensation de rassasiement et de satiété, tout en diminuant la faim et la consommation prospective de nourriture. Dans l'essai de phase 1, l'apport énergétique pendant un repas à volonté était inférieur de 35 % sous sémaglutide par rapport au placebo après 20 semaines de traitement. Cette constatation a été étayée par un meilleur contrôle de l'alimentation, une diminution des envies alimentaires et une préférence relativement réduite pour les aliments à haute teneur en graisse. Les envies alimentaires ont été évaluées de manière plus approfondie dans l'étude STEP 5 au moyen d'un questionnaire sur le contrôle de l'alimentation (CoEQ). A la semaine 104, la différence de traitement estimée, tant pour le contrôle des envies que pour les envies d'aliments salés, était significativement en faveur du sémaglutide,

alors qu'aucun effet clair n'a été observé pour les envies d'aliments sucrés.

Lipides à jeun et postprandiaux

Par comparaison au placebo, le sémaglutide diminue les concentrations des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) à jeun de 12 % et de 21 %, respectivement. La réponse postprandiale en termes de triglycérides et de VLDL après un repas très gras a été réduite de > 40 %.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi du sémaglutide pour la gestion du poids en association avec une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique ont été évaluées dans quatre essais de phase 3a randomisés de 68 semaines, en double aveugle, contrôlés par placebo (STEP 1 à 4). Au total, 4 684 patients adultes (2 652 randomisés pour recevoir le traitement par sémaglutide) ont été inclus dans ces essais. De plus, l'efficacité et la sécurité du sémaglutide sur deux ans par rapport au placebo ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase 3b randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo (STEP 5), incluant 304 patients (152 avec le traitement par sémaglutide).

L'efficacité et la sécurité d'emploi du sémaglutide 7,2 mg ont été évaluées dans deux essais de phase 3b randomisés de 72 semaines, en double aveugle, contrôlés par placebo, à 3 bras (STEP UP et STEP UP T2D), incluant 1 919 patients (1 312 randomisés pour recevoir le traitement par sémaglutide 7,2 mg).

Le traitement par sémaglutide a démontré une perte de poids supérieure, cliniquement significative et durable par rapport au placebo chez les patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids. En outre, dans l'ensemble des essais, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % sous sémaglutide par rapport au placebo. La réduction du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements ou la diarrhée.

Le traitement par sémaglutide a également montré des améliorations statistiquement significatives du tour de taille, de la tension artérielle systolique et du fonctionnement physique par rapport au placebo.

L'efficacité a été démontrée, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel à l'inclusion, de l'IMC, de la présence d'un diabète de type 2 et du niveau de la fonction rénale. Des variations de l'efficacité étaient présentes dans tous les sous-groupes. Une perte de poids relativement plus élevée a été observée chez les femmes et chez les patients sans diabète de type 2, ainsi que chez les patients ayant un poids corporel plus faible à l'inclusion par rapport à ceux ayant un poids plus élevé.

STEP 1 : gestion du poids

Dans un essai mené double aveugle de 68 semaines, 1 961 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide ou un placebo. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai.

Une perte de poids est survenue précocement et s'est poursuivie tout au long de l'essai. À la fin du traitement (semaine 68), la perte de poids était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 4 et Figure 1). En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % sous sémaglutide par rapport au placebo (voir Tableau 4). Parmi les patients atteints de prédiabète à l'inclusion, une plus grande proportion de patients présentait un statut glycémique normal à la fin du traitement par sémaglutide par rapport au placebo (84,1 % vs. 47,8 %).

Tableau 4 STEP 1 : résultats à la semaine 68

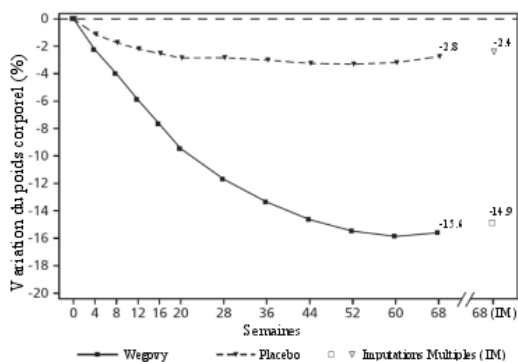
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	1 306	655
Poids corporel		
Inclusion (kg)	105,4	105,2
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-14,9	-2,4
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-12,4 [-13,4 ; -11,5]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-15,3	-2,6
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-12,7 [-13,7 ; -11,7]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	83,5*	31,1
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	66,1*	12,0
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	47,9*	4,8
Tour de taille (cm)		
Inclusion	114,6	114,8
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-13,5	-4,1
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-9,4 [-10,3 ; -8,5]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	126	127
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-6,2	-1,1
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-5,1 [-6,3 ; -3,9]*	-

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 17,1 % et 22,4 % de patients randomisés sur le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -16,9 % et de -2,4 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

³ Estimation à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés

Figure 1 STEP 1 : variation moyenne du poids corporel (%) entre l'inclusion et la semaine 68

À la suite de l'essai de 68 semaines, une prolongation de 52 semaines sans traitement a été menée auprès de 327 patients qui avaient terminé la période principale de l'essai avec la dose d'entretien de sémaglutide ou le placebo. Au cours de la période sans traitement, de la semaine 68 à la semaine 120, le poids corporel moyen a augmenté dans les deux groupes de traitement. Cependant, chez les patients qui avaient été traités par sémaglutide pendant la période principale de l'essai, le poids est resté inférieur de 5,6 % à la valeur de départ, contre 0,1 % pour le groupe placebo.

STEP 2 : gestion du poids chez les patients atteints de diabète de type 2

Dans une étude menée en double aveugle de 68 semaines, 1 210 patients en surpoids ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 27 kg/m²) et atteints de diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir du sémaglutide de 2,4 mg, du sémaglutide de 1 mg une fois par semaine ou un placebo. Les patients inclus dans l'essai étaient atteints de diabète insuffisamment contrôlé (HbA_{1c} de 7 à 10 %) et traités par un régime alimentaire et de l'activité physique uniquement ou par 1 à 3 antidiabétiques oraux. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai.

Le traitement par sémaglutide pendant 68 semaines a entraîné une réduction supérieure et cliniquement significative du poids corporel et de l'HbA_{1c} par rapport au placebo (voir Tableau 5 et Figure 2).

Tableau 5 STEP 2 : résultats à la semaine 68

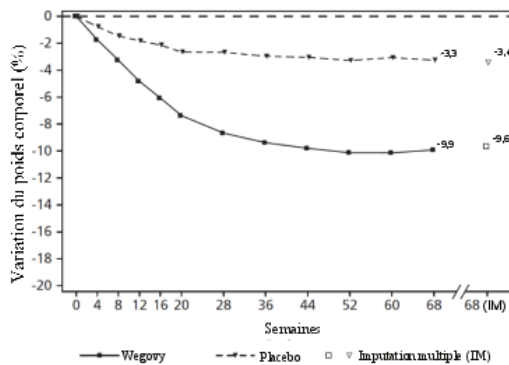
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	404	403
Poids corporel		
Inclusion (kg)	99,9	100,5
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-9,6	-3,4
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-6,2 [-7,3 ; -5,2]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-9,7	-3,5
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-6,1 [7,2 ; -5,0]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	67,4*	30,2
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	44,5*	10,2
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	25,0*	4,3
Tour de taille (cm)		
Inclusion	114,5	115,5
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-9,4	-4,5
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-4,9 [-6,0, -3,8]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	130	130
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-3,9	-0,5
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-3,4 [-5,6 ; -1,3]**	-
HbA_{1c} (%) (mmol/mol [%])		
Inclusion	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-13,5 [-15,5 ; -11,4] (-1,2 [-1,4 ; -1,1])*	- -

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité ; **p < 0,05 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 11,6 % et 13,9 % des patients randomisés sur le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations estimées entre la randomisation et la semaine 68 pour le poids corporel basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -10,6 % et de -3,1 % pour le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo.

³ Estimé à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés

Figure 2 STEP 2 : variation moyenne du poids corporel (%) entre l'inclusion et la semaine 68

STEP 3 : gestion du poids par une thérapie comportementale intensive

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 611 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide ou un placebo. Pendant l'essai, tous les patients ont bénéficié d'une thérapie comportementale intensive (IBT) consistant en un régime alimentaire très restrictif, une augmentation de l'activité physique et des conseils comportementaux.

Le traitement par sémaglutide et IBT pendant 68 semaines a entraîné une réduction du poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 6).

Tableau 6 STEP 3 : résultats à la semaine 68

	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	407	204
Poids corporel		
Inclusion (kg)	106,9	103,7
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-16,0	-5,7
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-10,3 [-12,0 ; -8,6]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-16,8	-6,2
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-10,6 [-12,5 ; -8,8]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	84,8*	47,8
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	73,0*	27,1
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	53,5*	13,2
Tour de taille (cm)		
Inclusion	113,6	111,8
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-14,6	-6,3
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-8,3 [-10,1 ; -6,6]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	124	124
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-5,6	-1,6
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-3,9 [-6,4 ; -1,5]*	-

* p < 0,005 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 16,7 % et 18,6 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -17,6 % et de -5,0 % pour le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo. ³ Estimé à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse principale.

STEP 4 : gestion durable du poids

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 902 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été inclus. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai. Entre la semaine 0 et la semaine 20 (pré-inclusion), tous les patients ont reçu du sémaglutide. À la semaine 20 (inclusion), les patients qui avaient atteint la dose d'entretien de 2,4 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement ou utiliser le placebo. À la semaine 0 (début de la période de pré-inclusion), le poids corporel moyen des patients était de 107,2 kg et l'IMC moyen de 38,4 kg/m².

Les patients qui avaient atteint la dose d'entretien de 2,4 mg à la semaine 20 (inclusion) et qui ont poursuivi le traitement par sémaglutide pendant 48 semaines (semaines 20 à 68) ont continué à perdre du poids et ont obtenu une réduction de poids corporel supérieure et cliniquement significative par rapport à ceux sous placebo (voir Tableau 7 et Figure 3). Le poids corporel a augmenté régulièrement entre la semaine 20 et la semaine 68 chez les patients sous placebo depuis la semaine 20 (inclusion). Néanmoins, le poids corporel moyen observé était inférieur à la semaine 68 par rapport au début de la période de pré-inclusion (semaine 0) (voir Figure 3). Les patients traités par sémaglutide entre la semaine 0 (pré-inclusion) et la semaine 68 (fin du traitement) ont obtenu une variation moyenne de poids corporel de 17,4 %, avec une perte de poids ≥ 5 % obtenue par 87,8 %, ≥ 10 % par 78,0 %, ≥ 15 % par 62,2 % et ≥ 20 % par 38,6 % de ces patients.

Tableau 7 STEP 4 : Résultats entre la semaine 20 et la semaine 68

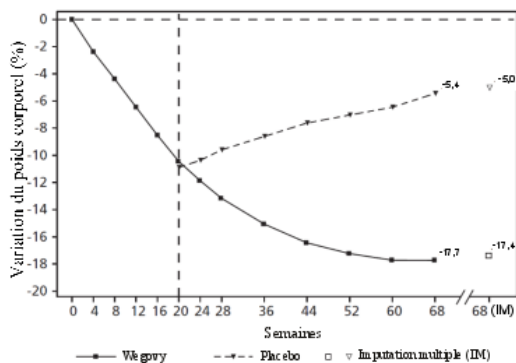
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	535	268
Poids corporel		
Inclusion ¹ (kg)	96,5	95,4
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Différence (%) par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-14,8 [-16,0 ; -13,5]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-7,1	6,1
Différence (kg) par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-13,2 [-14,3 ; -12,0]	-
Tour de taille (cm)		
Inclusion	105,5	104,7
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-6,4	3,3
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-9,7 [-10,9 ; -8,5]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion ¹	121	121
Variation par rapport à l'inclusion ^{1,2}	0,5	4,4
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-3,9 [-5,8 ; -2,0]*	-

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Inclusion = semaine 20

² Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

³ Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 5,8 % et 11,6 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -8,8 % et de 6,5 % pour le sémaglutide de 2,4 mg et le placebo.



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite programmée, et estimations avec des imputations multiples (IM) pour les abandons récupérés

Figure 3 STEP 4 : variation moyenne du poids corporel (%) entre la semaine 0 et la semaine 68

STEP 5 : Données sur 2 ans

Dans un essai en double aveugle de 104 semaines, 304 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids, ont été randomisés entre le sémaglutide et le placebo. Tous les patients ont suivi un régime hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai. A l'inclusion, les patients avaient un IMC moyen de 38,5 kg/m² et un poids corporel moyen de 106,0 kg.

Le traitement par sémaglutide pendant 104 semaines a entraîné une réduction supérieure et cliniquement significative du poids corporel par rapport au placebo. Le poids corporel moyen a diminué, de l'inclusion à la semaine 68 avec le sémaglutide, suivi de l'atteinte d'un plateau. Avec le placebo, le poids corporel moyen a moins diminué, et un plateau a été atteint après environ 20 semaines de traitement (voir tableau 8 et figure 4). Les patients traités par sémaglutide ont atteint une variation moyenne du poids corporel de -15,2 %, avec une perte de poids ≥ 5 % atteinte par 74,7 %, ≥ 10 % atteinte par 59,2 % et ≥ 15 % atteinte par 49,7 % de ces patients. Parmi les patients présentant un prédiabète au départ, 80 % et 37 % ont atteint un statut normo-glycémique à la fin du traitement par sémaglutide et le placebo, respectivement.

Tableau 8 STEP 5 : Résultats à la semaine 104

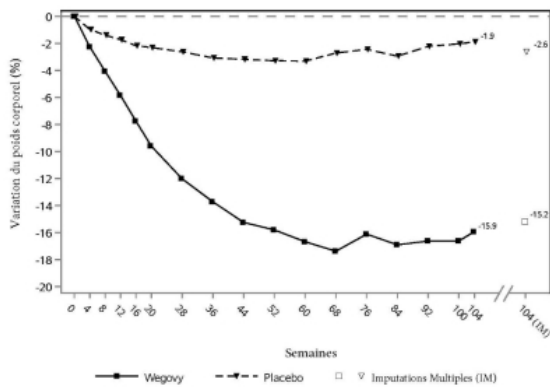
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	152	152
Poids corporel		
Inclusion ¹ (kg)	105,6	106,5
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2,3}	-15,2	-2,6
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-12,6 [-15,3 ; -9,8]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-16,1	-3,2
Différence (kg) par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-12,9 [-16,1 ; -9,8]	-
Patients (%) avec une perte de poids $>5\%$ ³	74,7*	37,3
Patients (%) avec une perte de poids $>10\%$ ³	59,2*	16,8
Patients (%) avec une perte de poids $>15\%$ ³	49,7*	9,2
Tour de taille (cm)		
Inclusion	115,8	115,7
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-14,4	5,2
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-9,2 [-12,2 ; -6,2]*	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion ¹	126	125
Variation par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-5,7	-1,6
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-4,2 [-7,3 ; -1,0]*	

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 13,2 % et 27,0 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 104 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -16,7 % et de -0,6 % pour le sémaglutide et le placebo.

³ Valeur estimée à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse primaire.



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite prévue, et estimations avec imputations multiples (MI) à partir des abandons récupérés.

Figure 4 STEP 5 : Changement moyen du poids corporel (%) de la semaine 0 à la semaine 104

STEP 8 : Sémaglutide vs liraglutide

Dans un essai de 68 semaines, randomisé, ouvert, contrôlé par placebo, 338 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et d'au moins une comorbidité liée au poids, ont été randomisés entre le sémaglutide une fois par semaine, le liraglutide 3 mg une fois par jour ou le placebo. Le sémaglutide une fois par semaine et le liraglutide 3 mg ont été évalués en ouvert, mais chaque groupe de traitement actif a été évalué en double aveugle par rapport au placebo administré à la même fréquence. Tous les patients ont suivi un régime hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai. À l'inclusion, les patients avaient un IMC moyen de 37,5 kg/m² et un poids corporel moyen de 104,5 kg.

Le traitement par sémaglutide une fois par semaine pendant 68 semaines a entraîné une réduction supérieure et cliniquement significative du poids corporel par rapport au liraglutide. Le poids corporel moyen a diminué, de l'inclusion à la semaine 68 avec le sémaglutide. Avec le liraglutide le poids corporel moyen a moins diminué (voir tableau 9). 37,4 % des patients traités par sémaglutide ont perdu ≥ 20 %, contre 7,0 % traités par le liraglutide. Le tableau 9 présente les résultats des critères de confirmation ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % de perte de poids.

Tableau 9 STEP 8 : Résultats d'un essai clinique de 68 semaines comparant le sémaglutide au liraglutide

	Sémaglutide 2,4 mg	Liraglutide 3 mg
Ensemble d'analyse complet (N)	126	127
Poids corporel		
Inclusion ¹ (kg)	102,5	103,7
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2,3}	-15,8	-6,4
Différence (%) par rapport au liraglutide ¹ [IC à 95 %]	-9,4 [-12,0 ; -6,8]*	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-15,3	-6,8
Différence (kg) par rapport au liraglutide ² [IC à 95 %]	-8,5 [-11,2 ; -5,7]	-
Patients (%) avec une perte de poids >10 % ³	69,4*	27,2
Patients (%) avec une perte de poids >15 % ³	54,0*	13,4
Patients (%) avec une perte de poids >20 % ³	37,4*	7,0

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 13,5 % et 27,6 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg et le liraglutide 3 mg. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de poids corporel estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -16,7 % et de -6,7 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le liraglutide 3 mg.

³ Valeur estimée à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse primaire.

STEP 9 : Gestion du poids chez les patients atteints d'arthrose du genou

Dans le cadre d'un essai en double aveugle sur 68 semaines, 407 patients souffrant d'obésité et d'arthrose modérée d'un ou des deux genoux ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du sémaglutide, soit un placebo, en complément de conseils sur un régime hypocalorique et une augmentation de l'activité physique. L'effet du traitement sur la douleur liée à l'arthrose du genou a été évalué à l'aide de l'indice 3.1 d'arthrose des Universités de Western Ontario et McMaster (WOMAC). Cet indice est conçu pour mesurer les variations des symptômes et de la fonction des membres inférieurs chez les patients atteints d'arthrose de la hanche et/ou du genou.

À l'inclusion, les patients présentaient un IMC moyen de 40,3 kg/m² et un poids moyen de 108,6 kg. Tous les patients avaient reçu un diagnostic clinique d'arthrose du genou, avec un score moyen de douleur WOMAC de 70,9 (sur une échelle de 0 à 100).

Le traitement par sémaglutide pendant 68 semaines a permis une réduction du poids corporel nettement supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 10).

Le sémaglutide a également démontré une amélioration cliniquement significative de la douleur liée à l'arthrose du genou par rapport au placebo (voir Tableau 10). Ces améliorations ont été obtenues sans augmentation de l'utilisation de médicaments antidouleur.

Tableau 10 STEP 9 : Résultats à 68 semaines

	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	271	136
Poids corporel		
Inclusion (kg)	108,7	108,5
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-13,7	-3,2
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
Patients (%) avec une perte de poids \geq 5% ³	85,2*	33,6
WOMAC Score de douleur⁴		
Inclusion	72,8	67,2
Variation par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-41,7	-27,5
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-14,1 [-20,0; -8,3]*	-
Patients (%) atteignant une amélioration cliniquement significative ^{3,5}	59,0	35,0

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'autres interventions pour l'arthrose du genou, et indépendamment de la conformité à la période de sevrage des médicaments contre la douleur (cette dernière n'étant pertinente que pour le critère de jugement lié au WOMAC). Au cours de l'essai, le traitement randomisé a été définitivement arrêté par 12,5 % et 21,3 % des patients randomisés respectivement pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

² Basé sur un modèle mixte pour mesures répétées en supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu de thérapies supplémentaires contre l'obésité ou d'autres interventions pour l'arthrose du genou, et ont respecté la période de sevrage des médicaments contre la douleur (cette dernière n'étant pertinente que pour la douleur liée à l'arthrose du genou), incluant toutes les observations jusqu'à la première interruption, les changements estimés par rapport aux valeurs de base jusqu'à la semaine 68 pour le poids corporel étaient de -14,5 % et -2,3 % (sémaglutide 2,4 mg et placebo, respectivement) et pour le score de douleur WOMAC : -43,0 et -28,3 (sémaglutide 2,4 mg et placebo, respectivement).

³ Estimé à partir d'un modèle de régression logistique basé sur la même procédure d'imputation que pour l'analyse principale.

⁴ Les scores WOMAC sont présentés sur une échelle de 0 à 100, les scores inférieurs représentant moins d'incapacité.

⁵ Le changement du score de douleur WOMAC de \leq -37,3 a été utilisé comme seuil pour une amélioration significative. Ce seuil a été déterminé à partir des données de l'essai en utilisant des méthodes basées sur des points de référence.

Effet sur la composition corporelle

Dans une sous-étude de STEP 1 (N = 140), la composition corporelle a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Les résultats de l'évaluation DEXA ont montré que le traitement par sémaglutide s'accompagne d'une plus grande réduction de masse grasse que de masse corporelle maigre, ce qui entraîne une amélioration de la composition corporelle par rapport au placebo après 68 semaines. En outre, cette réduction de masse grasse totale s'accompagnait d'une réduction de la graisse viscérale. Ces résultats suggèrent que la plupart de la perte de poids totale était attribuable à une réduction du tissu adipeux, notamment de la graisse viscérale.

Dans une sous-étude de STEP UP (N = 55), la composition corporelle a été mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM). Les résultats de l'évaluation IRM ont révélé que le traitement par sémaglutide injectable aux doses de 2,4 mg et 7,2 mg s'accompagnait d'une plus grande réduction du volume de masse grasse que du volume de masse corporelle maigre, entraînant une amélioration de la composition corporelle par rapport au placebo après 72 semaines.

Amélioration du fonctionnement physique

Le sémaglutide a entraîné des légères améliorations statistiquement significatives des scores de fonctionnement physique. Le fonctionnement physique a été évalué par le questionnaire générique sur la qualité de vie liée à la santé de l'enquête de santé abrégée à 36 items, v2, version aiguë (SF-36) et par le questionnaire spécifique à l'obésité sur l'impact du poids sur la qualité de vie, version allégée pour les essais cliniques (WQOL-Lite-CT).

STEP UP et STEP UP T2D : gestion du poids avec une dose plus forte de sémaglutide

Dans deux essais cliniques en double aveugle de 72 semaines, 1 407 patients souffrant d'obésité (STEP UP) et 514 patients souffrant d'obésité et atteints de diabète de type 2 (STEP UP T2D) ont été randomisés selon un rapport de 5:1:1 (STEP UP) ou 3:1:1 (STEP UP T2D) pour recevoir le sémaglutide 7,2 mg, le sémaglutide 2,4 mg ou un placebo une fois par semaine. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée des essais.

À l'inclusion dans STEP UP, les patients étaient âgés en moyenne de 47 ans, ils avaient un IMC moyen de 39,9 kg/m² et un poids corporel moyen de 113 kg. Il y avait 26,3 % d'hommes, 73,7 % de femmes, 85,5 % de caucasiens/blancs, 8,6 % de noirs/afro-américains, 4,5 % d'asiatiques et 1,2 % d'autres origines. Il y avait au total 4,5 % d'hispaniques ou latinos.

À l'inclusion dans STEP UP T2D, les patients étaient âgés en moyenne de 56 ans, ils avaient un IMC moyen de 38,6 kg/m² et un poids corporel moyen de 110,1 kg. Il y avait 48,2 % d'hommes, 51,8 % de femmes, 83,6 % de caucasiens/blancs, 8,6 % de noirs/afro-américains, 6,3 % d'asiatiques et 1,6 % d'autres origines. Il y avait au total 5,7 % d'hispaniques ou latinos.

Dans les deux essais STEP UP et STEP UP T2D, à la fin du traitement (semaine 72), la perte de poids avec le sémaglutide 7,2 mg injectable était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 11 et Figures 5 et 6). En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids \geq 5 %, \geq 10 %, \geq 15 % et \geq 20 % sous sémaglutide 7,2 mg par rapport au placebo.

Dans STEP UP, la perte de poids avec le sémaglutide 7,2 mg injectable était supérieure par rapport au sémaglutide 2,4 mg injectable et une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids \geq 20 % et \geq 25 % par rapport au sémaglutide 2,4 mg injectable (voir Tableau 11).

Tableau 11 STEP UP et STEP UP T2D : résultats à la semaine 72

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Sémaglutide 7,2 mg injectable	Sémaglutide 2,4 mg injectable	Placebo	Sémaglutide 7,2 mg injectable	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	1 005	201	201	307	102
Poids/composition corporel(le)					
Inclusion (kg)	112,4	116,5	112,4	110,5	112,1
Variation (%) par rapport à l'inclusion ¹	-18,7	-15,6	-3,9	-13,2	-3,9
Variation (%) par rapport à l'inclusion Estimand pour le produit à l'essai ²	-20,7	-17,5	-2,4	-14,1	-3,6
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-14,8 [-16,2 ; -13,4]*	-	-	-9,3 [-11,0 ; -7,7]*	-
Différence (%) par rapport à 2,4 mg [IC à 95 %] ¹	-3,1 [-4,7 ; -1,6]*	-	-	-	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion	-20,9	-17,3	-4,6	-14,5	-4,3
Différence (kg) par rapport au placebo [IC à 95 %] ¹	-16,3 [-17,9 ; -14,8]	-	-	-10,2 [-12,1 ; -8,4]	-
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 5 % ³	90,7	89,9	36,8	86,3	34,7
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 10 % ³	82,4	75,1	20,5	62,9	11,6
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 15 % ³	66,5	54,5	7,6	41,2	7,4
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 20 % ^{3,4}	47,7	33,3	2,9	21,3	2,1
Patients (%) ayant obtenu une perte de poids ≥ 25 % ^{3,5}	31,2	15,3	0	-	-
Tour de taille (cm)					
Inclusion	118,4	120,3	118,6	121,8	123,9
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-17,5	-14,6	-5,9	-12,3	-5,8
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-11,7 [-13,0 ; -10,4]*	-	-	-6,5 [-9,0 ; -4,1]*	-
HbA_{1c} (%)					
Inclusion	5,7	5,6	5,7	8,0	8,2
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-0,3	-0,3	-0,02	-1,7	-0,2
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-0,3 [-0,4 ; -0,2]	-	-	-1,5 [-1,8 ; -1,2]*	-

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

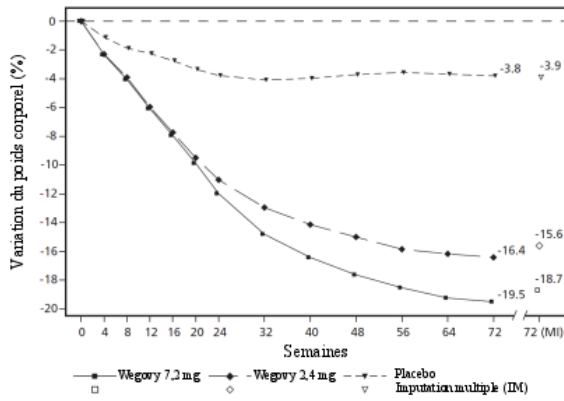
¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA avec imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement ou de l'instauration d'un autre médicament anti-obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Les variations sont estimées entre la randomisation et la semaine 72 sur la base d'un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt du traitement, en supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments anti-obésité ou de chirurgie bariatrique.

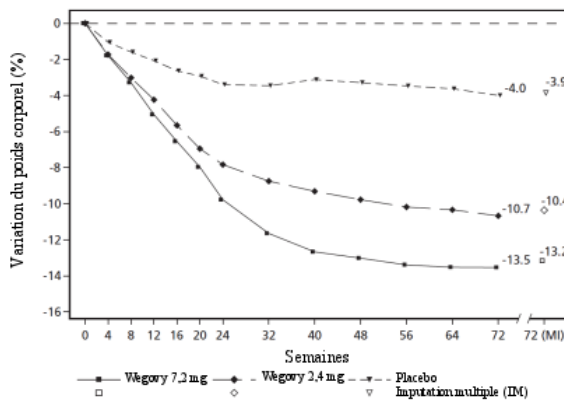
³ Proportions observées pendant de la période de l'étude (période ininterrompue entre la randomisation et la dernière visite de l'essai), indépendamment de l'arrêt du traitement, de la réduction de dose ou de l'instauration d'un autre médicament anti-obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

⁴ Proportions observées sous traitement (excluant les données hors traitement déclenchées par au moins deux doses oubliées consécutives) ayant obtenu une réduction du poids corporel ≥ 20 % parmi les 50,9 %, 35,1 % et 2,9 % de patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 7,2 mg, 2,4 mg et le placebo, respectivement, dans l'étude STEP UP.

5 Proportions observées sous traitement ayant obtenu une réduction du poids corporel $\geq 25\%$ parmi les 33,2 %, 16,7 % et 0 % de patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 7,2 mg, 2,4 mg et le placebo, respectivement, dans l'étude STEP UP.



Valeurs observées pour les patients ayant effectué chaque visite programmée, et estimations obtenues par imputation multiple (MI) pour les données manquantes des patients ayant interrompu l'étude.
Figure 5 STEP UP : variation moyenne du poids corporel (%) entre la semaine 0 et la semaine 72



Valeurs observées pour les patients ayant effectué chaque visite programmée, et estimations obtenues par imputation multiple (MI) pour les données manquantes des patients ayant interrompu l'étude.
Figure 6 STEP UP T2D : variation moyenne du poids corporel (%) entre la semaine 0 et la semaine 72

Évaluation cardiovasculaire

SELECT : Essai de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité.

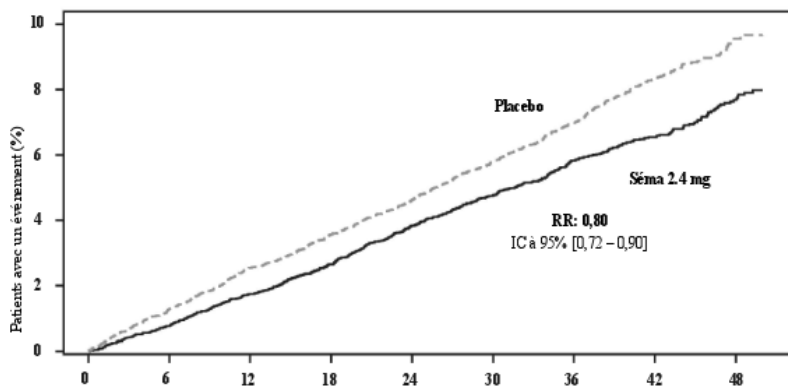
SELECT était un essai piloté par les événements, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, ayant inclus 17 604 patients présentant une maladie cardiovasculaire établie et un IMC ≥ 27 kg/m². Les patients ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg (n = 8 803) ou un placebo (n = 8 801) en complément d'une prise en charge standard. La durée médiane de participation à l'essai était de 41,8 mois. Le statut vital était disponible pour 99,4 % des patients de l'essai.

La population étudiée était composée de 27,7 % de femmes et de 72,3 % d'hommes, avec une moyenne d'âge de 61,6 ans, dont 38,2 % de patients âgés de ≥ 65 ans (n = 6 728) et 7,8 % de patients âgés de ≥ 75 ans (n = 1 366). L'IMC moyen était de 33,3 kg/m² et le poids corporel moyen était de 96,7 kg. Les patients ayant des antécédents de diabète de type 1 et de type 2 étaient exclus.

Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) depuis la randomisation, défini comme un critère composite regroupant la mortalité cardiovasculaire (y compris la cause de décès indéterminée), l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal. Le critère principal, le temps jusqu'au premier MACE, s'est produit chez 1 270 des 17 604 patients inclus dans l'essai SELECT. Plus précisément, 569 premiers MACE (6,5 %) ont été enregistrés parmi les 8 803 patients traités par sémaglutide, comparé à 701 premiers MACE (8,0 %) parmi les 8 801 patients traités par placebo. Un total de 63 (11,1 %) des premiers MACE avec le sémaglutide et 80 (11,4 %) avec le placebo étaient dus à une cause de décès indéterminée.

La supériorité du sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo concernant les MACE a été confirmée avec un risque relatif de 0,80 [0,72 ; 0,90] [IC à 95 %] correspondant à une réduction du risque relatif de MACE de 20 % (voir Figure 7). La contribution de chaque composant du critère composite à la réduction des MACE est présentée dans la Figure 8. La réduction des MACE avec le sémaglutide 2,4 mg n'a pas été affectée par l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'IMC à l'inclusion ou le niveau d'insuffisance rénale.

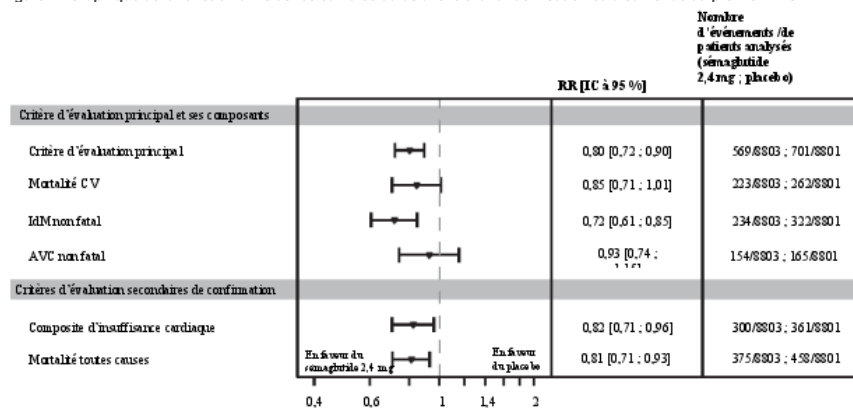
L'analyse de la mortalité cardiovasculaire (premier critère d'évaluation secondaire de confirmation) a généré un risque relatif de 0,85 [0,71 ; 1,01] [IC à 95 %].



Patients à risque		Temps écoulé depuis la randomisation (mois)								
		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Séma 2,4 mg		8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebo		8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

Données de la période d'essai. Les estimations de l'incidence cumulée sont basées sur le délai entre la randomisation et le premier MACE confirmé par l'EAC, les décès non-CV étant inclus dans le modèle comme risque concurrent en utilisant l'estimateur d'Aalen-Johansen. Les patients sans événement d'intérêt ont été censurés à la fin de leur période d'observation de l'essai. Le délai entre la randomisation et le premier MACE a été analysé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme facteur catégoriel fixe. Le risque relatif et l'intervalle de confiance sont ajustés pour tenir compte du plan séquentiel par groupes en utilisant l'ordonnement par rapport de vraisemblance. L'axe des abscisses est tronqué à 50 mois alors qu'environ 10 % de la population participait toujours à l'essai.
 RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance, Séma 2,4 mg : sémaglutide 2,4 mg.
 CV : cardiovasculaire, EAC : comité d'adjudication des événements, MACE : événement cardiovasculaire majeur.

Figure 7 : Graphique de la fonction d'incidence cumulée du délai entre la randomisation et la survenue du premier MACE



Données de la période d'essai. Le délai entre la randomisation et la survenue de chaque critère d'évaluation a été analysé à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme facteur catégoriel fixe. Les patients sans événement d'intérêt ont été censurés à la fin de leur période de participation à l'essai. Pour le critère d'évaluation principal, le RR et l'IC ont été ajustés pour tenir compte du plan séquentiel par groupes en utilisant l'ordonnement par rapport de vraisemblance. Les critères d'évaluation secondaires n'ont pas été contrôlés pour la multiplicité. La mortalité CV inclut à la fois la mortalité cardiovasculaire et la mortalité de cause indéterminée.
 RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance, Séma 2,4 mg : sémaglutide 2,4 mg.
 CV : cardiovasculaire, IdM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, composite d'insuffisance cardiaque (HF) regroupant l'hospitalisation pour HF, la consultation en urgence pour HF et la mortalité CV.

Figure 8 : Graphique en forêt du délai entre la randomisation et la survenue du premier MACE, des composants du critère composite des MACE et des critères d'évaluation secondaires de confirmation

SUSTAIN 6 : Essai de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2

Dans l'étude SUSTAIN 6, 3 297 patients atteints diabète de type 2 insuffisamment contrôlé présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide sous-cutané 0,5 mg ou 1 mg une fois par semaine ou le placebo en plus de la prise en charge standard. La durée du traitement était de 104 semaines. L'âge moyen était de 65 ans et l'IMC moyen de 33 kg/m².

Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. Le nombre total de MACE était de 254, dont 108 (6,6 %) avec le sémaglutide et 146 (8,9 %) avec un placebo.

La sécurité cardiovasculaire du traitement par sémaglutide 0,5 ou 1 mg a été confirmée, car le risque relatif (RR) sous sémaglutide par rapport au placebo était de 0,74, [0,58, 0,95] [IC à 95 %], grâce à une diminution du taux d'accident vasculaire cérébral non fatal et d'infarctus du myocarde non fatal sans différence au niveau des décès d'origine cardiovasculaire (voir Figure 9).

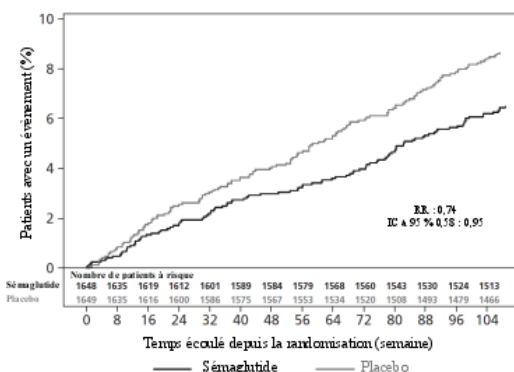


Figure 9 : représentation Kaplan-Meier du délai de survenue du premier événement composite : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal (SUSTAIN 6)

Essais STEP-HFpEF et STEP-HFpEF-DM : essais de résultats fonctionnels chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée avec ou sans diabète de type 2

Dans deux essais cliniques menés en double aveugle de 52 semaines, 529 patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée liée à l'obésité (STEP-HFpEF) et 616 patients souffrant d'HFpEF liée à l'obésité et de diabète de type 2 (STEP-HFpEF-DM) ont été randomisés pour être traités par le sémaglutide 2,4 mg ou le placebo une fois par semaine en plus du traitement standard.

À l'inclusion, 66,2 % et 70,6 % des patients étaient en classe II selon la New York Heart Association (NYHA), 33,6 % et 29,2 % étaient en classe NYHA III et 0,2 % et 0,2 % étaient en classe NYHA IV respectivement dans les essais STEP-HFpEF et STEP-HFpEF-DM. L'âge moyen était de 68 ans dans les deux essais, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) médiane était de 57,0 % et 56,0 % et l'IMC moyen était de 38,5 kg/m² et 37,9 kg/m². L'essai STEP-HFpEF a inclus 56,1 % de femmes contre 44,3 % dans l'essai STEP-HFpEF-DM. Une proportion élevée de patients prenait des médicaments à visée cardiovasculaire dont ~ 81 % des diurétiques, ~ 81 % des bêta-bloquants, ~ 34 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et ~ 45 % des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Dans l'essai STEP-HFpEF-DM, les patients recevaient également un traitement standard par hypoglycémiant, parmi lesquels 32,8 % étaient traités par un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) et 20,8 % par l'insuline.

L'effet du traitement par sémaglutide 2,4 mg sur les symptômes d'insuffisance cardiaque a été évalué par le Clinical Summary Score du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS) qui inclut les domaines des symptômes (fréquence et sévérité) et des restrictions physiques. Le score est compris entre 0 et 100, les scores plus élevés traduisant un meilleur état de santé. L'effet du traitement par sémaglutide 2,4 mg sur la distance de marche sur 6 minutes (6MWD) a été évalué par le test de marche de 6 minutes (6MWT). Les valeurs à l'inclusion du score KCCQ-CSS et de la 6MWD reflètent une population hautement symptomatique.

Dans les deux essais, le traitement par sémaglutide 2,4 mg a eu un effet supérieur à la fois sur le score KCCQ-CSS et sur la 6MWD (tableau 12). Les bénéfices ont été observés à la fois sur les symptômes d'insuffisance cardiaque et sur la fonction physique.

Tableau 12 Résultats de la 6MWD, du score KCCQ-CSS et du poids corporel d'après deux essais randomisés de 52 semaines (STEP-HFpEF et STEP-HFpEF-DM)

	STEP-HFpEF		STEP-HFpEF-DM	
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (score)				
Inclusion (moyenne) ¹	57,9	55,5	58,8	56,4
Variation par rapport à l'inclusion ²	16,6	8,7	13,7	6,4
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	7,8 [4,8 ; 10,9]		7,3 [4,1 ; 10,4]	
Patients (%) ayant obtenu une variation significative ³	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (mètres)				
Inclusion (moyenne) ¹	319,6	314,6	279,7	276,7
Variation par rapport à l'inclusion ²	21,5	1,2	12,7	-1,6
Différence par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	20,3 [8,6 ; 32,1]		14,3 [3,7 ; 24,9]	
Patients (%) ayant obtenu une variation significative ⁴	47,9	34,7	43,8	30,6
Poids corporel				
Inclusion (kg) ¹	108,3	108,4	106,4	105,2
Variation (%) par rapport à l'inclusion ²	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Différence (%) par rapport au placebo ² [IC à 95 %]	-10,7 [-11,9 ; -9,4]		-6,4 [-7,6 ; -5,2]	

¹ Moyenne observée.

² Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple et, pour le score KCCQ et la 6MWD, également une imputation composite, basées sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

³ Seuil de variation intra-patient significative de 17,2 points pour l'essai STEP-HFpEF et de 16,3 points pour l'essai STEP-HFpEF-DM (dérivé à l'aide d'une méthode d'ancrage basée sur une amélioration d'une catégorie au score d'impression globale de sévérité du patient (Patient Global Impression of Status (PGI-S)). Les pourcentages sont basés sur les patients avec une observation lors de la visite.

⁴ Seuil de variation intra-patient significative de 22,1 mètres pour l'essai STEP-HFpEF et de 25,6 mètres pour l'essai STEP-HFpEF-DM (dérivé à l'aide d'une méthode d'ancrage utilisant un score de « modérément amélioré » au score d'impression globale de changement du patient (Patient Global Impression of Change (PGI-C)). Les pourcentages sont basés sur les patients avec une observation lors de la visite.

Le bénéfice du traitement par sémaglutide par rapport au placebo a été cohérent dans toutes les sous-populations définies en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC, de la race, de l'origine ethnique, de la région, de la pression artérielle systolique (PAS), de la FEVG et du traitement concomitant de l'insuffisance cardiaque.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Wegovy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la gestion du poids (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

STEP TEENS : Gestion du poids chez les patients adolescents

Dans un essai mené en double aveugle de 68 semaines, 201 adolescents pubères âgés de 12 à < 18 ans, souffrant d'obésité ou de surpoids et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir le sémaglutide ou un placebo. Tous les patients ont suivi un régime hypocalorique et ont augmenté leur activité physique pendant toute la durée de l'essai.

À la fin du traitement (semaine 68), l'amélioration de l'IMC avec le sémaglutide était supérieure et cliniquement significative par rapport au placebo (voir Tableau 13 et Figure 10). En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids ≥ 5 %, ≥ 10 % et ≥ 15 % sous sémaglutide par rapport au placebo (voir Tableau 13).

Tableau 13 STEP TEENS : Résultats à la semaine 68

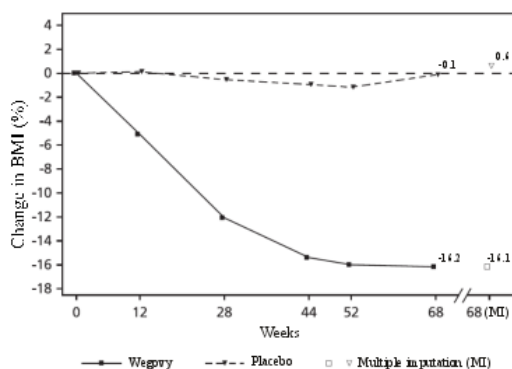
	Sémaglutide 2,4 mg	Placebo
Ensemble d'analyse complet (N)	134	67
IMC		
Inclusion (IMC)	37,7	35,7
Variation (%) par rapport à l'inclusion ^{1,2}	-16,1	0,6
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-16,7 [-20,3 ; -13,2]*	-
Inclusion (IMC SDS)	3,4	3,1
Variation par rapport à l'inclusion de l'IMC SDS ¹	-1,1	-0,1
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-1,0 [-1,3 ; -0,8]	-
Poids corporel		
Inclusion (kg)	109,9	102,6
Variation (%) par rapport à l'inclusion ¹	-14,7	2,8
Différence (%) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-17,4 [-21,1 ; -13,8]	-
Variation (kg) par rapport à l'inclusion ¹	-15,3	2,4
Différence (kg) par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-17,7 [-21,8 ; -13,7]	-
Patients (%) avec une perte de poids ≥ 5 % ³	72,5*	17,7
Patients (%) avec une perte de poids ≥ 10 % ³	61,8	8,1
Patients (%) avec une perte de poids ≥ 15 % ³	53,4	4,8
Tour de taille (cm)		
Inclusion	111,9	107,3
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-12,7	-0,6
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-12,1 [-15,6 ; -8,7]	-
Tension artérielle systolique (mmHg)		
Inclusion	120	120
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-2,7	-0,8
Différence par rapport au placebo ¹ [IC à 95 %]	-1,9 [-5,0 ; 1,1]	-

* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

¹ Valeur estimée au moyen d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur toutes les données indépendamment de l'arrêt du traitement randomisé ou de l'instauration d'un autre médicament contre l'obésité ou d'une chirurgie bariatrique.

² Pendant l'essai, le traitement randomisé a été définitivement interrompu par respectivement 10,4 % et 10,4 % des patients randomisés pour recevoir le sémaglutide 2,4 mg et le placebo. En supposant que tous les patients randomisés sont restés sous traitement et n'ont pas reçu d'autres médicaments contre l'obésité, les variations de l'IMC estimées entre la randomisation et la semaine 68 basées sur un modèle mixte pour mesures répétées comprenant toutes les observations jusqu'au premier arrêt étaient respectivement de -17,9 % et de 0,6 % pour le sémaglutide 2,4 mg et le placebo.

³ Valeur estimée à partir d'un modèle de régression binaire basé sur la même procédure d'imputation que dans l'analyse primaire.



Valeurs observées pour les patients effectuant chaque visite prévue, et estimations avec imputations multiples (IM) à partir des abandons récupérés

Figure 10 STEP TEENS : Variation moyenne de l'IMC (%) de l'inclusion à la semaine 68

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En comparaison avec le GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer par voie sous-cutanée une fois par semaine. Le principal mécanisme d'action prolongée est la liaison à l'albumine, qui entraîne une baisse de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. De plus, le sémaglutide est stabilisé de manière à éviter la dégradation par l'enzyme DPP-4.

Absorption

La concentration moyenne de sémaglutide à l'état d'équilibre après une administration sous-cutanée des doses d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg et 7,2 mg était environ 75 nmol/l et 236 nmol/l, respectivement, chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) d'après des données issues d'études de phase 3, dans lesquelles 90 % des patients avaient des concentrations moyennes comprises entre 51 nmol/l et 110 nmol/l et entre 164 nmol/l et 332 nmol/l, respectivement. L'exposition au sémaglutide à l'état d'équilibre a augmenté proportionnellement à la dose entre 0,25 mg et 7,2 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre était stable au fil du temps, et a été évaluée jusqu'à la semaine 72. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La biodisponibilité absolue du sémaglutide était de 89 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen du sémaglutide après administration sous-cutanée chez des patients en surpoids ou souffrant d'obésité était d'environ 12,4 l. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %).

Métabolisme/biotransformation

Avant l'excrétion, le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale d'acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) interviendrait dans le métabolisme du sémaglutide.

Élimination

Les principales voies d'excrétion des substances apparentées au sémaglutide sont l'urine et les fèces. Environ 3 % de la dose absorbée est excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine. La clairance du sémaglutide chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) était environ 0,05 l/heure. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide restera présent dans la circulation pendant approximativement 7 semaines après la dernière dose de 2,4 mg.

Populations particulières

Sujets âgés

L'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide, selon les données des études de phase 3 portant sur des patients âgés de 18 à 86 ans.

Genre et origine ethnique

Le genre et l'origine ethnique (Blanc, Noir, Afro-Américain, Asiatique ; Hispanique ou Latino, non-Hispanique ou non-Latino) n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide, selon les données des études de phase 3a.

Poids corporel

Le poids corporel influence l'exposition au sémaglutide. Un poids corporel plus élevé diminue l'exposition ; une différence de 20 % de poids corporel entre les patients entraîne une différence d'environ 18 % de l'exposition. La dose hebdomadaire de 2,4 mg et 7,2 mg de sémaglutide assure des expositions systémiques adéquates à un poids corporel dans l'intervalle compris entre 54,4 et 251,2 kg, évalué pour la réponse à l'exposition dans les essais cliniques.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative. Cela a été observé avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère ou patients dialysés) en comparaison avec des patients à la fonction rénale normale. Cela a également été observé chez les patients en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) ou souffrant d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée d'après les données des essais de phase 3a.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a aucun impact sur l'exposition au sémaglutide. La pharmacocinétique du sémaglutide a été évaluée chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance hépatique (légère, modérée, sévère) en comparaison avec des patients présentant une fonction hépatique normale dans le cadre d'une étude utilisant une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide.

Prédiabète et diabète

Le prédiabète et le diabète n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au sémaglutide, d'après les données des essais de phase 3.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps anti-sémaglutide suite à un traitement par sémaglutide a été observé peu fréquemment (voir rubrique 4.8) et la réponse ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du sémaglutide.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide ont été évaluées dans un essai clinique chez des patients adolescents souffrant d'obésité ou de surpoids et présentant au moins une comorbidité liée au poids, âgés de 12 à < 18 ans (124 patients, poids corporel compris entre 61,6 et 211,9 kg). L'exposition au sémaglutide chez les adolescents a été similaire à celle chez les adultes souffrant d'obésité ou de surpoids. La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement significatives. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible, mais ne peut pas être complètement exclue.

Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle oestrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel.

Lors d'études du développement embryo-fœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une embryotoxicité à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement significatifs. Le sémaglutide a entraîné une nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires. Chez les fœtus, des malformations viscérales et squelettiques majeures ont été observées, notamment des effets sur les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux. Des évaluations mécanistiques ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu.

Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin et le singe cynomolgus, une augmentation des fausses couches et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement significatives. Ces résultats coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel allant jusqu'à 16 %. Il n'est pas établi si ces effets sont liés à la réduction de consommation d'aliments par la mère en tant qu'effet direct du GLP-1.

La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le singe cynomolgus. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise-bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement.

Chez les jeunes rats mâles et femelles, le sémaglutide a retardé la maturation sexuelle. Ces retards n'ont eu aucun impact sur la fertilité ou la capacité de reproduction des deux sexes, ni sur la capacité des femelles à maintenir une grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stylo prérempli_dose unique
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

Stylo prérempli_FlexTouch
Phosphate disodique dihydraté
Propylène glycol
Phénol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Stylo prérempli_dose unique

2 ans

Wegovy peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 28 jours, à une température ne dépassant pas 30 °C. Jeter le stylo s'il est resté en dehors du réfrigérateur pendant plus de 28 jours.

Stylo prérempli_FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli.
Wegovy 0,5 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli.
Wegovy 1 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli.
Wegovy 1,7 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli.
Wegovy 2,4 mg FlexTouch solution injectable en stylo prérempli.

Wegovy peut être délivré au patient pendant une durée maximale de 48 heures, à une température ne dépassant pas 30 °C.

Avant utilisation : 3 ans.

Après la première utilisation : 6 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.
Ne pas congeler.

Stylo prérempli_dose unique

Conserver le stylo dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Stylo prérempli_FlexTouch

Laisser le capuchon du stylo en place lorsque le stylo n'est pas utilisé afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo prérempli, dose unique

Seringue en verre (verre de type I) de 1 ml avec aiguille en acier inoxydable fixée, protège-aiguille rigide (type II/polyisoprène) et piston en caoutchouc (type I/chlorobutyle).

Stylo prérempli, FlexTouch (0,25 ; 0,5 mg) en stylo prérempli de 1,5 ml

Cartouche en verre de 1,5 ml (verre de type I) fermée à une extrémité par un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et à l'autre extrémité, par un bouchon en aluminium avec feuille de caoutchouc laminée (bromobutyle/polyisoprène) insérée. La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile-butadiène-styrène.

Stylo prérempli, FlexTouch (0,5 ; 1 ; 1,7 et 2,4 mg) en stylo prérempli de 3 ml

Cartouche en verre de 3 ml (verre de type I) fermée à une extrémité par un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et à l'autre extrémité, par un bouchon en aluminium avec feuille de caoutchouc laminée (bromobutyle/polyisoprène) insérée. La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile-butadiène-styrène.

Présentations

Stylo prérempli, dose unique (0,25 ; 0,5 ; 1 ; 1,7 et 2,4 mg)

Présentation : 4 stylos préremplis.

Stylo prérempli, FlexTouch (0,25 ; 0,5 ; 1 et 1,7 mg)

Présentation : 1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus jetables.

Stylo prérempli, FlexTouch (2,4 mg)

Présentations :

1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus jetables.

3 stylos préremplis et 12 aiguilles NovoFine Plus jetables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Wegovy ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.
Le stylo ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Stylo prérempli, dose unique

Le stylo est réservé à une dose unique seulement.

Stylo prérempli, FlexTouch

Ce stylo est à usage multiple. Il contient 4 doses. Après avoir injecté les 4 doses, il peut rester du produit dans le stylo malgré une administration correcte. Toute solution restante est insuffisante pour une dose et le stylo doit être jeté.

Il convient de recommander aux patients d'éliminer l'aiguille d'injection conformément à la réglementation en vigueur après chaque injection et de conserver le stylo Wegovy sans aiguille d'injection. Cela permet d'éviter une occlusion de l'aiguille, une contamination, une infection, une fuite de solution et des erreurs de posologie.

Le stylo ne doit être utilisé que pour une seule personne.

Wegovy peut être administré avec des aiguilles de 30G, 31G et 32G jetables de maximum 8 mm de long.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1608/001
EU/1/21/1608/002
EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011
EU/1/21/1608/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.