

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 12 décembre 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 janvier 2019
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 20 février 2019.*

semaglutide**OZEMPIC 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli**

B/1 stylo de 1,5 ml contenant 2 mg de semaglutide (CIP : 34009 301 510 7 5)

OZEMPIC 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/1 stylo de 1,5 ml contenant 2 mg de semaglutide (CIP : 34009 301 510 9 9)

OZEMPIC 1 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/1 stylo de 3 ml contenant 4 mg de semaglutide (CIP : 34009 301 511 0 5)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	A10BX10 (antidiabétique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>- Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en bithérapie en association avec la metformine • en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide <p>- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
ASMR	<p><u>En bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout du semaglutide 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 semaglutide 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 semaglutide en situation de bithérapie avec la metformine, ni de celle de l'ajout du semaglutide en situation de trithérapie avec metformine/sulfamide, - ces démonstrations se basant uniquement sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA1c, - des résultats de l'étude de tolérance SUSTAIN6 qui a démontré que le semaglutide 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 semaglutide, dans un contexte où l'étude SUSTAIN6 n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le semaglutide par rapport aux alternatives, <p>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.</p> <p><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.</p>
ISP	OZEMPIC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OZEMPIC est une alternative supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association avec la metformine, - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide. <p>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).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée, rapporteur : Pays-Bas) : 9 février 2018 Engagements dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques et étude PASS (Post-Authorization Safety Study)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 A Métabolisme et système digestif A10 Médicaments du diabète A10B Médicaments hypoglycémiants (insulines exclues) A10BJ Analogues du GLP-1 A10BJ06 semaglutide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités OZEMPIC, antidiabétique injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication 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.

Le laboratoire ne sollicite l'inscription que dans les associations suivantes :

- en bithérapie avec metformine ou un sulfamide, ou en trithérapie avec metformine et un sulfamide, chez les patients insuffisamment contrôlés par antidiabétiques oraux et lorsque l'IMC \geq 30 kg/m² ou la prise de poids sont une situation préoccupante,
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline lorsque les patients sous insuline basale correctement titrée sont insuffisamment contrôlés et lorsque l'IMC \geq 30 kg/m², la prise de poids sous insuline ou encore le risque hypoglycémique sont une situation préoccupante.

Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence doit évaluer OZEMPIC dans chacune de ses indications.

Le principe actif d'OZEMPIC est le semaglutide, un analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire sous-cutanée. Il s'agit du 7^{ème} analogue du GLP-1 évalué par la Commission et du 3^{ème} en injection hebdomadaire.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »**

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose initiale est de 0,25 mg de semaglutide 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 semaglutide 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 thiazolidinedione¹, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione 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 auto-surveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'OZEMPIC. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par OZEMPIC en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une auto-surveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

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.

¹ Les AMM des thiazolidinediones (pioglitazone et rosiglitazone) ont été suspendues en 2010 et 2011 suite à des problèmes de tolérance (augmentation du risque de maladie cardiaque ischémique avec la rosiglitazone, et augmentation du risque de cancer de la vessie avec la pioglitazone) ; cette association ne peut donc être recommandée.

Mode d'administration

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

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

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

05 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 (DT2) est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

D'après les recommandations de la HAS de 2013², l'objectif glycémique des patients 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. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif ≤ 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 l'objectif glycémique est moins exigeant 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 diabète (> 10 ans) et 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 ≤ 7% est recommandé,
- évoluée³, un objectif ≤ 8% est recommandé.

Stratégie médicamenteuse

La stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

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

³ Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire 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).

En cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :

- si l'écart à l'objectif est < 1% d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c : trithérapie par insuline + metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable dans certaines situations particulières :

Au stade de la bithérapie, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine⁴**.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant⁴**.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant⁴** :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1%,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire)⁴,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

La spécialité XULTOPHY, association avec un ratio fixe d'une insuline basale (insuline degludec) et d'un analogue du GLP-1 (liraglutide), administré en une injection quotidienne a une place en association à la metformine, pour les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine⁵. Préalablement à la prescription de XULTOPHY, une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre peut être pertinente.

Selon les recommandations de la HAS², chez les patients avec un antécédent cardio-vasculaire connu, le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

La Commission a déjà évalué des études de morbi-mortalité réalisées en conformité aux recommandations de 2008 de la FDA⁶ et de 2012 de l'EMA⁷ qui exigent des laboratoires la

⁴ si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. XULTOPHY. 6 décembre 2017.

⁶ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

⁷ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits : "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with

fourniture de données de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire, notamment l'étude EMPA-REG OUTCOME^{8,9,10} avec l'empagliflozine, l'étude ELIXA^{11,12,13} avec le lixisenatide, l'étude EXSCEL^{14,15} avec l'exénatide. L'étude LEADER avec le liraglutide a été examinée dans un avis d'extension d'indication de XULTOPHY¹⁶ puis dans un avis de réévaluation de VICTOZA¹⁷. La Commission avait relevé que cette étude de sécurité cardio-vasculaire au long cours rassurait sur la tolérance cardio-vasculaire du liraglutide.

Jusqu'à ce jour, aucune étude clinique n'a apporté, avec un haut niveau de preuve, la démonstration d'une protection cardiovasculaire avec un antidiabétique.

Le besoin médical dans le diabète de type 2, y compris en analogue du GLP1 en administration hebdomadaire, est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'utilisation des analogues du GLP-1 étant envisageable dans des situations particulières, notamment en cas d'IMC ≥ 30 et d'écart à l'objectif d'HbA1c $> 1\%$ (voir rubrique « 05.1 Besoin médical »), les comparateurs d'OZEMPIC sont :

- en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide, et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide : les autres analogues du GLP-1 (voir tableau ci-dessous) ;
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline : les autres analogues du GLP-1 et les insulines d'action rapide.

specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug.”

⁸ Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015; 373: 2117-28.

⁹ Zinman B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME CV). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102.

¹⁰ HAS. Avis de la Transparence JARDIANCE. 19 octobre 2016.

¹¹ Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of 2LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am Heart J 2015;169:631-8.

¹² Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. Engl. J. Med 2015;373:2247-57.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYXUMIA. 6 juin 2016.

¹⁴ Rury R, Holman M, Angelyn Bethel, al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence BYDUREON. 19 septembre 2018.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 5 avril 2017.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 5 décembre 2018

Classe pharmaceutique	Nom DCI (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Analogues du GLP-1 (même classe pharmacologique qu'OZEMPIC)	BYETTA <i>exénatide</i> (AstraZeneca)	5 novembre 2014 (RI/Extension d'indication)	Important : - en bithérapie en association à la metformine ou un sulfamide - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide	IV	Oui
			Important en trithérapie en association à une insuline basale avec metformine	V	Oui
			Insuffisant en bithérapie avec l'insuline basale	-	Non
	BYDUREON <i>exénatide</i> (AstraZeneca) (injection hebdomadaire)	22 octobre 2014 (inscription)	Important : - en bithérapie en association à la metformine ou un sulfamide - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide	V	
		19 septembre 2018 (Extension d'indication)	Insuffisant : - en bithérapie en association à une insuline basale - en trithérapie en association à insuline basale et la metformine	-	Non
	VICTOZA <i>liraglutide</i> (Novo Nordisk)	15 avril 2015 (réévaluation)	Important : - en bithérapie en association à la metformine ou un sulfamide - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide	IV	Oui
		18 mars 2015 (Extension d'indication)	Important en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine Insuffisant en bithérapie en association à une insuline basale	V -	non
	TRULICITY <i>dulaglutide</i> (Eli Lilly) (injection hebdomadaire)	29 avril 2015 (inscription)	Important : - en bithérapie en association à la metformine ou un sulfamide - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide - en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine	V	Oui
			Insuffisant : - en monothérapie - en bithérapie en association à une insuline basale	-	Non
	Insulines d'action rapide et analogues	ACTRAPID <i>Insuline NPH</i> (Novo Nordisk)	3 février 2016 (RI)	Important	-
INSUMAN RAPID <i>Insuline NPH</i> (Sanofi-Aventis)		19 mars 2014 (RI)	Important	-	Oui
UMULINE RAPIDE <i>Insuline NPH</i> (Lilly)		20 février 2013 (RI)	Important	-	Oui
FIASP <i>Insuline asparte</i> (Novonordisk)		19 juillet 2017 (Inscription)	Important	V par rapport à NOVORAPID	Oui
HUMALOG <i>Insuline lispro</i> (Lilly)		19 juillet 2017 (RI)	Important	-	Oui

Classe pharmaceutique	Nom DCI (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
	APIDRA <i>Insuline glulisine</i> (Sanofi-Aventis)	3 février 2016 (RI)	Important	-	Oui
	NOVORAPID <i>Insuline aspartate</i> (NovoNordisk)	17 juin 2015 (RI)	Important	-	Oui

* RI : renouvellement d'inscription ; EI : extension d'indication

06.2 Compareurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les compareurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités OZEMPIC ont obtenu l'AMM en Europe, aux Etats-Unis, au Canada et au Japon. Elles sont prises en charge au Danemark et aux Etats-Unis dans les indications de l'AMM.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités OZEMPIC (semaglutide) s'appuie sur les données d'études cliniques de phase III réalisées chez des patients adultes avec un diabète de type 2 sans contrôle glycémique adéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 %). En termes d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance, le semaglutide a été comparé :

- à un placebo chez des patients sans traitement antidiabétique dans l'étude SUSTAIN1 (en monothérapie),
- au dulaglutide chez des patients sous traitement stable par metformine, dans l'étude SUSTAIN7 (en bithérapie),
- à la sitagliptine chez des patients sous traitement stable par metformine et/ou la pioglitazone, dans l'étude SUSTAIN2 (en bi ou trithérapie),
- à l'exenatide LP chez des patients sous traitement stable par 1 ou 2 antidiabétiques parmi la metformine, les sulfamides hypoglycémiant, ou la pioglitazone dans l'étude SUSTAIN3 (en bi ou trithérapie),
- à l'insuline glargine chez des patients stabilisés par metformine avec ou sans sulfamide dans l'étude SUSTAIN4 (en bi ou trithérapie),
- à un placebo chez des patients traités par insuline basale avec ou sans metformine dans l'étude SUSTAIN5 (en bi ou trithérapie).

Bien qu'ayant inclus des patients traités par pioglitazone, dont l'AMM a été suspendue en France en 2011, les études SUSTAIN2 et SUSTAIN3 ont été considérées pour l'évaluation, étant donné le faible pourcentage de patients traités par ces molécules (entre 3 et 5 %).

Ces données cliniques ont été complétées par une septième étude de phase III, l'étude SUSTAIN6, ayant inclus une population particulière de patients dits à « haut risque cardiovasculaire » et avec pour objectif principal de démontrer l'absence de surrisque de l'ajout du semaglutide par rapport à l'ajout d'un placebo, en association à d'autres antidiabétiques oraux avec ou sans insuline.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude en monothérapie (SUSTAIN 1)

L'étude SUSTAIN1 est une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du semaglutide 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.

8.1.1.1 Méthodes

Les méthodes de l'étude SUSTAIN1 sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude SUSTAIN1

Etude	SUSTAIN 1 (NN 9535-3623) ¹⁸
Type d'étude	Etude de supériorité
Dates et lieux	Février 2014 à mai 2015 72 centres dans 8 pays, dont 54 % en Amérique du Nord et 14 % en Europe de l'Ouest.
Critères d'inclusion	- adultes avec diabète de type 2 - non traités dans les 90 jours précédant l'inclusion - HbA1c [7,0;10,0] malgré des règles hygiéno-diététiques pendant au moins 30 jours.
Principaux critères de non inclusion*	- Antécédent de pancréatite aiguë ou chronique ; - Taux de calcitonine \geq 50ng/L ; - Antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrine multiple de type 2 ; - Insuffisance rénale sévère définie par un débit de filtration glomérulaire $<$ 30mL/min/1,73m ² ; - Accident coronaire ou vasculaire cérébral dans les 90 jours précédant l'inclusion ; - Insuffisance cardiaque de classe IV (New York Heart Association) ; - Rétinopathie proliférative ou maculopathie connue et nécessitant un traitement ; - Diagnostic de cancer dans les 5 ans précédents (exception pour les cancers dermatologiques des cellules basales ou squameuses) ;
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en trois groupes : - Semaglutide : 0,5 mg/semaine (dose initiale de 0,25 mg puis escalade thérapeutique) - Semaglutide : 1 mg/semaine (dose initiale de 0,25 mg puis escalade thérapeutique) - Placebo - Traitement de recours possible (à base de biguanides ou sulfamides, en cas de valeurs de glycémie au moins égale à 15 mmol/L à la 5ème semaine, à 13,3 mmol/L de la 6ème à la 11ème semaine et à 11,1 mmol/L à partir de la 12ème semaine).
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 30 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	- Variation du poids à 30 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c $<$ 7,0% à 30 semaines
Evaluation des critères	En double aveugle
Analyse statistique	- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) : 1. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1,0 mg vs placebo 2. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs placebo 3. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1,0 mg vs placebo 4. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 0,5 mg vs placebo
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	NSN = 103 patients par groupe (puissance de 80 % et risque α =0,05) en prenant pour hypothèses : - différence de -0.5 % dans la variation d'HbA1c entre chaque dose de semaglutide placebo, avec écart-type de 1,1 % - différence de variation de poids de 2,5 kg entre chaque dose de semaglutide et placebo avec écart-type de 4 kg

¹⁸ Sorli C. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinology 2017;5:251-60.

8.1.1.2 Résultats

► Exposition au traitement

Au total, 388 patients ont été randomisés en trois groupes et traités par : placebo (n=129), semaglutide 1 mg (n=130) et semaglutide 0,5 mg (n=129). La durée médiane de traitement a été de 246 jours (min-max : 1-301) soit environ 35 semaines.

Entre 12 et 13 % des patients des groupes semaglutide et 11 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques suivantes des patients étaient similaires entre les groupes :

- l'âge moyen des patients était de 53,7 ans ($\pm 11,3$) ;
- l'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était de 33 kg/cm² ($\pm 7,7$) ;
- le taux d'HbA1c était de 8,1 % ($\pm 0,9$) ;
- l'ancienneté du diabète était en médiane de 1,9 an (allant de 0,1 à 35 ans).

Les autres caractéristiques des patients selon les groupes appellent les remarques suivantes :

- le pourcentage de femmes était respectivement de 53,1 % et 38,5 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg et de 45,7 % dans le groupe placebo.
- le pourcentage de patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère était respectivement de 46,1 % et 34,6 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg et de 37,9 % dans le groupe placebo.

► Critères de jugement principal et secondaires

Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide par rapport au placebo (voir Tableau 2), dans le respect de l'analyse hiérarchisée, sur les critères suivants :

- variation du taux d'HbA1c à 30 semaines et par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence de -1,5 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo et de -1,4 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo.
- variation du poids à 30 semaines (critère de jugement secondaire) avec une différence de -3,6 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo et de -2,8 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% a été de 74 % et 72 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg respectivement, et de 25 % dans le groupe placebo.

Tableau 2. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement en ITT à 30 semaines

	Semaglutide 0,5 mg N=128	Semaglutide 1 mg N=130	Placebo N=129	Différence intergroupe	
				sema. 0,5 mg- placebo	sema. 1 mg- placebo
HbA1c (%) : critère de jugement principal					
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	8,09 (0,89)	(8,12 (0,81)	7,95 (0,85)		
Variation à 30 semaines moyenne (écart-type)	-1,45 (0,10)	-1,55 (0,10)	-0,02 (0,10)	-1,43 [-1,71 ; -1,15]* p<0,0001	-1,53 [-1,81 ; -1,25]* p<0,0001
Poids (kg) : critère secondaire					
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	89,81 (22,96)	96,87 (25,59)	89,05 (22,16)		
Variation à 30 semaines moyenne (écart-type)	-3,73 (0,41)	-4,53 (0,41)	-0,98 (0,43)	-2,75 [-3,92 ; -1,58]* p<0,0001	-3,56 [-4,74 ; -2,38]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

8.1.2 Etudes en bithérapie ou trithérapie avec antidiabétiques oraux (SUSTAIN2, 3, 4 et 7)

Quatre études randomisées comparatives ont inclus des patients adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la prise d'un ou deux antidiabétiques oraux (ADO).

L'objectif principal de l'étude SUSTAIN7 était d'évaluer, en bithérapie avec la metformine, l'efficacité de l'ajout du semaglutide 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.

L'objectif principal des trois autres études était d'évaluer, en bi- ou de trithérapie avec 1 ou 2 ADO, l'efficacité de l'ajout du semaglutide sur le contrôle glycémique par rapport à l'ajout :

- de la sitagliptine, en double-aveugle, dans l'étude SUSTAIN2 ;
- d'un autre analogue du GLP-1, l'exénatide LP, en ouvert, dans l'étude SUSTAIN3 ;
- de l'insuline glargine, en ouvert, dans l'étude SUSTAIN4.

8.1.2.1 Méthodes des études en bithérapie ou trithérapie avec antidiabétiques oraux

Les méthodes de chaque étude sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3. Méthodes des études évaluant le semaglutide en bi- ou trithérapie avec 1 ou 2 ADO

Type d'association aux ADO	Évaluation en bithérapie avec la metformine	Évaluation en bithérapie ou trithérapie avec 1 ou 2 ADO		
Études	SUSTAIN 7 (NN 9535-4216) ¹⁹	SUSTAIN 2 (NN9535-3626) ²⁰	SUSTAIN 4 (NN9535-3625) ²¹	SUSTAIN 3 (NN9535-3624) ²²
Type d'étude	Etude de non infériorité puis de supériorité (cf analyse statistique)	Etude de non infériorité puis de supériorité (cf analyse statistique)	Etude de non infériorité puis de supériorité (cf analyse statistique)	Etude de non infériorité puis de supériorité (cf analyse statistique)
Dates et lieux	Janvier 2016 à mai 2017 196 centres dans 16 pays dont 48 % aux Etats-Unis et 37 % en Europe	Décembre 2013 à octobre 2015 124 centres dans 18 pays dont 37 % en Europe	Aout 2014 à septembre 2015 196 centres dans 14 pays dont 63 % aux Etats-Unis et 26 % en Europe	Décembre 2013 à juillet 2015 138 centres dans 12 pays dont 54 % aux Etats-Unis et 39 % en Europe
Critères d'inclusion	- adulte avec diabète de type 2 - HbA1c [7,0;10,5] sous metformine à dose stable $\geq 1,5g/j$ ou DMT (Dose maximale tolérée) depuis 90 jours	- adulte avec diabète de type 2 - HbA1c [7,0;10,5] sous metformine à dose stable ($\geq 1,5g/j$ ou DMT), thiazolidinedione, ou association metformine/TZD depuis 90 jours	- adulte avec diabète de type 2 - HbA1c [7,0;10,0] sous metformine à dose stable ($\geq 1,5g/j$ ou DMT) +/- sulfamides (≥ 50 % de la DMT) depuis 90 jours	- adulte avec diabète de type 2 - HbA1c [7,0;10,5] sous 1 à 2 ADO parmi : metformine à dose stable ($\geq 1,5g/j$ ou DMT), TZD, sulfamides (≥ 50 % de la DMT) depuis 90 jours
Principaux critères de non inclusion	<i>Voir critères de non-inclusion de l'étude SUSTAIN1</i>	<i>Voir critères de non-inclusion de l'étude SUSTAIN1+</i>	<i>Voir critères de non-inclusion de l'étude SUSTAIN1</i> et ≥ 3 épisodes d'hypoglycémie sévère dans le 6 mois précédents	<i>Voir critères de non-inclusion de l'étude SUSTAIN1+</i>
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en quatre groupes : - Semaglutide 0,5 mg/semaine - Semaglutide 1 mg/semaine - Dulaglutide 0,75 mg/semaine - Dulaglutide 1,5 mg/semaine Traitement de recours possible	Les patients étaient randomisés en trois groupes: - Semaglutide 0,5 mg/semaine - Semaglutide 1 mg/semaine - Sitagliptine 100 mg/jour Traitement de recours possible	Les patients étaient randomisés en trois groupes : - Semaglutide 0,5 mg/semaine - Semaglutide 1 mg/semaine - Insuline glargine (adaptation quotidienne) Traitement de recours possible	Les patients étaient randomisés en deux groupes : - Semaglutide 1 mg/semaine - Exénatide LP 2 mg/semaine Traitement de recours possible
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 40 semaines	Variation d'HbA1c à 56 semaines	Variation d'HbA1c à 30 semaines	Variation d'HbA1c à 56 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	- Variation du poids à 40 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7,0% à 40 semaines	- Variation du poids à 56 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7,0% à 56 semaines	- Variation du poids à 30 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7,0% à 30 semaines	- Variation du poids à 56 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7,0% à 56 semaines
Évaluation des critères	En ouvert	En double aveugle	En ouvert	En ouvert

¹⁹ Pratley E. et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN7) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diab Endoc* 2018.

²⁰ Ahrén B. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2017;5:341-54.

²¹ Aroda VR. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4). *Lancet Diabetes Endocrinology* 2017;5:355-66.

²² Ahmann AJ et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3) : a 56 week, open label, randomized clinical trial. *Diabetes care* 2017.

Type d'association aux ADO	Évaluation en bithérapie avec la metformine	Évaluation en bithérapie ou trithérapie avec 1 ou 2 ADO		
Etudes	SUSTAIN 7 (NN 9535-4216) ¹⁹	SUSTAIN 2 (NN9535-3626) ²⁰	SUSTAIN 4 (NN9535-3625) ²¹	SUSTAIN 3 (NN9535-3624) ²²
Analyse statistique	<p>- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Non-infériorité (NI) sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg 2. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg 3. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg 4. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs dulaglutide 1,5 mg 5. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1 mg vs dulaglutide 1,5 mg 6. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs dulaglutide 1,5 mg <p>- NI sur la variation d'HbA1c démontrée si la valeur de la borne supérieure de l'IC 95% < 0,4% (analyse en population PP et ITT modifiée).</p> <p>- Analyse de sensibilité en LOCF</p>	<p>- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1,0 mg vs sitagliptine 2. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs sitagliptine 3. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1,0 mg vs sitagliptine 4. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1,0 mg vs sitagliptine 5. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 0,5 mg vs sitagliptine 6. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs sitagliptine <p>- NI sur la variation d'HbA1c démontrée si la valeur de la borne supérieure de l'IC 95% < 0,3 % (analyse en population PP et ITT modifiée).</p> <p>- Analyse de sensibilité en LOCF</p>	<p>- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs insuline glargine 2. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1 mg vs insuline glargine 3. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs insuline glargine 4. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs insuline glargine 5. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 0,5 mg vs insuline glargine 6. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs insuline glargine <p>- NI sur la variation d'HbA1c démontrée si la valeur de la borne supérieure de l'IC 95 % est inférieure à 0,3 % (analyse en population PP et ITT modifiée).</p> <p>- Analyse de sensibilité en LOCF</p>	<p>- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NI sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs exénatide LP 2 mg 2. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1 mg vs exénatide LP 2 mg 3. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1 mg vs exénatide LP 2 mg <p>- NI sur la variation d'HbA1c démontrée si la valeur de la borne supérieure de l'IC 95 % est inférieure à 0,3 % (analyse en population PP et ITT modifiée).</p> <p>- Analyse de sensibilité en LOCF</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	<p>NSN = 299 patients par groupe (puissance de 90 % et risque $\alpha=0,05$) en prenant pour hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence de variation d'HbA1c entre chaque dose de semaglutide et dulaglutide, écart-type de 1,1 % (NI, marge de 0,4 %) - différence de variation de poids de 1,35 kg entre chaque dose de semaglutide et dulaglutide, écart-type de 4 kg (supériorité) 	<p>NSN = 279 patients par groupe (puissance de 80 % et risque $\alpha=0,05$) en prenant pour hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence de variation d'HbA1c entre semaglutide 0,5 et 1 mg et insuline glargine, écart-type de 1,1 % (NI, marge de 0,3 %) - différence de variation de poids de 1,5 kg entre semaglutide 1 mg et sitagliptine, écart-type de 4 kg (supériorité) 	<p>NSN = 279 patients par groupe (puissance de 80 % et risque $\alpha=0,05$) en prenant pour hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence de variation d'HbA1c entre semaglutide 0,5 et 1 mg et insuline glargine, écart-type de 1,1 % (NI, marge de 0,3 %) - différence de variation de poids de 1,5 kg entre semaglutide 1 mg et insuline glargine, écart-type de 4 kg (supériorité) 	<p>NSN = 279 patients par groupe (puissance de 90 % et risque $\alpha=0,05$) en prenant pour hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de différence de variation d'HbA1c entre semaglutide 1 mg et exénatide, écart-type de 1,1 % (NI, marge de 0,3 %) - différence de variation de poids de 1,5 kg entre semaglutide 1 mg et exénatide, écart-type de 4 kg (supériorité)

8.1.2.2 Résultats de l'étude SUSTAIN7 (en ouvert) : en association avec la metformine, versus dulaglutide

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN7, 1201 patients traités par metformine ont été randomisés en quatre groupes : semaglutide 0,5 mg (n=301), semaglutide 1 mg (n=300), dulaglutide 0,75 mg (n=300) et dulaglutide 1,5 mg (n=300).

Les pourcentages d'arrêts de traitement ont été de 15,6 et 17,0 % dans les groupes semaglutide 0,5 et 1 mg respectivement et de 9,0 et 12,0 % dans les groupes dulaglutide 0,75 et 1,5 mg.

Le pourcentage de patients ayant eu un traitement de recours permettant de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'étude a été de 1,0 et 2,3 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 4,7 % et 2,0 % dans les groupes dulaglutide 0,75 et 1,5 mg, respectivement.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 56,0 ans ($\pm 10,6$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 45 % ;
- un IMC moyen de 33,5 kg/cm² ($\pm 6,7$);
- un taux moyen d'HbA1c de 8,2 % ($\pm 0,9$).
- un diabète diagnostiqué depuis 6,2 ans en médiane (allant de 0,3 à 32,4 ans).

► Critères de jugement principal et secondaires

Dans la mesure où tous les critères de jugements intégrés dans l'analyse hiérarchisée ont été significativement différents entre les groupes, seuls les résultats les plus pertinents sont présentés. Ainsi, cette étude a démontré la supériorité du semaglutide par rapport au dulaglutide, en association à la metformine, sur les critères suivants (voir Tableau 4) :

- variation du taux d'HbA1c à 40 semaines (critère de jugement principal), avec une différence d'environ -0,4 % entre le groupe semaglutide et le groupe dulaglutide, similaire pour les deux doses de chaque molécule, après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (résultats similaires pour une marge de non-infériorité de 0,4 %).
- variation du poids à 40 semaines (critère de jugement secondaire) avec une différence de -2,3 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe dulaglutide 0,75 mg, et de -3,6 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe dulaglutide 1 mg.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% a été de 68 % et 79 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 52 % et 67 % dans les groupes dulaglutide 0,75 et 1,5 mg, respectivement.

Tableau 4. Résultats de l'analyse sur les critères de jugements en ITT modifiée à 40 semaines (étude SUSTAIN7)

	Semaglutide 0,5 mg N=301	Semaglutide 1 mg N=300	Dulaglutide 0,75 mg N=299	Dulaglutide 1 mg N=299	Différence intergroupe	
					sema. 0,5 mg- dula. 0,75 mg	sema. 1 mg- dula. 1 mg
HbA1c (%) : critère de jugement principal						
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	8,3 (0,96)	8,2 (0,92)	8,2 (0,85)	8,2 (0,89)		
Variation à 40 semaines moyenne (écart-type)	-1,51 (0,06)	-1,78 (0,06)	-1,11 (0,06)	-1,37 (0,06)	-0,40 [-0,55;-0,25]* p<0,0001	-0,41 [-0,57;-0,25]* p<0,0001
Poids (kg) : critère de jugement secondaire						
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	96,4 (24,38)	95,5 (20,90)	95,6 (23,01)	93,4 (21,79)		
Variation à 40 semaines moyenne (écart-type)	-4,56 (0,28)	-6,53 (0,28)	-2,30 (0,27)	-2,98 (0,27)	-2,26 [-3,02;-1,51]* p<0,0001	-3,55 [-4,32;-2,78]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

8.1.2.3 Résultats de l'étude SUSTAIN2 (en double-aveugle) : en association à la metformine et/ou la pioglitazone, versus sitagliptine

Bien qu'ayant inclus des patients traités par pioglitazone, dont l'utilisation a été suspendue en France en 2011, les résultats de cette étude sont présentés étant donné le faible pourcentage de patients traités par cette molécule (5 %).

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN2, 1231 patients ont été randomisés en trois groupes : semaglutide 0,5 mg (n=410), semaglutide 1 mg (n=410), sitagliptine 100 mg (n=411).

Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 13,0 et 14,9 % dans les groupes semaglutide 0,5 et 1 mg respectivement et de 7,9 % dans le groupe sitagliptine.

Le pourcentage de patients ayant eu un traitement de recours permettant de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'étude a été de 5,3 et 2,2 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 19,6 % dans le groupe sitagliptine.

En termes de traitements concomitants, près de 95 % étaient traités par metformine seule et près de 5 % par l'association metformine/pioglitazone. La distribution des traitements concomitants était comparable entre les groupes²³.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 55,1 ans ($\pm 10,0$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 49 % ;
- un IMC moyen de 32,5 kg/cm² ($\pm 6,2$);
- un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % ($\pm 0,9$).
- un diabète diagnostiqué depuis 5,4 ans en médiane (allant de 0,3 à 39,2 ans).

► Critères de jugement principal et secondaires

Dans la mesure où tous les critères de jugements intégrés dans l'analyse hiérarchisée ont été significativement différents entre les groupes, seuls les résultats les plus pertinents sont présentés. Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide par rapport à la sitagliptine, en association à la metformine et/ou la pioglitazone, sur les critères suivants (voir Tableau 5) :

- variation du taux d'HbA1c à 56 semaines (critère de jugement principal), avec une différence d'environ -1,1 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe sitagliptine et de -0,8 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe sitagliptine ; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (résultats similaires pour une marge de non-infériorité de 0,3 %).
- variation du poids à 56 semaines (critère de jugement secondaire) avec une différence de -4,2 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe sitagliptine et de -2,4 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe sitagliptine.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% a été de 69 % et 78 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 36 % dans le groupe sitagliptine.

²³ Le rapport clinique ne fournit pas les pourcentages de patients traités par 1 ou bien 2 traitements concomitants. Ces pourcentages ont été estimés pour les besoins de l'évaluation à partir des données suivantes : environ 99 % des patients recevaient de la metformine et 5 % une pioglitazone.

Tableau 5. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement en ITT modifiée à 56 semaines (étude SUSTAIN2)

	Semaglutide 0,5 mg N=410	Semaglutide 1 mg N=410	Sitagliptine 100 mg/j N=411	Différence intergroupe	
				sema. 0,5 mg - sitagliptine	sema. 1 mg - sitagliptine
HbA1c (%) : critère de jugement principal					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	8,01 (0,92)	8,04 (0,93)	8,17 (0,92)		
Variation à 56 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-1,32 (0,05)	-1,61 (0,05)	-0,55 (0,05)	-0,77 [--0,92; -0,62]* p<0,0001	-1,06 [-1,21 ; - 0,91]* p<0,0001
Poids (kg) : critère de jugement secondaire					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	89,93 (20,39)	89,21 (20,74)	89,29 (19,67)		
Variation à 56 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-4,28 (0,25)	-6,13 (0,25)	-1,93 (0,26)	-2,35 [-3,06 ; -1,63]* p<0,0001	-4,20 [-4,91 ; -3,49]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

8.1.2.4 Résultats de l'étude SUSTAIN4 (en ouvert) : en association avec la metformine +/- un sulfamide, versus insuline glargine

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN4, 1089 patients ont été randomisés en trois groupes : semaglutide 0,5 mg (n=362), semaglutide 1 mg (n=362), insuline glargine (n=365).

Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 13,5 et 15,3 % dans les groupes semaglutide 0,5 et 1 mg respectivement et de 7,2 % dans le groupe insuline glargine.

Le pourcentage de patients ayant eu un traitement de recours permettant de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'étude a été de 3,9 et 2,5 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 1,4 % dans le groupe insuline glargine.

En termes de traitements concomitants, environ 48 % étaient traités par metformine et 52 % par l'association metformine/sulfamides (du glimépiride ou du gliclazide principalement). La distribution des traitements concomitants était comparable entre les groupes.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 56,5 ans ($\pm 10,4$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 47 % ;
- un IMC moyen de 33 kg/cm² ($\pm 6,5$);
- un taux moyen d'HbA1c de 8,2 % ($\pm 0,9$).
- un diabète diagnostiqué depuis 7,3 ans en médiane (allant de 0,2 à 59,9 ans).

► Critères de jugement principal et secondaires

Dans la mesure où tous les critères de jugements intégrés dans l'analyse hiérarchisée ont été significativement différents entre les groupes, seuls les résultats les plus pertinents sont présentés. Ainsi, cette étude a démontré la supériorité du semaglutide par rapport à l'insuline glargine, en association à la metformine +/- un sulfamide, sur les critères suivants (voir Tableau 6) :

- variation du taux d'HbA1c à 30 semaines (critère de jugement principal), avec une différence d'environ - 0,8 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe insuline glargine et -0,4 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe insuline glargine; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (résultats similaires pour une marge de non-infériorité de 0,3 %).
- variation du poids à 30 semaines (critère de jugement secondaire) avec une différence de - 6,3 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe insuline glargine et de -4,6 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe insuline glargine.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c<7% a été de 58 % et 73 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 38 % dans le groupe insuline glargine.

Tableau 6. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement en ITT modifiée à 30 semaines (étude SUSTAIN4)

	Semaglutide 0,5 mg N=362	Semaglutide 1mg N=362	Insuline glargine N=365	Différence intergroupe	
				sema. 0,5 mg - insuline	sema. 1 mg - insuline
HbA1c (%) : critère de jugement principal					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	8,13 (0,85)	8,25 (0,94)	8,13 (0,88)		
Variation à 30 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-1,21 (0,05)	-1,64 (0,05)	-0,83 (0,05)	-0,38 [--0,52; -0,24]* p<0,0001	-0,81 [-0,96 ; -0,67]* p<0,0001
Poids (kg) : critère de jugement secondaire					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	93,73 (21,39)	94,00 (22,48)	92,61 (21,52)		
Variation à 30 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-3,47 (0,24)	-5,17 (0,24)	-1,15 (0,23)	-4,62 [-5,27 ; -3,96]* p<0,0001	-6,33 [-6,99 ; -5,67]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

8.1.2.5 Résultats de l'étude SUSTAIN3 (en ouvert) : association à 1 ou 2 ADO (metformine, sulfamide, pioglitazone), versus exénatide LP

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN3, 813 patients ont été randomisés en deux groupes : semaglutide 1 mg (n=406) et exénatide LP (n=407).

Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 20,3 % dans le groupe semaglutide 1 mg et de 21 % dans le groupe exénatide LP.

Le pourcentage de patients ayant eu un traitement de recours permettant de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'étude a été de 5,4 % dans le groupe semaglutide 1 mg et de 9,6 % dans le groupe exénatide LP.

En termes de traitements concomitants, 49 % étaient traités par metformine seule et 45 % par l'association metformine/sulfamide, ou une autre combinaison pour 6 %. La distribution des traitements concomitants était comparable entre les groupes.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 56,6 ans ($\pm 10,7$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 45 % ;
- un IMC moyen de 33,8 kg/cm² ($\pm 6,8$);
- un taux moyen d'HbA1c de 8,4 % ($\pm 1,0$).
- un diabète diagnostiqué depuis 8,1 ans en médiane (allant de 0,3 à 54,0 ans).

► Critères de jugement principal et secondaires

Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide 1 mg par rapport à l'exénatide LP 2 mg, en association à 1 ou 2 ADO (metformine, sulfamide, pioglitazone), sur les critères suivants (voir Tableau 7) :

- variation du taux d'HbA1c à 56 semaines (critère de jugement principal), avec une différence d'environ - 0,6 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe exénatide LP 2 mg ; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (résultats similaires pour une marge de non-infériorité de 0,3 %).
- variation du poids à 56 semaines (critère de jugement secondaire) avec une différence de - 4,2 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe exénatide LP 2 mg.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c<7% a été de 67 % dans le groupe semaglutide 1 mg et de 40 % dans le groupe exénatide LP.

Tableau 7. Résultats de l'analyse sur les critères de jugements en ITT à 56 semaines (étude SUSTAIN3)

	Semaglutide 1 mg N=406	Exénatide LP 2 mg N=407	Différence intergroupe Semaglutide 1 mg – Exénatide LP 2 mg
HbA1c (%) : critère de jugement principal			
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	8,36 (0,95)	8,33 (0,96)	
Variation à 56 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-1,54 (0,06)	-0,92 (0,06)	-0,62 [-0,80; -0,44]* p<0,0001
Poids (kg) : critère de jugement secondaire			
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	96,21 (22,50)	95,37 (20,46)	
Variation à 56 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-5,98 (0,29)	-1,79 (0,30)	-4,19 [-5,02 ; -3,36]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

8.1.3 Etude en association à l'insuline basale avec ou sans metformine (SUSTAIN5)

L'étude SUSTAIN5 est une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du semaglutide 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.

8.1.3.1 Méthodes de l'étude SUSTAIN5

Les méthodes de l'étude SUSTAIN5 sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8. Méthodes de l'étude SUSTAIN5.

Etude	SUSTAIN5 (NN 9535-3627)
Type étude	Etude de supériorité
Dates et lieux	Décembre 2014 à novembre 2015 90 centres dans 5 pays, dont 72 % aux Etats-Unis
Critères d'inclusion	- adultes avec diabète de type 2 - HbA1c [7,0;10,0] sous traitement stable par insuline basale glargine, détémir ou dégludec (+/- 20% de variation de la dose journalière) associée ou non à la metformine à dose stable ($\geq 1,5$ g/j ou DMT) depuis 90 jours
Principaux critères de non inclusion*	Voir critères de non-inclusion de l'étude SUSTAIN1 et ≥ 3 épisodes d'hypoglycémie sévère dans le 6 mois précédents et/ou insensibilité à l'hypoglycémie
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en trois groupes : - Semaglutide 0,5 mg/semaine - Semaglutide 1 mg/semaine - Placebo Traitement de recours possible (à base de biguanides ou sulfamides, en cas de valeurs de glycémie au moins égale à 15 mmol/L à la 5ème semaine, à 13,3 mmol/L de la 6ème à la 11ème semaine et à 11,1 mmol/L à partir de la 12ème semaine).
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 30 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	- Variation du poids à 30 semaines - Variation du pourcentage de patients avec HbA1c<7,0% à 30 semaines
Evaluation des critères	En double aveugle

Etude	SUSTAIN5 (NN 9535-3627)
Analyse statistique	- Analyse hiérarchisée (risque α : 0,05 pour chaque test) : 1. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 1,0 mg vs placebo 2. Supériorité sur la variation d'HbA1c pour semaglutide 0,5 mg vs placebo 3. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 1,0 mg vs placebo 4. Supériorité sur la variation de poids pour semaglutide 0,5 mg vs placebo
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	NSN = 130 patients par groupe (puissance de 82 % et risque $\alpha=0,05$) en prenant pour hypothèses : - différence de -0.5 % dans la variation d'HbA1c entre chaque dose de semaglutide et placebo, avec écart-type de 1,1 % - différence de variation de poids de 2,5 kg entre semaglutide et placebo avec écart-type de 4 kg

8.1.3.2 Résultats de l'étude SUSTAIN5

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN5, 397 patients ont été randomisés en trois groupes : semaglutide 0,5 mg (n=132), semaglutide 1 mg (n=132), placebo (n=133).

Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 10,6 et 12,2 % dans les groupes semaglutide 0,5 et 1 mg respectivement et de 9,8 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu un traitement de recours permettant de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'étude a été de 2,3 et 0,8 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 14,3 % dans le groupe placebo.

En termes de traitements concomitants, environ 83 % des patients étaient traités par l'association metformine/insuline et 17 % recevaient de l'insuline seule. Environ 54 % des patients étaient traités par insuline glargine, 19 % par insuline détémir, 16 % par insuline dégludec et les 11 % restants par de l'insuline NPH. La distribution des traitements concomitants était comparable entre les groupes.

Les doses médianes d'insuline à l'inclusion étaient de 35 U dans le groupe semaglutide 0,5 mg et de 36 U dans les groupes semaglutide 1 mg et placebo.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 58,8 ans ($\pm 10,1$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 44 % ;
- un IMC moyen de 32,2 kg/cm² ($\pm 6,2$);
- un taux moyen d'HbA1c de 8,4 % ($\pm 0,8$).
- un diabète diagnostiqué depuis 12 ans en médiane (allant de 0,4 à 39,6 ans).

► Critères de jugement principal et secondaires

Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide par rapport au placebo, en association à la l'insuline basale +/- la metformine, sur les critères suivants (voir Tableau 9) :

- variation du taux d'HbA1c à 30 semaines (critère principal), avec une différence d'environ -1,8 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo et de -1,4 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo.
- variation du poids à 30 semaines (critère secondaire) avec une différence de -5,1 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo et de -2,3 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% a été de 61 % et 79 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 11 % dans le groupe placebo.

Les doses médianes d'insuline à 30 semaines étaient de 32,5 U dans le groupe semaglutide 0,5 mg et de 32 U dans les groupes semaglutide 1 mg et placebo (analyse en LOCF).

Tableau 9. Résultats de l'analyse sur les critères de jugements en ITT modifiée à 30 semaines (étude SUSTAIN5)

	Semaglutide 0,5 mg N=132	Semaglutide 1 mg N=132	Placebo N=133	Différence intergroupe	
				sema. 0,5 mg- placebo	sema. 1 mg - placebo
HbA1c (%) : critère de jugement principal					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	8,36 (0,83)	8,31 (0,82)	8,42 (0,88)		
Variation à 30 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-1,45 (0,09)	-1,85 (0,09)	-0,09 (0,09)	-1,35 [-1,61; -1,10]* p<0,0001	-1,75 [-2,01 ; -1,5]* p<0,0001
Poids (kg) : critère de jugement secondaire					
Valeur à l'inclusion <i>moyenne (écart-type)</i>	92,74 (19,57)	92,49 (22,23)	89,88 (21,06)		
Variation à 30 semaines <i>moyenne (écart-type)</i>	-3,67 (0,36)	-6,42 (0,36)	-1,36 (0,37)	-2,31 [-3,33 ; -1,29]* p<0,0001	-5,06 [-6,08 ; -4,04]* p<0,0001

*Intervalle de confiance à 95 %

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude chez les patients à « haut risque cardiovasculaire » (Etude SUSTAIN6)

L'étude SUSTAIN6 est une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer qu'un traitement par semaglutide 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.

8.2.1.1 Méthodes de l'étude SUSTAIN6

Les méthodes de l'étude SUSTAIN6 sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. Méthodes de l'étude SUSTAIN6

Etude	SUSTAIN6 (NN 9535-3744)
Type d'étude	Etude de non-infériorité
Dates et lieux	Février 2013 à mars 2016 229 centres dans 20 pays, dont 41 % aux Etats-Unis et 15 % en Europe
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - adulte avec diabète de type 2 traités ou non - HbA1c \geq 7,0 % - Âge \geq50 ans avec au moins un des critères suivants (preuve clinique de maladie cardiovasculaire) : <ul style="list-style-type: none"> • Ischémie cardiaque asymptomatique • Sténose >50% carotidienne ou des artères des membres inférieurs • Antécédents d'infarctus du myocarde (IDM), ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou ischémique transitoire (AIT), ou de revascularisation coronarienne, carotidienne ou périphérique, ou de coronaropathie symptomatique, d'angor instable avec ECG anormal - ou bien âge \geq60 ans avec au moins 1 des critères suivants (preuve infraclinique de maladie cardiovasculaire) : <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie persistante (30-299mg/g) ou protéinurie • HTA avec hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par ECG ou imagerie • Dysfonctionnement systolique ou diastolique ventriculaire gauche • Index de pression systolique <0,9
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 (exénatide, liraglutide ou autre), la pramlintide, insuline rapide dans les 90 jours précédents - Traitement par les iDPP-4 dans les 30 jours précédents - Echappement aigu dans le contrôle glycémique nécessitant une intensification immédiate dans les 90 jours précédents - Antécédent de pancréatite (aiguë ou chronique)

Etude	SUSTAIN6 (NN 9535-3744)
	<ul style="list-style-type: none"> - Accident coronaire ou vasculaire cérébral dans les 90 jours précédents - Revascularisation coronarienne, carotidienne ou des artères périphériques planifiée - Insuffisance cardiaque chronique de classe IV (New York Heart Association, NYHA) - Hémodialyse chronique ou dialyse péritonéale chronique - Affection hépatique terminale - Antécédent ou attente de greffe d'organe - Diagnostic de cancer au cours des 5 dernières années (exception pour les cancers dermatologiques des cellules basales ou squameuses) - Antécédent de carcinome médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrine multiple de type 2 - Taux de calcitonine à l'inclusion ≥ 50 ng/L (pg/mL)
Traitements administrés	<p>Les patients étaient randomisés et devaient recevoir les traitements suivants pendant 104 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Semaglutide 0,5 mg/semaine - Semaglutide 1 mg/semaine - Placebo 0,5 mg/semaine - Placebo 1 mg/semaine <p>La randomisation était stratifiée sur la preuve clinique ou infraclinique de la maladie cardiovasculaire, le traitement par insuline à l'inclusion (aucun, insuline basale ou pré-mix), la présence d'une insuffisance rénale avec $EGFR < 30$ ml/min/1,73m².</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès cardiovasculaire - IDM non fatal - AVC non fatal
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi : Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou périphérique, angor instable nécessitant une hospitalisation, hospitalisation pour insuffisance cardiaque - Délai de survenue de l'événement « décès toutes causes » - Variation du poids à 104 semaines - Variation du taux d'HbA1c à 104 semaines chez les patients sous insuline prémix à l'inclusion - Variation du taux d'HbA1c à 104 semaines chez les patients sous sulfamides à l'inclusion
Evaluation des critères	En double aveugle
Analyse statistique	<p>Analyse de non-infériorité pour le critère principal selon un modèle de Cox stratifié sur les facteurs de stratifications de la randomisation permettant d'estimer un Hazard Ratio avec intervalle de confiance à 95 % : non-infériorité démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % était $\leq 1,8$.</p> <p>Les données de patients sous semaglutide 0,5 et 1 mg ont été groupées pour l'analyse des critères de délai de survenue d'un événement cardiovasculaire, ainsi que les données des patients sous placebo 0,5 et 1 mg.</p> <p>Analyse de supériorité pour le critère principal en <i>post hoc</i>.</p> <p>Analyse des critères de jugements secondaires selon un modèle mixte à mesures répétées (facteurs fixes : traitement de l'étude et facteurs de stratification de la randomisation).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	<p>NSN = 815 patients dans chaque groupe semaglutide et 1630 patients dans le groupe placebo pour avoir au moins 122 événements (puissance de 90 % et risque $\alpha = 0,05$ bilatéral) en prenant pour hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque de survenue d'événements cardiovasculaires similaire dans les deux groupes - un risque d'événements de 2 % par an par patient

8.2.1.2 Résultats de l'étude SUSTAIN6

► Exposition au traitement

Dans l'étude SUSTAIN6, 3297 patients ont été randomisés et ont reçu les traitements suivants : semaglutide (n=1648) ou placebo (n=1649), en plus du traitement concomitant présent à l'inclusion le cas échéant.

Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 21,3 % dans le groupe semaglutide et de 18,8 % dans le groupe placebo ; le principal motif d'arrêt dans chaque groupe était la survenue d'un événement indésirable (13,7 % sous semaglutide et 6,7 % sous placebo, dont respectivement 7,5 % et 1,1 % était un événement indésirable gastro-intestinal).

Environ 98 % des patients recevaient un traitement concomitant : de la metformine pour environ 73 %, de l'insuline pour 58 % (31,7 % sous insuline basale et 26,3 % sous insuline prémix), un sulfamide pour 42 %. La distribution des traitements concomitants était comparable entre les groupes à l'inclusion.

► **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes avec :

- un âge moyen de 64,6 ans ($\pm 7,4$) ;
- un pourcentage de femmes d'environ 39,3 % ;
- un IMC moyen de 32,8 kg/cm² ($\pm 6,2$) ;
- un taux moyen d'HbA1c de 8,7 % ($\pm 1,5$) ;
- un diabète diagnostiqué depuis 13,9 ans en moyenne ($\pm 8,1$) et plus spécifiquement depuis 15,1 et 16,9 ans chez les patients traités par insuline prémix et insuline basale respectivement, et depuis 11,5 ans chez les patients traités par sulfamides ;
- une preuve clinique de maladie cardiovasculaire pour 83 % des patients, principalement un antécédent de revascularisation artérielle (42,9 %), une sténose artérielle >50 % (35,2 %), un antécédent d'infarctus du myocarde (32,5 %) ;
- un pourcentage de pathologies rénales chroniques de 24,1 %.

► **Critères de jugement principal et secondaires**

Critère de jugement principal

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 semaglutide par rapport au placebo a été analysée en population ITT modifiée²⁴ sur le critère principal et a été démontrée avec un HR de 0,74 (IC 95 % [0,58;0,95]), sur la base de 108 patients ayant rapporté au moins un événement cardiovasculaire dans le groupe semaglutide (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 semaglutide).

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

Critères de jugement secondaires

En l'absence d'analyse hiérarchisée permettant de gérer l'inflation du risque α lié à la multiplicité des tests, les critères secondaires ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Au total 463 patients (14,0%) ont rapporté un événement cardiovasculaire pris en compte pour le critère secondaire de délai de survenue d'un événement cardiovasculaire selon une définition élargie (parmi décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou périphérique, angor instable nécessitant une hospitalisation, hospitalisation pour insuffisance cardiaque) dont 199 patients dans les groupes semaglutide (12,1%) et 264 patients (16,0%) dans le groupe placebo. La revascularisation coronarienne est survenue la première le plus fréquemment parmi les événements de ce critère (4,2 % des patients du groupe placebo et 2,6 % des patients du groupe semaglutide). La non-infériorité du semaglutide sur ce critère élargi par rapport au placebo a été analysée en population ITT modifiée et ne peut qu'être suggérée avec un HR de 0,74 (IC 95 % [0,62;0,89]).

En termes de délai de survenue de la mortalité toutes causes, l'analyse suggère l'absence de différence entre le semaglutide et le placebo avec un HR de 1,05 (IC 95 % [0,74;1,50] ; p=0,78).

A titre informatif, l'ensemble des événements cardiovasculaires survenus au cours de l'étude sont présentés dans le tableau 11.

Il est à noter qu'après 104 semaines de traitement, par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 92,1 kg, la diminution du poids a été de 3,6 kg dans le groupe semaglutide 0,5 mg, de 4,9 kg dans le groupe semaglutide 1 mg, et de 0,7 kg dans le groupe placebo 0,5 mg et de 0,5 kg dans le

²⁴ Les résultats de l'analyse de non-infériorité sur la population per protocole ne sont pas disponibles à ce jour.

groupe placebo 1 mg. Les taux d'HbA1c avaient diminué de 1,1 % et 1,4 % avec le semaglutide 0,5 mg et 1 mg, respectivement, et de 0,4 % sous placebo, par rapport à une valeur à l'inclusion de 8,7 %. Le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% a été de 39 % et 49 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg, et de 15 à 16 % dans les groupes placebo. La proportion de patients ayant eu recours à un médicament cardiovasculaire additionnel durant l'étude était de 36,9 % et 35,4 % dans les groupes semaglutide 0,5 mg et 1 mg et de 45,1 et 41,9 % dans les groupes placebo correspondants.

Tableau 11. Répartition des événements cardiovasculaires survenus dans l'étude SUSTAIN6 à 104 semaines

	Semaglutide N=1648	Placebo N=1649
Patients ayant rapporté un événement cardiovasculaire, n (%)	122 (7,4)	158 (9,6)
Décès toutes-causes, n (%)	62 (3,8)	60 (3,6)
Décès cardiovasculaire, n (%)	44 (2,7)	46 (2,8)
Décès non cardiovasculaire, n (%)	18 (1,1)	14 (0,8)
IDM non fatal, n (%)	47 (2,9)	64 (3,9)
AVC non-fatal, n (%)	27 (1,6)	44 (2,7)

8.2.2 Autres données issues des études cliniques

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable ainsi que leurs caractéristiques sont détaillés dans le tableau 12.

Au total, 4721 patients ont reçu au moins une dose de semaglutide, dont environ 54 % à la dose maximale de 1 mg/semaine).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables dans les groupes semaglutide a été variable entre les études : entre 56 et 64 % en monothérapie sur 30 semaines, entre 68 et 75 % en association à des ADO ou de l'insuline sur 30 à 56 semaines et environ 89 % en association sur un suivi de 104 semaines. La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée. Selon l'EPAR, après analyse groupée des données des études cliniques, les troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une diminution de l'appétit, du poids, une fatigue, des vertiges, une dysgueusie, une cholélithiase, une augmentation de l'amylasémie ou de la lipasémie, ont été plus fréquemment rapportés dans les groupes semaglutide que dans les groupes placebo et comparateurs actifs.

Il en a été de même pour la variabilité du pourcentage de patients avec événements indésirables lié au semaglutide, selon les dosages (entre 34 et 53 % des patients pour la dose de 0,5 mg et entre 35 et 60 % pour la dose de 1 mg).

Les données de tolérance suggèrent que les événements indésirables liés au traitement étaient plus nombreux dans les groupes semaglutide que dans les groupes de certains comparateurs (sitagliptine 100 mg/j avec 22,4 % et insuline glargine avec 11,2 %).

Ces événements étaient principalement des troubles gastro-intestinaux, à savoir, nausées (rapportés par 15 à 20% des patients), diarrhées (15%), vomissements (10 à 15%), dyspepsies (5 à 7%), plus fréquemment retrouvés dans les groupe semaglutide que dans les groupes placebo et comparateurs actifs.

Les événements indésirables graves ont été retrouvés chez 5 à 9 % des patients traités par semaglutide pour les études sur un suivi de 30 à 56 semaines et chez environ 30 % sur un suivi de 104 semaines. Ceux imputés possiblement ou probablement au traitement ont été retrouvés chez moins de 2 % des patients sur un suivi de 30 à 56 semaines (principalement des événements indésirables graves gastro-intestinaux) et chez 5 % des patients à haut risque cardiovasculaire sur un suivi de 104 semaines (principalement des événements indésirables cardiaques).

Entre 5 et 10 % des patients ont arrêté leur traitement par semaglutide en raison d'événements indésirables dans les études de suivi inférieur ou égal à 56 semaines, et 12 à 14 % dans l'étude SUSTAIN6 avec un suivi de 104 semaines.

Soixante-treize décès sont survenus dans les groupes semaglutide, dont 62 dans l'étude SUSTAIN6 chez les patients à haut risque cardiovasculaire (contre 68 dans les groupes comparateurs, dont 60 dans l'étude SUSTAIN6). Ces décès n'ont pas été imputés au traitement

D'après l'analyse groupée des données selon l'EPAR, parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, il est à noter :

- une augmentation de la fréquence cardiaque de 1 à 6 battements/minutes en moyenne ;
- la survenue d'une complication de rétinopathie diabétique observée chez 50 patients sous semaglutide et 29 patients sous placebo.

Tableau 12. Répartition des patients ayant rapporté au moins un événement indésirable en fonction du type d'événement.

Etudes (aveugle, durée de traitement prévue)	Traitements concomitants	Traitements de l'étude	EI, %	EI liés au traitement, %	EI graves, %	EI graves liés au traitement, %	Arrêt du traitement lié à un EI, %	Décès, %
SUSTAIN1 (double aveugle, 30 semaines)	-	Sema 0,5 mg (N=128)	64,1	33,6	5,5	0	6,3	0
		Sema 1 mg (N=130)	56,2	35,4	5,4	0	5,4	0
		Placebo (N=129)	53,5	14,7	3,9	0	2,3	0
SUSTAIN7 (ouvert, 40 semaines)	Metformine	Sema 0,5 mg (N=301)	67,8	53,1	5,6	0,7	8,0	0,3
		Sema 1 mg (N=300)	69,0	54,7	7,7	1,3	9,7	0,3
		Dula. 0,75 mg (N=299)	62,2	37,4	8,0	0,3	4,7	0,7
		Dula. 1,5 mg (N=299)	73,9	56,8	7,4	0,7	6,7	0,7
SUSTAIN2 (double aveugle, 56 semaines)	Metf. seule : 95 % Metf/piogli : 5 %	Sema 0,5 mg (N=410)	74,8	46,0	7,3	1,7	8,1	0,5
		Sema 1 mg (N=410)	71,4	50,3	7,3	0,5	9,5	0,2
		Sitaglipt. 200 mg/j (N=411)	71,7	22,4	7,1	0,2	2,9	0,7
SUSTAIN4 (ouvert, 30 semaines)	Metf. seule : 48 % Metf/sulf : 52 %	Sema 0,5 mg (N=362)	69,9	50,0	6,1	1,4	5,5	1,1
		Sema 1 mg (N=362)	73,3	54,7	4,7	0,3	7,5	0
		Insuline glargine (N=365)	65,3	11,2	5,0	0,3	1,1	0,5
SUSTAIN3 (ouvert, 56 semaines)	Metf. seule : 46 % Metf/sulf 44 % Autres ADO : 10 %	Sema 1 mg (N=406)	75,0	59,6	9,4	1,5	9,4	0,5
		Exénatide 2 mg LP (N=407)	76,3	62,5	5,9	1,2	7,2	0
SUSTAIN5 (double aveugle, 30 semaines)	Insuline : 17 % Insuline/metf : 83 %	Sema 0,5 mg (N=132)	68,9	36,4	6,1	0,8	4,5	0
		Sema 1 mg (N=132)	64,1	38,9	9,2	2,3	6,1	0
		Placebo (N=133)	57,9	15,0	6,8	0	0,8	0
SUSTAIN6 (double aveugle, 104 semaines)	Metformine : 73 % Insuline : 58 % Sulfamide : 42 %	Sema 0,5 mg (N=826)	88,9	46,2	32,1	5,4	11,5	3,6
		Sema 1 mg (N=822)	88,2	52,7	29,3	5,0	14,5	3,9
		Placebo (N=1649)	88,4	33,5	34,9	4,0	6,7	3,6

8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables référencés dans le RCP, rapportés lors des essais de phase III, sont les suivants, par fréquence :

- très fréquents ($\geq 10\%$) : hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées ;
- fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleur ou distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids ;
- peu fréquents ($>0,1\%$, $< 1\%$) : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection ;
- rare ($< 0,1\%$, $>0,01\%$) : réaction anaphylactique.

8.2.4 Plan de gestion de risques

Les risques suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques qui accompagne l'AMM sont les suivants (Version du 18 avril 2016) :

- risques importants identifiés : hypoglycémie sévère en association à d'autres antidiabétiques, lithiase biliaire, complications liée à une rétinopathie diabétique
- risques importants potentiels : réactions allergiques sévères, pancréatites aiguës, néoplasie maligne, cancer du pancréas, cancer médullaire de la thyroïde
- informations manquantes concernant la tolérance : Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement, chez les patients avec insuffisance rénale terminale, avec une insuffisance cardiaque de classe IV (NYHA) ou avec atteinte hépatique.

08.3 Qualité de vie

Dans les études ayant évalué l'efficacité du semaglutide sur le contrôle glycémique (SUSTAIN2, 3, 4, 5 et 7), la satisfaction du patient vis-à-vis du traitement antidiabétique a été évaluée via le questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), ainsi que la qualité de vie du patient par le questionnaire général SF-36.

En raison du caractère en ouvert des études SUSTAIN3, 4 et 7, d'un pourcentage d'environ 20 % de données manquantes dans chacune des études, et compte tenu de l'absence d'analyse hiérarchisée pour ces critères, malgré la multiplicité des tests impliquant une inflation du risque α , ces données ne peuvent être exploitées.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'OZEMPIC (semaglutide), analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire, repose sur les données de sept études de phase III randomisées, réalisées chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou un traitement antidiabétique.

Données d'efficacité

Six de ces études avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité du semaglutide 0,5 et 1 mg sur le contrôle glycémique, par rapport au placebo ou à comparateur actif, avec pour critère de jugement principal la variation d'HbA1c. Le critère de jugement secondaire de variation de poids, évalué dans chaque étude a été intégrée dans une analyse hiérarchisée des critères (gestion de l'inflation du risque α).

- Etude SUSTAIN1, en double aveugle, en monothérapie (N=388 patients randomisés)

Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide (0,5 mg et 1 mg) en monothérapie par rapport au placebo chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules avec une différence de -1,5 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo et de -1,4 % de variation du taux d'HbA1c à 30 semaines entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo.

Le semaglutide en monothérapie a été supérieur au placebo en termes de variation du poids à 30 semaines avec une différence de -2,8 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo, et de -3,6 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo.

- Etude SUSTAIN7, en ouvert, en association avec la metformine (N=1201 patients randomisés)

Cette étude a démontré la supériorité du semaglutide (0,5 mg et 1 mg) par rapport au dulaglutide (un autre analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire), en association à la metformine, chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé par metformine seule, avec une différence de -0,4 % de variation du taux d'HbA1c à 40 semaines entre le groupe semaglutide et le groupe dulaglutide retrouvée pour les deux doses testées, après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (marge de non-infériorité de 0,4 %).

Le semaglutide a été supérieur au placebo, en situation de bithérapie avec la metformine, sur la variation du poids à 40 semaines avec une différence de -2,3 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe dulaglutide 0,75 mg, et de -3,6 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe dulaglutide 1 mg.

- Etude SUSTAIN2, en double aveugle, en association à la metformine et/ou la pioglitazone (N=1231 patients randomisés)

Dans cette étude, le semaglutide 0,5 et 1 mg a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 95 % des patients ; les 5 % restants étant traités par l'association de la metformine à la pioglitazone dont l'utilisation a été suspendue en France.

Cette étude a montré la supériorité du semaglutide (0,5 mg et 1 mg) par rapport à la sitagliptine (200 mg/jour), en association à la metformine et/ou la pioglitazone, sur la variation du taux d'HbA1c à 56 semaines, avec une différence de -0,8 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe sitagliptine et de -1,1 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe sitagliptine ; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (marge de non-infériorité de 0,3 %).

Le semaglutide a été supérieur à la sitagliptine dans ces conditions en termes de variation du poids à 56 semaines avec une différence de -2,4 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe sitagliptine, et de -4,2 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe sitagliptine.

- Etude SUSTAIN4, en ouvert, en association à la metformine avec ou sans sulfamide (N=1089 patients randomisés)

Dans cette étude, le semaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 48 % des patients, et de trithérapie avec metformine et sulfamide pour les 52 % restants.

Cette étude a montré la supériorité du semaglutide (0,5 mg et 1 mg) par rapport à l'insuline glargine, en association à la metformine +/- un sulfamide, sur la variation du taux d'HbA1c à 30 semaines, avec une différence d'environ -0,4 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe insuline glargine et de -0,8 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe insuline glargine ; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (marge de non-infériorité de 0,3 %).

Le semaglutide a été supérieur à l'insuline glargine dans ces conditions sur la variation du poids à 30 semaines avec une différence de -4,6 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe insuline glargine, et de -6,3 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe insuline glargine.

- Etude SUSTAIN3, en ouvert, en association à 1 ou 2 ADO (N=813 patients randomisés)

Dans cette étude, le semaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 46 % des patients, de trithérapie avec metformine et sulfamide 44 %, les patients restants étant traités par metformine, sulfamide ou pioglitazone dont les combinaisons sont inconnues.

Cette étude a montré la supériorité du semaglutide 1 mg par rapport à l'exénatide LP 2 mg (autre analogue du GLP-1 hebdomadaire), en association à 1 ou 2 ADO sur la variation du taux d'HbA1c à 56 semaines, avec une différence d'environ - 0,6 % entre les groupes ; la supériorité a été testée après avoir démontré une non-infériorité sur la population en per protocole (marge de non-infériorité de 0,3 %).

Le semaglutide a été supérieur à l'exénatide LP en termes de variation du poids à 56 semaines (critère secondaire) avec une différence de -4,2 kg entre les groupes.

- Etude SUSTAIN5, en double aveugle, en association à l'insuline basale avec ou sans metformine (N=397 patients randomisés)

Dans cette étude, le semaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec l'insuline glargine pour 17 % des patients, et de trithérapie avec insuline glargine et metformine pour 83 %.

Cette étude a montré la supériorité du semaglutide (0,5 et 1 mg) par rapport au placebo, en association à la l'insuline basale +/- la metformine, sur la variation du taux d'HbA1c à 30 semaines avec une différence d'environ -1,4 % entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo et de -1,8 % entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo.

Le semaglutide a été supérieur au placebo en termes de variation du poids à 30 semaines avec une différence de -2,3 kg entre le groupe semaglutide 0,5 mg et le groupe placebo, et de -5,1 kg entre le groupe semaglutide 1 mg et le groupe placebo.

Données de tolérance

La septième étude, SUSTAIN6, avait pour objectif principal de démontrer qu'un traitement par semaglutide 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 un critère composite, à savoir le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC non fatals.

Cette étude a montré, avec 3297 patients randomisés, la non-infériorité du semaglutide par rapport au placebo sur le critère principal avec un HR de 0,74 (IC 95 % [0,58;0,95]), sur la base de 108 patients ayant rapporté au moins un événement cardiovasculaire dans le groupe semaglutide (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 composite (3,9 % des patients du groupe placebo et 2,8 % des patients du groupe semaglutide).

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

Le profil de tolérance générale du semaglutide est similaire à celui connu pour les autres analogues du GLP-1, avec une incidence importante d'événements indésirables gastro-intestinaux. Une surveillance est portée sur les risques importants identifiés d'hypoglycémie sévère en association à d'autres antidiabétiques, de lithiase biliaire, et de complications liée à une rétinopathie diabétique (du fait d'un nombre plus élevé de ces complications dans le groupe semaglutide). Il en est de même pour les risques importants potentiels de réactions allergiques sévères, pancréatites aiguës, néoplasies malignes, cancers du pancréas, et cancers médullaires de la thyroïde.

Remarques

Données en monothérapie

Les patients inclus dans l'étude ayant évalué le semaglutide en monothérapie, par rapport au placebo, sont des patients avec un DT2 non contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques seules, ce qui ne correspond pas à l'indication de l'AMM qui réserve OZEMPIC en monothérapie aux patients intolérants à la metformine. De plus, l'absence de comparaison du semaglutide à un autre antidiabétique oral, en particulier les sulfamides, ne permet pas de positionner et d'évaluer OZEMPIC par rapport à ces derniers, qui sont recommandés chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.

Données en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide

Plusieurs études ont évalué la supériorité de l'efficacité de l'association du semaglutide à la metformine sur la variation d'HbA1c, par rapport à des comparateurs actifs ; ces données appellent les remarques suivantes :

- la quantité d'effet par rapport un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide, en injection hebdomadaire, est modérée (-0,4 % par rapport au dulaglutide), dans une étude dont l'intérêt est limité en raison de son caractère ouvert,
- les données de comparaison du semaglutide par rapport à la sitagliptine en administration journalière sont d'intérêt limité en raison de la faible pertinence de ce comparateur à ce stade de la stratégie thérapeutique, chez des patients n'ayant pas de contre-indication à l'utilisation d'un sulfamide ; en effet, en cas d'absence de contrôle de la glycémie sous metformine, le passage à une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant est préconisé. Ainsi une comparaison à un sulfamide hypoglycémiant plutôt que la sitagliptine aurait dû être privilégiée en l'absence de contre-indication énoncée dans les critères d'inclusion.
- les données de comparaison à l'insuline glargine montrant une quantité d'effet globale modérée (de -0,4 à -0,8 %), sur une étude en ouvert, proviennent d'une population de patients hétérogènes en termes de traitement concomitant (dont 48 % étaient finalement traités en bithérapie avec la metformine) ; en l'absence d'ajustement sur ce facteur, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet d'OZEMPIC dans l'indication de la bithérapie avec la metformine par rapport à ce comparateur.
- les données de comparaison à l'exénatide LP montrant une quantité d'effet globale modérée de -0,6 %, souffrent du même problème d'inclusion de patients hétérogènes (46 % de patients traités en bithérapie avec la metformine), sans ajustement sur ce facteur, ainsi que du caractère ouvert de l'étude.

Les seules données disponibles en situation de bithérapie avec un sulfamide proviennent de l'étude ayant comparé le semaglutide à l'exénatide LP, ayant inclus une population hétérogène en termes de traitement concomitant. Le pourcentage de patients traités par sulfamide, inférieur à 10 %, ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'association du semaglutide à un sulfamide.

Données en trithérapie avec la metformine et un sulfamide

Deux études ont évalué le semaglutide en situation de trithérapie avec la metformine et un sulfamide et ont montré sa supériorité par rapport à l'insuline glargine, puis par rapport à un autre analogue du GLP-1 (exénatide LP). Ces études précédemment décrites, ayant inclus une population hétérogène de patients et analysées sans ajustement sur le traitement concomitant ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet par rapport à ces comparateurs à ce stade de la stratégie thérapeutique ; en effet, seule la moitié des patients étaient traités par trithérapie. La quantité d'effet globale, modérée et partagée avec les patients sous bithérapie avec la metformine, a été de -0,4 % à -0,8 % par rapport l'insuline glargine et de -0,6 % par rapport à l'exénatide LP.

Données en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec l'insuline et la metformine

Une étude a évalué le semaglutide par rapport au placebo dans une population hétérogène en termes de traitement concomitant, principalement traitée par trithérapie avec la metformine et l'insuline basale, moins de 20 % étant traités par insuline seule. Bien que la quantité d'effet par rapport au placebo soit importante (de -1,4 % à -1,8 %), le choix du placebo comme comparateur, ne permet pas de positionner OZEMPIC par rapport à l'un des 3 schémas préconisés pour intensifier l'insulinothérapie (passage progressif à un schéma basal/bolus, passage d'emblée à un schéma basal/bolus, passage à deux injections d'insuline prémix) ou par rapport à un autre analogue du GLP-1, chez les patients DT2 non contrôlés par une bithérapie insuline et metformine.

Données de tolérance cardiovasculaire

Les résultats de l'étude SUSTAIN6, portant sur une population importante de patients avec diabète de type 2 et à haut risque vasculaire, rassurent sur le fait que le semaglutide n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo.

La portée des résultats de cette étude est toutefois limitée par les points suivants :

- la non infériorité appliquée sur un critère de jugement composite : l'utilisation de limites différentes de non infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.
- les conditions de l'étude qui permettaient l'adaptation des traitements antidiabétiques après la randomisation et des traitements cardiovasculaires se rapprochent d'une étude pragmatique, et ne permettent pas de s'assurer que l'effet observé soit uniquement imputable au semaglutide.

Il convient de rappeler que cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le semaglutide par rapport aux alternatives. De plus, au-delà des limites évoquées ci-dessus, le choix du placebo est acceptable pour une étude de tolérance mais n'est pas adapté pour une démonstration probante d'efficacité sur les événements cardiovasculaires.

De façon générale, les données disponibles appellent les remarques suivantes.

Leur transposabilité à la population française n'est pas assurée, celles-ci provenant pour plus de la moitié de patients inclus aux Etats-Unis.

L'inclusion de patients répondant aux critères recommandés pour la prescription d'analogue du GLP-1 (IMC≥30, ou en situation à risque de prise de poids ou de survenue d'hypoglycémies préoccupante) n'est pas garantie.

Enfin, la Commission regrette l'absence de données démontrant une réduction de la morbi-mortalité associée à la prise de semaglutide.

Conclusion

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact d'OZEMPIC sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, OZEMPIC n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Plusieurs études de phase III sont en cours chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, avec une disponibilité des résultats envisagée pour 2019 :

- étude SUSTAIN8, versus canagliflozine (inhibiteur du SGLT-2)
- étude SUSTAIN9, versus placebo, en association à un inhibiteur du SGLT2
- étude SUSTAIN10, versus liraglutide
- étude SUSTAIN CHINA MRCT, versus sitagliptine

D'autres études de phase III débiteront dans les prochaines années :

- - étude SUSTAIN 11, versus schéma insuline basale/bolus (fin prévue en 2021)
- étude SUSTAIN TEENS, versus placebo (fin prévue en 2027)
- étude SUSTAIN rétinopathie, versus placebo (fin prévue en 2024)
- étude SUSTAIN néphropathie, versus placebo (fin prévue en 2024)

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, la stratégie médicamenteuse recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine ;
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :

- si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par insuline + metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable dans les situations particulières suivantes.

Au stade de la bithérapie avec metformine ou sulfamide

- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants :

Si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

Compte tenu des données disponibles, OZEMPIC est une alternative supplémentaire en bithérapie avec la metformine, dans cette situation.

-En cas d'échec d'une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée)

Si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$ ou en cas d'échec de la bithérapie orale : un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

En l'absence de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité du semaglutide en bithérapie avec un sulfamide, l'association d'OZEMPIC à un sulfamide hypoglycémiant dans cette situation n'est pas recommandée.

Au stade de la trithérapie avec metformine et sulfamide

Un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

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

Malgré le faible niveau de preuve des données disponibles du semaglutide en situation de trithérapie avec metformine et un sulfamide, provenant d'études en population hétérogène, ne permettant pas de connaître précisément la quantité d'effet à ce stade, OZEMPIC est une alternative supplémentaire en trithérapie avec la metformine et un sulfamide, dans ces situations.

Au stade de l'insulinothérapie

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir le liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou le dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Compte tenu de :

- **la faible pertinence du choix du placebo comme comparateur dans l'étude ayant évalué le semaglutide en association avec l'insuline basale et/ou la metformine, alors que l'insuline rapide était un comparateur possible et pertinent,**
- **la perte de chance potentielle à prescrire le semaglutide par rapport à une insuline rapide en l'absence de données de comparaison à ce comparateur,**

OZEMPIC n'est pas recommandé en association avec une insuline basale avec ou sans metformine (bi- ou trithérapie).

La Commission considère que les résultats de l'étude SUSTAIN6 rassurent quant à la tolérance cardio-vasculaire du semaglutide. Toutefois, les risques associés aux analogues du GLP-1, notamment vis-à-vis du cancer du pancréas, font toujours l'objet d'un suivi national renforcé.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

► Les spécialités OZEMPIC entrent dans le cadre du traitement curatif et préventif des hyperglycémies du diabète de type 2.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'OZEMPIC est, au regard d'un profil de tolérance similaire aux autres analogues du GLP-1 :

- important en bithérapie en association avec la metformine, d'après les données disponibles dans 4 études comparatives, dont une réalisée spécifiquement dans cette population, en comparaison à un autre analogue du GLP-1 (dulaglutide) ;
- important en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide, malgré la seule disponibilité d'une quantité d'effet globale du semaglutide dans une population hétérogène mélangeant des patients traités en bi- et trithérapie, par rapport à l'insuline glargine ou à un autre analogue du GLP-1 ;
- non établi en bithérapie en association avec un sulfamide, compte tenu du faible pourcentage de patients inclus avec cette association (<10 %) dans une étude ayant comparé le semaglutide à un autre analogue du GLP-1, l'exénatide LP ;
- non établi en bithérapie avec une insuline basale, compte tenu du faible pourcentage de patients inclus avec cette association (13 %) dans une étude ayant comparé le semaglutide au placebo, comparateur non pertinent ;
- non établi en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine, compte tenu des seules données disponibles de comparaison à un placebo, et de la perte de chance potentielle à prescrire le semaglutide au lieu d'une insuline rapide, en l'absence de données de comparaison à ce comparateur pertinent.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► 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).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications micro- et macrovasculaires associées à cette maladie,
 - de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
 - du besoin médical, actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c, mais persistant à disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire.
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence de réponse supplémentaire du semaglutide au besoin médical identifié au regard des données d'efficacité disponibles sur le contrôle glycémique, des données de tolérance, en l'absence de donnée sur la réduction du risque de morbi-mortalité,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- OZEMPIC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OZEMPIC est :

- **Important**
 - **en bithérapie en association à la metformine,**

- en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide.
- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :
 - en monothérapie
 - en bithérapie en association à un sulfamide,
 - en bithérapie en association à une insuline basale
 - en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 En bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout du semaglutide 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 semaglutide 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 semaglutide en situation de bithérapie avec la metformine, ni de celle de l'ajout du semaglutide en situation de trithérapie avec metformine/sulfamide,
- ces démonstrations se basant uniquement sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA1c,
- des résultats de l'étude de tolérance SUSTAIN6 qui a démontré que le semaglutide n'induisait pas un surcroît d'événements cardio-vasculaires 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 semaglutide, dans un contexte où l'étude SUSTAIN6 n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le semaglutide 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.

10.2.2 En monothérapie, en bithérapie en association avec un sulfamide ou une insuline basale, et en trithérapie en association avec une insuline basale et la metformine

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible d'OZEMPIC 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.

Les données épidémiologiques les plus récentes permettent de considérer qu'en 2016, 3,286 millions de patients diabétiques sont traités pharmacologiquement parmi lesquels environ 3,128 millions sont des patients diabétiques de type 2²⁵.

Une analyse des données d'ENTRED 2007²⁶ 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 présentant un taux d'HbA1c > 8% et un IMC ≥ 30kg/m².

D'après les données de l'étude ENTRED 2007, le nombre de patients éligibles à un analogue du GLP-1 (taux d'HbA1c > 8 %, IMC ≥ 30 kg/m²), serait de 23 300 en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine et de 59 900 en échec d'une bithérapie par metformine et sulfamide²⁷.

Estimation

Au total, la population cible d'OZEMPIC est estimée à environ 83 200 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 dans les indications :

- en bithérapie en association à la metformine,
- en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- en monothérapie,
- en bithérapie en association à un sulfamide,
- en bithérapie en association à une insuline basale,
- en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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

²⁵ InVS. Données épidémiologiques – Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>

²⁶ Fournier C. Etude ENTRED (Echantillon National Témoignatif des Personnes Diabétiques Traitées). 2011.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. VICTOZA. 5 décembre 2018.