



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

16 DECEMBRE 2020

sémaglutide
RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg, comprimés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes 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 du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

La Commission souligne également 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.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. 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.

S'agissant des analogues du GLP-1, différentes molécules injectables ont actuellement une place limitée dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :

- Si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants

Au stade de la bithérapie, en cas d'écart à l'objectif $> 1\%$ d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine ou à un sulfamide (si metformine non tolérée ou contre-indiquée).

Au stade de la trithérapie, un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide si l'objectif glycémique n'est pas atteint :

- malgré une bithérapie par metformine + sulfamide et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,
- malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide.

En cas d'absence de contrôle du DT2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont l'ajout d'un analogue du GLP-1 ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Place du médicament :

RYBELSUS (sémaglutide) est le 1^{er} analogue du GLP-1 administré par voie orale, même si la molécule est déjà connue et disponible sous forme injectable dans la spécialité OZEMPIC.

Compte tenu :

- de la seule démonstration de la non-infériorité de sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE, avec des limites méthodologiques, en particulier le choix d'une borne de non-infériorité jugée peu exigeante (à savoir 1,8),

- de l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur ce critère de jugement cardiovasculaire dans l'étude PIONEER 6, ce qui contraste avec les résultats positifs obtenus avec d'autres molécules antidiabétiques, appartenant soit à la même classe thérapeutique, soit à une autre classe thérapeutique, et met en évidence un niveau de preuve moindre de RYBELSUS (sémaglutide) en termes d'efficacité sur des critères cardiovasculaires,

- des résultats des autres études cliniques portant uniquement sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, dans des études versus comparateur actif ou versus placebo, ces dernières étant désormais considérées comme de moindre intérêt dans une maladie ou de nombreux comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles avec des données complémentaires sur la morbi-mortalité cardiovasculaire,

- l'absence d'étude versus la forme injectable en sous-cutanée de sémaglutide (OZEMPIC) en administration hebdomadaire,

- et malgré l'intérêt potentiel d'une voie orale dans la prise en charge des patients diabétiques pour améliorer la qualité de vie et l'adhérence au traitement, la Commission relève que la dose de sémaglutide nécessaire par voie orale est extrêmement élevée par rapport à la dose nécessaire par voie sous-cutanée, avec donc une biodisponibilité très faible, et une importante variabilité inter- et intra-individuelle, ce qui implique la prise du médicament à distance des repas, qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique, ,

RYBELSUS (sémaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, au regard des alternatives.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr