

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OZEMPIC (semaglutide), antidiabétique



Intérêt clinique important en association avec la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant, mais pas d'avantage clinique dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en monothérapie, en bithérapie avec sulfamide ou insuline basale, et en trithérapie avec metformine et insuline basale, chez les patients ayant un diabète de type 2

L'essentiel

- ▶ OZEMPIC, analogue du GLP-1, a l'AMM chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.
- ▶ Considérant les données d'efficacité sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA1c, et en l'absence de donnée démontrant une réduction du risque de morbi-mortalité, OZEMPIC est une alternative supplémentaire en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide
- ▶ En l'absence de donnée robuste et pertinente en monothérapie, en bithérapie avec sulfamide ou insuline basale, et en trithérapie avec metformine et insuline basale, OZEMPIC n'est pas recommandé dans ces stades de la stratégie thérapeutique.
- ▶ OZEMPIC a un profil de tolérance similaire aux autres analogues du GLP-1.

Stratégie thérapeutique

- Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.
- L'objectif glycémique des patients atteints de diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7% malgré le respect des règles hygiénodietétiques.
- La stratégie généralement recommandée est la suivante : monothérapie par metformine, puis, en cas d'échec bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.
- En cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :
 - si l'écart à l'objectif est < 1% d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
 - si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c : trithérapie par insuline + metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OZEMPIC est une alternative supplémentaire quand l'IMC est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants :

- en bithérapie avec la metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémians, et d'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c malgré une monothérapie par metformine,

- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en cas d'échec d'une bithérapie par metformine/sulfamide hypoglycémiant avec un écart à l'objectif d'HbA1c > 1%, ou d'une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Données cliniques

- Deux études ont démontré la supériorité du semaglutide en bithérapie avec metformine sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA1c, avec une quantité d'effet :
 - de -0,4 % par rapport au dulaglutide à 40 semaines (étude en ouvert)
 - de -1,1 % par rapport à la sitagliptine à 56 semaines (étude en double aveugle)
- Deux études en ouvert ont démontré la supériorité globale du semaglutide sur la variation d'HbA1c, pour des patients en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec metformine/sulfamide, et avec une quantité globale d'effet :
 - entre -0,4 % et -0,8 % par rapport à l'insuline glargine à 30 semaines ;
 - de -0,6 % par rapport à l'exénatide LP 2 mg à 56 semaines (étude ayant évalué la dose de 1 mg de semaglutide uniquement).
- Il n'y a pas de donnée concernant le semaglutide en monothérapie dans le cadre de l'AMM chez des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine.
- Il n'y a pas de donnée concernant le semaglutide en association à l'insulinothérapie versus un comparateur pertinent. Une étude en double aveugle a démontré la supériorité du semaglutide en association à l'insuline basale et la metformine, sur la variation d'HbA1c, par rapport au placebo (comparateur non pertinent).
- Une étude ouverte ayant inclus des patients avec diabète de type 2 et à haut risque cardiovasculaire, a démontré que le semaglutide n'induit pas un surcroît d'événements par rapport au placebo.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OZEMPIC est
 - important : en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ;
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : en monothérapie, en bithérapie en association à un sulfamide, en bithérapie en association à l'insuline basale, en trithérapie en association à la metformine et une insuline basale.
- OZEMPIC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) en association à la metformine (bithérapie) ou en association à la metformine et un sulfamide (trithérapie) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 février 2019 (CT-17176)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »