



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 MARS 2022

sémaglutide

OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, solution injectable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

► Quel progrès ?

Pas de progrès versus l'insuline asparte en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC.

L'information du patient et de ses proches est également un enjeu important en favorisant une décision partagée qui tient compte des préférences du patient. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient est majeur. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques. Le contrôle de l'HbA1c n'est pas l'unique marqueur d'une prise en charge adéquate du diabète de type 2, qui doit intégrer la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

Les recommandations de la HAS sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

La Commission souligne l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Le choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP-1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un analogue du GLP-1, de préférence le liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou le dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), à défaut l'exénatide (BYETTA)
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

Place du médicament

Lorsqu'une trithérapie en association à la metformine et une insuline basale est envisagée, OZEMPIC (sémaglutide) est une alternative thérapeutique supplémentaire. Néanmoins, OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté sur la sécurité cardiovasculaire par l'étude SUSTAIN 6 versus placebo (avec une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3) et de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré, n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire
Indication concernée	<u>Libellé de l'AMM :</u> « OZEMPIC (sémaglutide) est indiqué 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. » <u>Indication concernée par la réévaluation :</u> La demande de réévaluation concerne un périmètre restreint de l'AMM, à savoir la sous-indication suivante : • en trithérapie en association à l'insuline basale et à la metformine.
SMR	MODERE
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la non-infériorité du sémaglutide injectable, par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, l'insuline asparte, en association à la metformine et à l'insuline glargine chez des patients non contrôlés par cette bithérapie, - cette démonstration se basant uniquement sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c à 52 semaines, - de l'absence de données nouvelles concernant un éventuel bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide qui, pour rappel, n'a pas démontré de supériorité par rapport au placebo en termes de réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais uniquement une non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme avec les autres molécules, - du profil de tolérance ne mettant pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil déjà connu de ce médicament, la Commission considère que OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus l'insuline asparte en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale.
ISP	OZEMPIC (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsqu'une trithérapie en association à la metformine et une insuline basale est envisagée, OZEMPIC (sémaglutide) est une alternative thérapeutique supplémentaire. Néanmoins, OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté sur la sécurité cardiovasculaire par l'étude SUSTAIN 6 versus placebo (avec une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3) et de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré, n'est pas à privilégier au sein de sa classe.
Population cible	La population cible d'OZEMPIC (sémaglutide) dans l'indication concernée par cette réévaluation est estimée à 129 800 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation de la spécialité OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, solution injectable (sémaglutide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en trithérapie en association à l'insuline basale et à la metformine » à la demande du laboratoire.

Le principe actif d'OZEMPIC est le sémaglutide, un analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire sous-cutanée, qui a obtenu l'AMM le 9 février 2018.

Dans son avis d'inscription du 20 février 2019¹, la Commission avait octroyé à OZEMPIC (sémaglutide) un service médical rendu (SMR) :

- **Important** :

- en bithérapie en association avec la metformine
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide

- **Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- en monothérapie
- en bithérapie en association avec un sulfamide
- en bithérapie en association avec l'insuline basale
- en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale

Suite à la réévaluation de la classe des analogues du GLP-1 dans son avis du 21 juillet 2021², la Commission avait estimé que le SMR d'OZEMPIC (sémaglutide) était désormais **modéré** :

- en bithérapie en association avec la metformine
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide

et avait maintenu le SMR **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- en monothérapie
- en bithérapie en association avec un sulfamide
- en bithérapie en association avec l'insuline basale
- en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale

Seule l'indication en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale, dont le SMR est actuellement insuffisant faute de données probantes, est concernée par cette demande de réévaluation.

02 INDICATIONS

« OZEMPIC est indiqué 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 diabète³.** »

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OZEMPIC (sémaglutide) en date du 20 février 2019

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la réévaluation des analogues du GLP-1 en date du 21 juillet 2021.

³ Seule l'indication en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale est concernée par cette demande de réévaluation.

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique.

La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées.

Lorsqu'OZEMPIC est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione ou à un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione ou inhibiteur du SGLT2 peut être poursuivi à la même dose.

Lorsqu'OZEMPIC est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'OZEMPIC. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de OZEMPIC et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée.

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.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. 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 au stade terminal (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Le diabète est un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est de plus en plus souvent appliqué au diabète de type 2 (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés⁴. Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes⁵. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires touchant notamment le système oculaire, le système nerveux, la fonction rénale ; mais également macrovasculaires avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui représentent la 1^{ère} cause de décès chez les patients ayant un DT2. A côté de la maladie coronaire dont le diabète est un facteur de risque, il existe d'autres mécanismes par lesquels le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque : microangiopathie, facteurs métaboliques, fibrose, etc⁶.

Le diabète réduit l'espérance de vie, l'âge médian au décès en France était de 75 ans chez les hommes en 2007 et 85 ans chez les femmes (étude ENTRED)⁷.

Les données du registre suédois publiées en 2015⁸ montrent un excès de mortalité plus marqué pour les tranches d'âge les plus jeunes, et associé à un moins bon contrôle des glycémies, aux complications rénales et à la dysfonction rénale. L'excès de mortalité était essentiellement dû aux complications cardiovasculaires.

La prévention des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires et la diminution de la mortalité sont des objectifs de la prise en charge. La réduction de l'HbA1c pourrait avoir un rôle pour contrôler les microangiopathies/complications spécifiques du diabète, tel que suggéré au travers des données de suivi de l'étude ACCORD, cependant sans aucune démonstration formelle de causalité.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 et leur bonne information est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient et d'une approche globale est majeure dans la prise en charge la maladie.

D'après les recommandations de la HAS⁹, en cours d'actualisation, la **cible glycémique** des patients ayant un DT2 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.

Pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, un objectif $\leq 6,5$ % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels la cible glycémique est moins exigeante notamment en cas d'antécédent de complication macrovasculaire, d'insuffisance rénale chronique, de comorbidité grave avérée, d'espérance de vie limitée (< 5 ans), de longue durée d'évolution du

⁴ Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. D. Simon, Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, Paris - Inserm U-258, Villejuif, E. Eschwege, Inserm U-258, Villejuif. BEH n° 20-21/2002.

⁵ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

⁶ A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.

⁷ Laurence Mandereau-Bruno et al. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. BEH 37-38, 8 novembre 2016.

⁸ Mauro Tancredi, M. Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.

⁹ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

diabète (> 10 ans) et ceux pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif $\leq 7\%$ est recommandé,
- évoluée¹⁰, un objectif $\leq 8\%$ est recommandé.

Les définitions de ces objectifs glycémiques reposent sur un consensus d'experts et ne sont pas assortis d'un quelconque niveau de preuve directe.

L'un des axes essentiels, socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, **est non médicamenteux** et touche aux **modifications du mode de vie, incluant une prise en charge alimentaire (régime) et l'activité physique ; une éducation thérapeutique est essentielle** en vue d'atteindre les objectifs.

En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique avec les mesures non médicamenteuses, un traitement médicamenteux est instauré.

- **Données disponibles pour les traitements médicamenteux du diabète**

S'agissant du traitement médicamenteux, aucun essai randomisé prospectif n'a permis de montrer une réduction de la mortalité, ni même de la maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 avec les classes médicamenteuses les plus anciennes telles qu'insuline, sulfonurée, metformine, inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales (IAG), thiazolidinediones (TZD). Les données épidémiologiques montrent généralement une association positive entre HbA1c et risque cardiovasculaire et mortalité, c'est pourquoi ce marqueur intermédiaire est utilisé dans les études cliniques. Il s'agit toutefois d'une association épidémiologique, observée entre individus, qui n'implique pas une relation entre la réduction de l'HbA1c et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire ou de mortalité.

Même si l'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, entre autres par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct, à ce jour, les études de démonstration du contrôle glycémique par la réduction de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, sans qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de ce critère et l'amélioration de la morbi-mortalité constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM.

La réévaluation des gliflozines indiquées dans le diabète de type 2 avait mis en évidence l'intérêt particulier de ces molécules chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire ; les études sur des critères cardiovasculaires ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du critère 3P-MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine¹¹.

Dans les études cardiovasculaires avec les gliptines, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo¹². Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.

¹⁰ Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

¹¹ Avis en date du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

¹² Avis de réévaluation en date du 21 juillet 2021 relatifs à alogliptine VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, alogliptine/metformine VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg, linagliptine TRAJENTA 5 mg, linagliptine/metformine JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg, saxagliptine ONGLYZA 5 mg, saxagliptine/metformine KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg, sitagliptine JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, XELEVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, sitagliptine/metformine JANUMET 50 mg/1000 mg, VELMETIA 50 mg/1000 mg, vildagliptine GALVUS 50 mg, vildagliptine/metformine EUCREAS 50 mg/1000 mg.

- **Stratégie thérapeutique**

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas d'intolérance ou de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures.

Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une **gliflozine** peut être choisie en 1^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant¹¹. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le **choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne** de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogue du GLP-1, insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

Les analogues du GLP-1 injectables ont une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 uniquement en association, dans des situations particulières.

Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules¹³.

Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection.

Dans ce contexte, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), sont des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux et recommandées si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC $\geq$ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants,
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes,
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine,

¹³ Avis de réévaluation en date du 21 juillet 2021 relatifs à dulaglutide TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, exénatide BYETTA 5 µg, 10 µg, BYDUREON 2 mg, liraglutide VICTOZA 6 mg/mL, liraglutide/insuline dégludec XULTOPHY 100 unités/mL, lixisénatide LYXUMIA, 10 µg, 20 µg, lixisénatide/insuline glargine SULIQUA 100 unités/mL+ 33 microgrammes, 100 unités/mL+50 microgrammes, sémaglutide OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg.

- en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes.

Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

BYETTA (exénatide) et BYDUREON (exénatide) sont donc des analogues du GLP-1 de seconde intention, en raison de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré. OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté par l'étude cardiovasculaire (avec une marge de non-infériorité de 1,8), n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

En l'absence de données cliniques pertinentes en monothérapie et en association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 dans ces lignes thérapeutiques.

L'analogue du GLP-1 par voie orale RYBELSUS (sémaglutide), LYXUMIA (lixisénatide) et SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'ont actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2².

Dans le cadre d'un avis spécialisé, XULTOPHY qui permet l'administration d'insuline dégludec et de liraglutide en une injection quotidienne, a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, en association à la metformine, pour les patients non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine. La Commission estime qu'une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre préalablement à la prescription de XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) peut être pertinente.

- **Besoin médical**

Le besoin médical dans le diabète de type 2, est actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. De plus, la canagliflozine a démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, il existe un besoin de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication faisant l'objet de la demande de réévaluation. Les CCP d'OZEMPIC (sémaglutide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en trithérapie en association avec une insuline basale et la metformine chez les patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par cette bithérapie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.

05.1 Médicaments

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de diabète de type 2 n'est instaurée qu'après échec des modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs qui sont le socle de prise en charge de cette maladie. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux.

5.1.1 En trithérapie en association avec une insuline basale et à la metformine

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un analogue du GLP-1, de préférence le liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou le dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), à défaut l'exénatide (BYETTA)
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TRULICITY (Dulaglutide) <i>Lilly</i>	oui	21/07/2021	Insuffisant en monothérapie et en bithérapie + insuline Important en bithérapie + metformine, en trithérapie + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant	IV	Oui
BYETTA (exénatide) <i>Astra Zeneca</i>	oui	21/07/2021	Important en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en bithérapie : + insuline	V V V -	Oui
VICTOZA (Liraglutide) <i>Novo nordisk</i>	oui	21/07/2021	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline	IV IV IV -	Oui
ACTRAPID (Insuline NPH) <i>Novo Nordisk</i>	Non	03/02/2016	Important	-	Oui
Insuline NPH (INSUMAN RAPID) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	19/03/2014	Important	-	Oui
UMULINE RAPIDE (Insuline NPH) <i>Lilly</i>	Non	20/02/2013	Important	-	Oui
FIASP (Insuline asparte) <i>Novonordisk</i>	non	19/07/2017	Important	V par rapport à Novorapid	Oui
Insuline lispro (HUMALOG) <i>Lilly</i>	Non	19/07/2017	Important	-	Oui
Insuline glulisine (APIDRA) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	03/02/2016	Important	-	Oui

1

Insuline aspartate (NOVORAPID) <i>NovoNordisk</i>	non	17/06/2015	Important	-	Oui
--	-----	------------	------------------	---	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La Commission rappelle que la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2 est initialement non médicamenteuse et vise aux modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs. Ces modifications devront être maintenues lors de la mise sous traitement médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OZEMPIC (sémaglutide) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation, à savoir en trithérapie en association avec une insuline basale et la metformine, sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité OZEMPIC (sémaglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *OZEMPIC is a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.* »

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/ Non/ En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Oui	Conditions de remboursement du NICE pour les GLP-1 : - Après échec de la trithérapie, 3 ADOs - Variation d'HbA1c d'1% et 3 % de perte de poids à 6 mois - IMC ≥ 35 kg/m ² Le Scottish Medicines Consortium a recommandé OZEMPIC (sémaglutide) en complément d'autres antidiabétiques oraux, ou en complément de l'insuline basale, comme une alternative thérapeutique parmi les agonistes du GLP-1.
Italie	Oui	-
Pays-Bas	Oui	- Après l'échec de 2 ADO (Met & SU) à la dose maximale tolérée + IMC ≥ 30 kg/m ² OU - Chez patients non contrôlés par insuline basale (≥ 3 mois) + metformine et IMC ≥ 30 kg/m ²
Italie	Oui	- En cas d'échec de metformine en association avec d'autres antidiabétiques après 3 mois de non-contrôle (HbA1c > 7,5) sous ADO - IMC ≥ 30 kg/m ²
Italie	Oui	- IMC ≥ 30 kg/m ²
Italie	Oui	- Après thérapie orale, HbA1c < 7% ou chez les patients à haut risque CV et haut risque d'hypoglycémies

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 février 2019 Inscription (liste Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	OZEMPIC est indiqué 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.
SMR (libellé)	- Important : • en bithérapie en association avec la metformine • en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : • en monothérapie • en bithérapie en association avec un sulfamide • en bithérapie en association avec l'insuline basale • en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale
Place dans la stratégie thérapeutique	OZEMPIC est une alternative supplémentaire : ❖ en bithérapie en association avec la metformine, ❖ en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide. OZEMPIC n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie ainsi qu'en bithérapie avec un sulfamide et, au stade de l'insulinothérapie, en association avec une insuline basale avec ou sans metformine (bi- et trithérapie).
ASMR (libellé)	<u>En bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide</u> Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout du sémaglutide à la metformine par rapport à l'ajout du dulaglutide dans une étude randomisée en ouvert, - de la démonstration de la supériorité de l'ajout du sémaglutide à la metformine avec ou sans sulfamide, par rapport à l'ajout de l'exénatide LP dans une étude randomisée en ouvert, sans connaissance ni de la quantité d'effet spécifique de l'ajout du sémaglutide en situation de bithérapie avec la metformine, ni de celle de l'ajout du sémaglutide en situation de trithérapie avec metformine/sulfamide, - ces démonstrations se basant uniquement sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA_{1c}, - des résultats de l'étude de tolérance SUSTAIN6 qui a démontré que le sémaglutide n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, avec une marge de non-infériorité de 1,8, soit une tolérance d'une majoration de 80% du risque d'événements cardiovasculaires, - de l'absence de données démontrant une réduction du risque de morbi-mortalité avec le sémaglutide, dans un contexte où l'étude SUSTAIN6 n'a pas été conçue avec une démarche hypothécodéductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le sémaglutide par rapport aux alternatives, la Commission considère qu'OZEMPIC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec la metformine (bithérapie) ou en association avec la metformine et un sulfamide (trithérapie) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. <u>En monothérapie, en bithérapie en association avec un sulfamide ou une insuline basale et en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale</u> Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	21 juillet 2021 Réévaluation des agonistes du GLP-1
Indication	OZEMPIC est indiqué 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.
SMR (libellé)	- Modéré : • en bithérapie en association avec la metformine • en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : • en monothérapie • en bithérapie en association avec un sulfamide • en bithérapie en association avec l'insuline basale • en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et

	VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté par l'étude cardiovasculaire (avec une marge de non-infériorité de 1,8), n'est pas à privilégier au sein de sa classe. En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
ASMR (libellé)	<u>En bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide</u> Compte tenu : - des données précédemment évaluées par la Commission, avec notamment, - o les données initiales ayant démontré l'efficacité du sémaglutide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, - o l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, dans l'étude SUSTAIN 6 sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais de la seule démonstration de la non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme avec les autres molécules, - des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques, - de l'absence de nouveau signal de tolérance avec le sémaglutide, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, La Commission estime qu'OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. <u>En monothérapie, en bithérapie en association avec un sulfamide ou une insuline basale et en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale</u> Sans objet.
Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques, - mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de

prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.

La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémifiants.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité OZEMPIC (sémaglutide) dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé avait reposé sur 6 études d'efficacité (SUSTAIN 1 à 5 et SUSTAIN 7) dont l'objectif principal était de démontrer un effet sur la variation d'HbA1c. De plus, l'étude SUSTAIN 6 avait inclus une population particulière de patients dits à « haut risque cardiovasculaire » et avait pour objectif principal de démontrer l'absence de surrisque de l'ajout du sémaglutide par rapport à l'ajout d'un placebo, en association à d'autres antidiabétiques oraux avec ou sans insuline.

Dans le cadre de la réévaluation des analogues du GLP-1, le laboratoire avait fourni les résultats d'une nouvelle étude de variation d'HbA1c, l'étude SUSTAIN 8.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 20 février 2019 et dans l'avis de réévaluation du 21 juillet 2021 sont rappelés en annexe.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont issues d'une étude (SUSTAIN 11) de phase III, de non-infériorité du sémaglutide versus insuline asparte, en ouvert, dont le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c évaluée à 52 semaines, chez des patients adultes atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une bithérapie antidiabétique associant la metformine avec une insuline basale. Le laboratoire a également actualisé les données de tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des précédentes évaluations sur le critère de variation d'HbA1c

Dans son avis d'inscription du 20 février 2019, la Commission a évalué 6 études cliniques de phase III réalisées chez des patients adultes avec un diabète de type 2 sans contrôle glycémique adéquat (taux d'HbA1c $\geq 7,0$ %). Les études sur le sémaglutide précédemment analysées par la Commission seront rappelées en annexe.

8.1.2 Etude versus insuline asparte en trithérapie en association avec de la metformine et une insuline basale (SUSTAIN 11)

Référence	SUSTAIN 11
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03689374
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du sémaglutide injectable administré 1 fois par semaine par rapport à l'insuline asparte administrée 3 fois par jour en association à la metformine et à l'insuline glargine (U100) en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients diabétiques de type 2 (DT2).
Type de l'étude	Etude de phase 3, multicentrique, multinationale, randomisée, en ouvert, contrôlée, en groupes parallèles
Date et durée de l'étude	Date d'initiation de l'étude : 1 ^{er} octobre 2019 Date de fin de l'étude : 22 février 2021

	Date de cut-off des données : 11 mars 2021 L'étude a été conduite dans 210 centres, dont aucun en France.
Principaux critères d'inclusion	- Age ≥ 18 ans - Sujets diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 180 jours et traités par de l'insuline basale depuis plus de 90 jours - Metformine $\geq 1\,500\text{mg}$ (ou dose maximale tolérée) - Taux d'HbA1c $> 7,5$ et $\leq 10\%$
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédents de pancréatite (aiguë ou chronique) - Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angine instable ou accident ischémique transitoire depuis moins de 180 jours - Patients en classe IV de la New York Heart Association - Revascularisation coronaire, carotidienne ou artérielle périphérique prévue et connue - Traitement par tout médicament pour l'indication du diabète ou de l'obésité, autre que celui mentionné dans les critères d'inclusion, dans les 90 jours précédant le jour de la sélection. Toutefois, un traitement par bolus d'insuline à court terme pendant un maximum de 14 jours avant le jour du dépistage était autorisé - Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation - DFGe $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$ - Présence ou antécédents de néoplasmes malins au cours des 5 dernières années
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	- Violation des critères d'inclusion et/ou d'exclusion - Grossesse ou désir de grossesse - Participation simultanée à d'autres essais cliniques - Autres critères de non-inclusion apparaissant au cours de l'essai
Schéma de l'étude	Entre les semaines -12 et 0 (période de run-in), tous les patients devaient passer de l'insuline basale qu'ils recevaient avant l'essai à de l'insuline glargine en plus de la metformine et tout traitement supplémentaire par ADO devait être interrompu. Les patients n'ayant pas atteint un contrôle glycémique adéquat (HbA1c $> 7,5$ et $\leq 10\%$) après 12 semaines au cours de la période run-in étaient sélectionnés pour recevoir soit le sémaglutide, soit l'insuline aspartate.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : Groupe sémaglutide : - Sémaglutide (1 injection par semaine) à la dose de 0,25 mg pendant 4 semaines, puis de 0,5 mg pendant au moins 4 semaines avant de pouvoir être augmentée à 1 mg au choix de l'investigateur + metformine + insuline glargine 100U Groupe insuline aspartate : - Insuline aspartate (3 injections par jour) à 4 U + metformine + insuline glargine 100U. Des ajustements de doses pouvaient être envisagés 2 fois par semaine en fonction de la glycémie préprandiale et de la glycémie au coucher. Des ajustements de doses pouvaient être envisagés à la discrétion de l'investigateur. Des réductions de doses étaient autorisées au cours de l'essai.

Critère de jugement principal	Variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à l'inclusion
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement hiérarchisés faisant l'objet d'un ajustement du risque alpha 1. Délai jusqu'au premier évènement d'hypoglycémie sévère selon la définition de l'ADA (nécessité de l'intervention d'un tiers) et confirmé par le comité d'adjudication, à 52 semaines 2. Délai jusqu'au premier évènement d'hypoglycémie sévère selon la définition de l'ADA (nécessité de l'intervention d'un tiers) nécessitant une hospitalisation, une intervention médicale ou présentant un risque vital, confirmé par le comité d'adjudication, à 52 semaines 3. Variation du poids à 52 semaines Critères de jugement secondaires exploratoires - Nombre d'évènements d'hypoglycémie sévère selon la définition de l'ADA confirmés par le comité d'adjudication à 52 semaines, - Nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère selon la définition de l'ADA confirmés par le comité d'adjudication nécessitant une hospitalisation, une intervention médicale ou présentant un risque vital, à 52 semaines - Dose d'insuline - o Dose quotidienne d'insuline basale à la semaine 52 (U) - o Dose quotidienne totale d'insuline à la semaine 52 (U) - Variation à 52 semaines de : - Contrôle glycémique : - o Glycémie plasmatique à jeun - o Profil de glucose plasmatique auto-mesuré en 7 points - Poids : - o IMC (kg/m²) - o Tour de taille (cm) - o Poids (%) - Paramètres cardiovasculaires : - o Lipides sanguins à jeun (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides (mmol/L) - o Pression artérielle systolique et diastolique (mmHg) - Qualité de vie : - o Questionnaire SF-36 v2TM - o Questionnaire <i>Diabetes Quality Of Life Clinical Trial Questionnaire</i> (DQLCTQ-R)
Taille de l'échantillon	Un échantillon de 1 736 patients était nécessaire afin d'obtenir une puissance >99,9 % pour confirmer la non-infériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate sur la variation d'HbA1c à 52 semaines. Cette étude était basée sur une randomisation 1 :1, avec un risque alpha de 0,05, un test-t, une marge de non-infériorité à 0,3 %-points et un écart-type à 1,1 %-point.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population d'analyse :</u> - Full Analysis Set (FAS) : comprenait tous les patients randomisés. La population FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité. - Safety Analysis Set (SAS) : comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. La population SAS a été utilisé dans l'évaluation des critères de tolérance. - Per Protocol Analysis Set (PP) : comprenait tous les patients de la population FAS qui avaient satisfait à l'ensemble des critères suivants : - o répondre à tous les critères d'inclusion et exclusion, - o répondre à tous les critères de randomisation - o avoir une valeur d'HbA1c valide à la visite 8 et/ou à la dernière visite de pré-inclusion (visite 7) - o être dans l'essai et sous traitement à la visite 21 (22^{ème} semaine) et avoir au moins 1 valeur l'HbA1c à la visite 21 et au-delà. Des périodes « dans l'étude » (<i>in trial observation period</i>) et « sous traitement » (<i>on-treatment observation period</i>) ont été définies. Analyse des critères de jugement

Afin de préserver l'erreur de type I globale, les conclusions de non-infériorité et de supériorité du sémaglutide par rapport à l'insuline aspartate devaient être évaluées de manière hiérarchique selon la séquence ci-dessous, en commençant par la première hypothèse. Dans cette séquence de test, il était nécessaire de remplir les critères de test, qui consistait à rejeter l'hypothèse nulle correspondante afin de passer à l'étape suivante. Si l'hypothèse nulle correspondante n'était pas rejetée, le test devait s'arrêter et aucune autre conclusion ne pouvait être tirée.

La différence de traitement était définie comme : μ = (sémaglutide – insuline aspartate)

1. Non-infériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate sur l'HbA1c
 - $H_0 : \mu \geq 0,3\text{-point}$ vs. $H_a : \mu < 0,3\text{-point}$
2. Supériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate sur les épisodes d'hypoglycémies sévères (ADA) confirmées par un EAC
 - $H_0 : HR \geq 0,1$ vs. $H_a : \mu < 1$
3. Supériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate sur les épisodes d'hypoglycémies sévères (ADA) confirmées par un EAC nécessitant une hospitalisation, documentée par une aide médicale ou menaçant la vie
 - $H_0 : HR \geq 0,1$ vs. $H_a : \mu < 1$
4. Supériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate sur le poids
 - $H_0 : HR \geq 0,0 \text{ kg}$ vs. $H_a : \mu < 0,0 \text{ kg}$
5. Supériorité du sémaglutide vs. Insuline aspartate sur l'HbA1c
 - $H_0 : \mu \geq 0,0\text{-point}$ vs. $H_a : \mu < 0,0\text{-point}$

Critères de jugement	Population d'analyse	Période d'observation	Modèle statistique	Analyse de sensibilité
Primaire : Variation d'HbA1c	FAS	Sous traitement	ANCOVA	Per protocol Retrieved dropout Tipping point
Secondaires confirmatoires : Délai jusqu'au premier épisode d'hypoglycémie sévère (jours)	FAS	Sous traitement	Modèle des risques proportionnels de Cox	Période d'observation « dans l'étude »
Délai jusqu'au premier événement d'hypoglycémie sévère nécessitant une hospitalisation, documentée par une aide médicale, ou menaçant la vie (jours)	FAS	Sous traitement	Modèle des risques proportionnels de Cox	Période d'observation « dans l'étude »
Variation du poids (kg)	FAS	Sous traitement	ANCOVA	Retrieved dropout Tipping point

Résultats :

Effectifs

Au total, 1748 patients ont été randomisés dans l'étude avec 874 patients dans chaque groupe, sémaglutide injectable et insuline aspartate. Une grande majorité des patients (96,2 %) ont terminé l'étude, dont 90,7 % des patients sans traitement de recours. Les arrêts prématurés de traitement étaient majoritairement dus à la survenue d'événements indésirables, chez 3,7 % des patients du groupe sémaglutide et 0,8 % des patients du groupe insuline aspartate.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude SUSTAIN 11 étaient similaires dans les deux groupes à l'étude, avec 51,1 % de patients inclus de sexe masculin, un âge médian de 61,2 ans [min 19,8 ; max 90,1] et un diabète diagnostiqué depuis 13,4 ans en moyenne. Le poids moyen des patients à l'inclusion était de 87,9 kg et leur HbA1c de 8,6 % (ET 0,7).

Après 8 semaines de traitement, la moitié des patients du groupe sémaglutide recevaient la dose maximale de 1 mg.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SUSTAIN 11

	Groupe sémaglutide N=874 (%)	Groupe insuline aspartate N=874 (%)	Total N=1748 (%)
Hommes (%)	445 (50,9)	449 (51,4)	894 (51,1)
Age moyen (ET)	60,8 (9,4)	61,5 (9,5)	61,2 (9,4)
Age médian (min, max)	61,4 (19,8 ; 84,2)	62,5 (19,8 ; 90,1)	62,0 (19,8 ; 90,1)
Durée du diabète (années)			
Moyenne (ET)	13,4 (6,8)	13,4 (6,5)	13,4 (6,7)
Poids (kg)			
Moyen (ET)	87,6 (18,1)	88,1 (18,4)	87,9 (18,2)
Médian (min, max)	86,2 (40,2 ; 165,0)	86,1 (45,1 ; 164,8)	86,1 (40,2 ; 165,0)
HbA1c (%)			
Moyenne (ET)	8,6 (0,7)	8,5 (0,7)	8,6 (0,7)
Médian (min, max)	8,6 (5,9 ; 11,9)	8,4 (6,5 ; 10,7)	8,5 (5,9 ; 11,9)
Fonction rénale (mL/min/1,73m²)			
Normale (≥90)	533 (61,0)	549 (62,8)	1 082 (61,9)
Légère (60 - <90)	282 (32,3)	272 (31,1)	554 (31,7)
Modérée (30 - <60)	55 (6,3)	52 (5,9)	107 (6,1)
Sévère (15 - <30)	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
<15	1 (0,1)	0	1 (0,1)

► **Critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines (population FAS)**

Après 52 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de 1,5 % dans le groupe sémaglutide versus 1,2 % dans le groupe insuline aspartate. La différence estimée du traitement sémaglutide s.c. 1,0 mg vs. insuline aspartate était de -0,29 avec un IC 95% : [-0,38; -0,20], (p<0,0001), démontrant la non infériorité du sémaglutide versus l'insuline aspartate.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)**

Délai jusqu'au premier évènement d'hypoglycémie sévère¹⁴

Au total, 11 épisodes d'hypoglycémie sévère confirmés par un comité d'adjudication ont été rapportés chez 10 patients dont : 4 épisodes dans le groupe sémaglutide et 7 épisodes dans le groupe insuline aspartate, soit un taux-évènement de 0,4 épisodes pour 100 PYE pour sémaglutide vs. 0,8 épisodes pour 100 PYE pour l'insuline aspartate.

Après 52 semaines de traitement, le sémaglutide était associé à une réduction du risque d'effectuer des épisodes d'hypoglycémie sévère par rapport à l'insuline aspartate avec un HR= 0,6 [IC 95% : 0,18 ; 2,30], NS. La supériorité du sémaglutide vs. insuline aspartate n'a pas été démontrée sur ce premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, interrompant l'analyse statistique pour les autres critères de jugement secondaires, qui deviennent de fait exploratoires.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SUSTAIN 11 réalisée en ouvert dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : SF-36 V2 et DQLCTQ-R (Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire).

Compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse des critères de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

¹⁴ selon la définition de l'ADA (nécessité de l'intervention d'un tiers) et confirmé par le comité d'adjudication
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude versus insuline asparte (SUSTAIN 11)

Au total, 1738 patients ont été inclus dont 874 patients dans le groupe sémaglutide, et 864 patients dans le groupe insuline asparte, avec une durée d'exposition d'environ 938 jours dans le groupe sémaglutide et de 917 jours dans le groupe insuline asparte.

Dans le groupe sémaglutide versus le groupe insuline asparte :

- le pourcentage d'événements indésirables a été de 58,5 % (n=511) versus 52,1 % (n=450),
- 18,6 % (n=163) versus 2,5 % (n=22) ont été considérés comme probablement lié au traitement,
- 16,6 % (n=145) versus 2,7 % (n=23) ont été considérés comme possiblement lié au traitement,
- les arrêts prématurés d'étude ont été de 3,7 % (n=32) versus 0,7 % (n=6).

► Événements indésirables graves

Au total, 7,4 % (n=65) des patients du groupe sémaglutide versus 9,7 % (n=84) des patients du groupe insuline asparte ont rapporté des événements indésirables graves. Il a été notamment rapporté 1,4 % de décès (soit 12 patients) dans le groupe sémaglutide versus 0,1 % (soit un patient) dans le groupe insuline asparte.

Les principaux événements indésirables graves ont été les troubles cardiaques, chez 1,7 % et 2,1 % des patients des groupe sémaglutide et insuline asparte respectivement, des infections chez 1,9 % et 1 % des patients, et des néoplasmes chez 1,3 % et 1 % des patients.

► Principaux événements indésirables

Les principaux événements indésirables ont été, dans les groupes sémaglutide et insuline asparte respectivement :

- des troubles gastrointestinaux, chez 31,5 % versus 8,8 % des patients, avec des nausées chez 14,8 % versus 0,8 % des patients, des diarrhées chez 7,4 % versus 2,7 % des patients, des vomissements chez 5,7 % versus 0,6 % des patients, et des nasopharyngites chez 6,5 % versus 5,9 % des patients.
- des infections chez 20,9 versus 22,3 % des patients
- des troubles du métabolisme chez 10,2 % versus 6,5 % des patients,
- des troubles musculosquelettiques chez 8,9 % versus 11,7 % des patients
- des troubles du système nerveux chez 6,5 % versus 8,9 % des patients
- des troubles oculaires chez 5,9 % versus 7,4 % des patients
- des troubles généraux chez 5,9 % versus 6 % des patients,

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Au total, 6,2 % des patients (n=54) du groupe sémaglutide versus 8,3 % (n=72) des patients du groupe insuline asparte ont rapporté des EI cardiovasculaires, 2,6 % des patients du groupe sémaglutide versus 2,7 % des patients du groupe insuline asparte ont rapporté des néoplasmes (de tous types), 3 pancréatites ont été rapportées chez deux patients du groupe insuline asparte. Ces 3 événements ont été jugés comme graves, de sévérité modérée, et non liés au traitement (tous résolus) ; 3,2 % des patients du groupe sémaglutide versus 3,4 % des patients du groupe insuline asparte ont présenté des rétinopathies diabétiques. Concernant l'insuffisance rénale aiguë, 3 événements d'insuffisance rénale ont été rapportés chez 3 patients de chaque groupe.

Certains EI ont été considérés comme possiblement reliés aux traitements, avec notamment, 0,9 % de patients ayant présenté une hypoglycémie dans les groupes sémaglutide et insuline asparte, et une augmentation de poids chez 0,9 % des patients du groupe insuline asparte versus une perte de poids chez 0,8 % des patients du groupe sémaglutide.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de OZEMPIC (sémaglutide) du 24 avril 2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Complication de la rétinopathie diabétique
	- Pancréatite aiguë
Risques importants potentiels	- Cancer pancréatique
	- Cancer médullaire de la thyroïde
Informations manquantes	- Grossesse et allaitement
	- Patients atteint d'insuffisance hépatique grave

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période de décembre 2020 à mai 2021.

Sur la période, un nouveau risque important d'angioedème a été approuvé pour le sémaglutide administré par voie sous-cutanée dans le DT2 sur la base d'une analyse des rapports post-commercialisation demandée par l'EMA. L'analyse effectuée par le laboratoire a conclu que la survenue d'un œdème de Quincke en tant que forme d'hypersensibilité à la suite d'un traitement par OZEMPIC (sémaglutide) ne peut être exclue malgré les incertitudes dans les données dues aux facteurs de confusion et aux informations disponibles limitées concernant les cas. En raison de l'issue potentiellement grave en cas d'angioedème et afin de s'aligner sur l'étiquetage des autres analogues de GLP-1 commercialisés, l'angioedème a été classé comme un risque important identifié et a été inclus dans le risque important connu de réactions allergiques graves. En conséquence, le risque important connu de réactions allergiques graves a été reclassé de "potentiel" à "identifié" pour OZEMPIC (sémaglutide), sans modifier la balance bénéfices-risques du produit.

L'analyse globale des données de la période de déclaration présentée dans ce PSUR n'a pas identifié de nouveaux signaux ayant un impact sur la balance bénéfices-risques du sémaglutide dans le diabète de type 2.

8.3.4 Données issues du RCP

« Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. »

08.4 Résumé & discussion

La demande de réévaluation d'OZEMPIC (sémaglutide) en association avec la metformine et l'insuline basale, à la demande du laboratoire, repose sur les données d'une étude de phase III (SUSTAIN 11), de non-infériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée versus insuline aspartate réalisée chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlé par une bithérapie antidiabétique associant la metformine avec une insuline basale.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude SUSTAIN 11 avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du sémaglutide sous-cutané en trithérapie, en association avec de la metformine et de l'insuline glargine, versus une trithérapie à base d'insuline aspartate, de metformine et d'insuline glargine, avec comme critère de jugement principal le critère biologique intermédiaire, à savoir la variation d'HbA1c à 52 semaines.

Au total, 1748 patients ont été randomisés dans l'étude avec 874 patients dans chaque groupe, sémaglutide injectable et insuline aspartate. L'HbA1C moyenne à l'inclusion était de 8,6 % (ET 0,7).

Après 52 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de 1,5 % dans le groupe sémaglutide et de 1,2 % dans le groupe insuline asparte. La différence estimée du traitement sémaglutide s.c. 1,0 mg vs. insuline asparte était de -0,29 avec un IC 95% [-0,38; -0,20] ($p < 0,0001$), démontrant la non-infériorité (critère de jugement principal).

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le délai jusqu'au premier événement d'hypoglycémie sévère ; en effet, dans l'étude SUSTAIN 11, le sémaglutide était associé à une réduction du risque d'effectuer des épisodes d'hypoglycémie sévère par rapport à l'insuline asparte avec un HR = 0,6 [IC 95% : 0,18 ; 2,30], NS. La séquence hiérarchique a donc été interrompue.

L'analyse exploratoire de la qualité de vie dans cette étude en ouvert ne permet pas de tirer de conclusion formelle sur ce critère.

► Tolérance

Dans le groupe sémaglutide versus le groupe insuline asparte, les principaux événements indésirables rapportés ont été :

- des troubles gastrointestinaux ont été rapportés chez 31,5 % versus 8,8 % des patients (avec notamment des nausées chez 14,8 % versus 0,8 % des patients, des diarrhées chez 7,4 % versus 2,7 % des patients, et des vomissements chez 5,7 % versus 0,6 % des patients.),
- des infections chez 20,9 % versus 22,3 % des patients,
- des troubles du métabolisme chez 10,2 % versus 6,5 % des patients,
- des troubles musculosquelettiques chez 8,9 % versus 11,7 % des patients,
- des troubles du système nerveux chez 6,5 % versus 8,9 % des patients,
- des troubles oculaires chez 5,9 % versus 7,4 % des patients
- des troubles généraux chez 5,9 % versus 6 % des patients.

Au total, 7,4 % (n=65) des patients du groupe sémaglutide versus 9,7 % (n=84) des patients du groupe insuline asparte ont rapporté des événements indésirables graves. Il a été notamment rapporté 1,4 % de décès (soit 12 patients) dans le groupe sémaglutide versus 0,1 % (soit un patient) dans le groupe insuline asparte.

Le profil de tolérance d'OZEMPIC (sémaglutide) en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline glargine n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance par rapport au profil connu de ce médicament.

► Discussion

Seule la non-infériorité d'OZEMPIC (sémaglutide) en association à la metformine et l'insuline glargine a été démontrée versus l'insuline asparte, en association avec la metformine et l'insuline glargine, en termes de variation d'HbA1c après 52 semaines de traitement. L'arrêt de la séquence hiérarchique dès l'analyse du premier critère de jugement secondaire hiérarchisé n'a pas permis d'analyser les autres critères de jugement secondaires. Le critère de jugement concernant l'épargne insulinaire était exploratoire dans le plan d'analyse statistique, ce qui est regrettable au vu de l'intérêt clinique pour les patients.

Ce résultat sur un critère de jugement biologique intermédiaire qu'est l'HbA1c n'est pas assorti de nouvelles données relatives à un éventuel bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide. Pour rappel, seule la non-infériorité versus placebo avait été démontrée dans l'étude SUSTAIN 6 sur le critère de jugement composite cardio-vasculaire MACE, avec de plus une marge de non-infériorité discutable (1,8 au lieu de 1,3).

Les résultats de tolérance de l'étude SUSTAIN 11 n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance avec le sémaglutide.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OZEMPIC (sémaglutide) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact d'OZEMPIC (sémaglutide) sur l'organisation des soins.

En conséquence, OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SUSTAIN FORTE	NCT03989232 Sémaglutide 2 mg <i>versus</i> sémaglutide 1 mg Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle, double aveugle, comparant 2 doses du sémaglutide chez les DT2	Terminée (2021)
STRIDE	NCT04560998 Sémaglutide <i>versus</i> placebo Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle, évaluation de l'impact du sémaglutide sur l'AOMI	En cours (2023)
Sema MoA	NCT04032197 Effet du sémaglutide <i>versus</i> placebo sur l'athérosclérose chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2	En cours (2023)
SUSTAIN néphropathie FLOW	NCT03819153 Evaluation du sémaglutide <i>versus</i> placebo sur la progression de l'insuffisance rénale et les maladies rénales chroniques chez les patients DT2 Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle	En cours (2025)
SUSTAIN rétinopathie FOCUS	NCT03811561 Sémaglutide hebdomadaire <i>versus</i> placebo. Evaluation des effets à long terme du sémaglutide sur la rétinopathie diabétique chez les patients DT2 Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle	En cours (2027)
REMODEL	Sémaglutide <i>versus</i> placebo Etude sur l'inflammation rénale et l'hémodynamique	En cours (2024)

- **Etudes en vie réelle** : étude SURE (cohorte de 217 patients en France) en cours, premiers résultats attendus pour fin 2021 (NCT04083820). L'objectif principal de cette étude était de mesurer la variation d'HbA1c à 12 semaines.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC.

L'information du patient et de ses proches est également un enjeu important en favorisant une décision partagée qui tient compte des préférences du patient. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient est majeur. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie

parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques. Le contrôle de l'HbA1c n'est pas l'unique marqueur d'une prise en charge adéquate du diabète de type 2, qui doit intégrer la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

Les recommandations de la HAS¹⁵ sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

La Commission souligne l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie

Le choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP-1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC $\geq$ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un analogue du GLP-1, de préférence le liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou le dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), à défaut l'exénatide (BYETTA)
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

Place d'OZEMPIC (sémaglutide) dans la stratégie thérapeutique :

Lorsqu'une trithérapie en association à la metformine et une insuline basale est envisagée, OZEMPIC (sémaglutide) est une alternative thérapeutique supplémentaire. Néanmoins, OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté sur la sécurité cardiovasculaire par l'étude SUSTAIN 6 versus placebo (avec une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3) et de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré, n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁵ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires. L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

► La spécialité OZEMPIC (sémaglutide) entre dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Lorsqu'une trithérapie en association à la metformine et une insuline basale est envisagée, OZEMPIC (sémaglutide) est une alternative thérapeutique supplémentaire. Néanmoins, OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté sur la sécurité cardiovasculaire par l'étude SUSTAIN 6 versus placebo (avec une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3) et de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré, n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

Intérêt de santé publique

Compte tenu

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, au regard des données d'efficacité disponibles portant uniquement sur le contrôle glycémique, des données de tolérance, en l'absence de donnée sur la réduction du risque de morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins en l'absence de données,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZEMPIC (sémaglutide) est modéré en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des

collectivités en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline, et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité du sémaglutide injectable, par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, l'insuline asparte, en association à la metformine et à l'insuline glargine chez des patients non contrôlés par cette bithérapie,
- cette démonstration se basant uniquement sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c à 52 semaines,
- de l'absence de données nouvelles concernant un éventuel bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide qui, pour rappel, n'a pas démontré de supériorité par rapport au placebo en termes de réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais uniquement une non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme avec les autres molécules,
- du profil de tolérance ne mettant pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil déjà connu de ce médicament,

la Commission considère que OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus l'insuline asparte en trithérapie en association à la metformine et à une insuline basale.

010.3 Population cible

La population cible d'OZEMPIC (sémaglutide) correspond aux patients diabétiques de type 2 qui sont éligibles à une bithérapie en association à la metformine, ou une trithérapie en association à la metformine et un sulfamide.

En 2016, 3,286 millions patients diabétiques sont traités pharmacologiquement parmi lesquels environ 3,128 millions sont des patients diabétiques de type 2. Une analyse des données d'ENTRED 2007 permet d'estimer respectivement à 5,5%, 8,1% et 18,2% le pourcentage de patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie par metformine, en monothérapie par sulfamides et en bithérapie par metformine et sulfamides ayant un taux d'HbA1c > 8% et un IMC $\geq$ 30kg/m², qui sont exclus de la population cible.

Indication		
Patients en échec d'une monothérapie correctement menée par la metformine	23 300	Evolution de la prévalence du diabète traités (INVS)
Patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide	59 900	Avis de la Commission VICTOZA (liraglutide) en date du 15/12/2018
Patients non contrôlés par un traitement par insuline basale et antidiabétique oral	129 800	ENTRED 2007

Estimation

La population cible d'OZEMPIC (sémaglutide) dans l'indication concernée par cette réévaluation est estimée à 129 800 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OZEMPIC 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 510 7 5) <u>OZEMPIC 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 510 9 9) <u>OZEMPIC 1 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 511 0 5)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 février 2018 Engagements dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques et étude PASS (Post-Authorization Safety Study) Date des rectificatifs et teneur : 23/03/2021 (mise à jour PSUR sur angioœdème)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ0 Analogue du GLP1

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

013.1 Rappel sur les études de variation d'HbA1c précédemment évaluées par la Commission

► Etude en monothérapie

Etude SUSTAIN 1 versus placebo chez des patients sans traitement antidiabétique en monothérapie. Il s'agit d'une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du sémaglutide 0,5 et 1 mg par rapport au placebo, sur le contrôle glycémique à 30 semaines, chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 non traités.

Au total, 388 patients ont été randomisés en trois groupes et traités par : placebo (n=129), sémaglutide 1 mg (n=130) et sémaglutide 0,5 mg (n=129).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines.

Après 30 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,45 % (0,1) dans le groupe sémaglutide 0,5 mg, de -1,55 (0,1) % dans le groupe sémaglutide 1 mg et de -0,02 (0,1) % dans le groupe placebo. La différence intergroupe était de -1,43 (IC 95 % [-1,71 ; -1,15] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et placebo, et de -1,53 (IC 95 % [-1,81 ; -1,25] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 1 mg et placebo.

► Etudes en bithérapie ou trithérapie avec antidiabétiques oraux

Etude SUSTAIN 7 versus dulaglutide chez des patients sous traitement stable par metformine en bithérapie. L'objectif principal de l'étude SUSTAIN7 était d'évaluer, en bithérapie avec la metformine, l'efficacité de l'ajout du sémaglutide sur le contrôle glycémique par rapport à l'ajout d'un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide. Cette étude a été réalisée en ouvert.

Au total, 1201 patients traités par metformine ont été randomisés en quatre groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=301), sémaglutide 1 mg (n=300), dulaglutide 0,75 mg (n=300) et dulaglutide 1,5 mg (n=300).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 40 semaines.

Après 40 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,51 (0,06) % dans le groupe sémaglutide 0,5 mg, et -1,78 (0,06) % dans le groupe sémaglutide 1 mg, de -1,11 (0,06) % dans le groupe dulaglutide 0,75 mg et de -1,37 (0,06) % dans le groupe dulaglutide 1 mg. La différence intergroupe a été de -0,40 (IC 95 % [-0,55 ; -0,25] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et dulaglutide 0,75 mg et de -0,41 (IC 95 % [-0,57 ; -0,25] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 1 mg et dulaglutide 1 mg.

Etude SUSTAIN 2 versus sitagliptine chez des patients sous traitement stable par metformine et/ou la pioglitazone, en bi ou trithérapie.

Au total 1231 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=410), sémaglutide 1 mg (n=410), sitagliptine 100 mg (n=411).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 56 semaines.

Après 56 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,32 (0,05) % dans le groupe sémaglutide 0,5 mg, de -1,61 (0,05) % dans le groupe sémaglutide 1 mg, de -0,55 (0,05) % dans le groupe sitagliptine. La différence intergroupe a été de -0,77 (IC 95 % [-0,92 ; -0,62] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et sitagliptine et de -1,06 (IC 95 % [-1,21 ; -0,91] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 1 mg et sitagliptine.

Etude SUSTAIN 3 versus exénatide LP chez des patients sous traitement stable par 1 ou 2 antidiabétiques parmi la metformine, les sulfamides hypoglycémisants, ou la pioglitazone, en bi ou trithérapie.

Au total, 813 patients ont été randomisés en deux groupes : sémaglutide 1 mg (n=406) et exénatide LP (n=407).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 56 semaines.

Après 56 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,54 (0,06) % dans le groupe sémaglutide 1 mg et de -0,92 (0,06) % dans le groupe exénatide. La différence intergroupe a été de -0,62 (IC 95 % [-0,80 ; -0,44] p<0,0001 entre le sémaglutide 1 mg et l'exénatide 2 mg.

Etude SUSTAIN 4 versus insuline glargine chez des patients stabilisés par metformine avec ou sans sulfamide en bi ou trithérapie.

Au total 1089 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=362), sémaglutide 1 mg (n=362), insuline glargine (n=365).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines.

Après 30 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,21 (0,05) % dans le groupe sémaglutide 0,5 mg et de -1,64 (0,05) % dans le groupe sémaglutide 1 mg, de -0,83 (0,05) % dans le groupe insuline glargine. La différence intergroupe était de -0,38 (IC 95 % [-0,52 ; -0,24] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et insuline et de -0,81 (IC 95 % [-0,96 ; -0,67] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 1 mg et insuline.

Etude SUSTAIN 5 Il s'agit d'une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du sémaglutide 0,5 et 1 mg par rapport au placebo, sur le contrôle glycémique à 30 semaines, chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 traités par insuline basale associée ou non à la metformine (bi ou trithérapie).

Au total 397 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=132), sémaglutide 1 mg (n=132), placebo (n=133).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines.

Après 30 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de -1,45 (0,09) % dans le groupe sémaglutide 0,5 mg, de -1,85 (0,09) % dans le groupe sémaglutide 1 mg et de -0,09 (0,09) % dans le groupe placebo. La différence intergroupe était de -1,35 (IC 95 % [-1,61 ; -1,10] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et placebo et de -1,75 (IC 95 % [-2,01 ; -1,5] p<0,0001) entre le groupe sémaglutide 1 mg et le placebo.

Dans son avis de réévaluation du 21 juillet 2021, la Commission a évalué l'étude **SUSTAIN 8** qui est une étude de phase III, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'une dose hebdomadaire de sémaglutide 1,0 mg SC par rapport à la canagliflozine 300 mg, en bithérapie avec la metformine. Cette étude a porté sur 788 patients atteints de diabète de type 2. La différence estimée du traitement sémaglutide SC. 1,0 mg vs. canagliflozine 300 mg était de -0,49 [IC 95% : -0,65 ; -0,33] p<0,0001. Il est à noter que le taux d'arrêt était supérieur dans le groupe sémaglutide (effets digestifs) avec 10% versus 5% dans le groupe canagliflozine.

013.2 Rappel des données de tolérance sur des critères cardiovasculaires précédemment évaluées par la Commission

L'étude SUSTAIN 6 a été évaluée par la Commission dans l'avis d'inscription du 20 février 2019 (SMR important/insuffisant, ASMR V).

Cette étude est une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer qu'un traitement par sémaglutide n'augmente pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaires, en comparaison à un placebo, en association au traitement concomitant, présent ou non, chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi les suivants : décès cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals.

La non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo a été analysée en population ITT modifiée sur le critère principal et a été démontrée avec un HR de 0,74 (IC 95 % [0,58 ; 0,95]) et une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8, sur la base de 108 patients ayant rapporté au moins un

événement cardiovasculaire dans le groupe sémaglutide (6,6 %) et de 146 dans le groupe placebo (8,9 %). L'infarctus du myocarde non fatal est survenu le premier le plus fréquemment parmi les trois événements du critère (3,9 % des patients du groupe placebo et 2,8 % des patients du groupe sémaglutide).

La supériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère de jugement principal a été évaluée par une analyse post hoc qui ne peut donc être considérée pour l'évaluation.