

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tirzépatide

MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et 15 mg,**solution injectable en stylo pré-rempli****Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024**

- Diabète de type 2
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « 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 bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et une insuline basale »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Dans le périmètre du remboursement :**

En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO (tirzépatide), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, est une option thérapeutique du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux, dans des situations particulières, à savoir si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou une bithérapie. Compte tenu des données cliniques disponibles, l'efficacité du tirzépatide a été démontrée uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et une insuline basale.

Contrairement aux 2 analogues du GLP-1, dulaglutide et liraglutide, qui ont démontré une réduction du critère 3P-MACE dans l'étude REWIND (dulaglutide) et dans l'étude LEADER (liraglutide), on ne dispose d'aucune donnée démontrant un éventuel bénéfice cardiovasculaire de MOUNJARO (tirzépatide).

	<p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>En l'absence de donnée clinique pertinente, MOUNJARO (tirzépate) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. Son efficacité a été démontrée uniquement dans les associations mentionnées ci-dessus.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>– MODERE uniquement « 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 bithérapie avec la metformine, • en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, • en trithérapie avec la metformine et une insuline basale » <p>– INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p>
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>MOUNJARO (tirzépate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge 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 bithérapie avec la metformine, – en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, – en trithérapie avec la metformine et une insuline basale. <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'efficacité démontrée du tirzépate par rapport à des comparateurs actifs (sémaglutide, insuline glargine, insuline dégludec, insuline lispro) sur un critère de jugement biologique intermédiaire de variation de l'HbA1c et sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé de perte de poids, uniquement en association avec la metformine, avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, avec la metformine et une insuline basale, – de l'absence de démonstration d'un bénéfice du tirzépate sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité, notamment cardiovasculaires (réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel) ou rénaux, – du profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP-1, – mais des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP et la non inclusion dans les études des patients atteints de rétinopathie diabétique sévère, <p>la Commission considère que MOUNJARO (tirzépate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les analogues du GLP-1 (cf. paragraphe 2.2), chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, uniquement en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.</p>

Population cible	La population cible est estimée à 213 000 patients.
Demande de données	Considérant les incertitudes sur les bénéfices cardiovasculaires de MOUNJARO (tirzépatide) dans le diabète de type 2, la Commission souhaite avoir connaissance des résultats de l'étude de phase III SURPASS-CVOT, versus dulaglutide, sur la survenue du critère MACE-3, en ajout au traitement standard du diabète de type 2, chez des patients à haut risque cardiovasculaire, dont les résultats seront disponibles en 2025. La Commission réévaluera MOUNJARO (tirzépatide) à la lumière de ces résultats et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.
Recommandations particulières	<p>→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</p> <p>Compte tenu du constat de mésusage des analogues du GLP-1 qui ont l'AMM dans le diabète de type 2 et qui sont utilisés pour la perte de poids à des fins esthétiques et des risques associés à ce mésusage, la Commission de la Transparence estime qu'il est important de mettre en place des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance des analogues du GLP-1 ainsi que du tirzépatide.</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.2.1 Etude versus sémaglutide chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine (SURPASS-2)	16
3.2.2 Etude versus insuline dégludec chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine ± iSGLT-2 (SURPASS-3)	18
3.2.3 Etude versus insuline glargine chez des patients à haut risque de survenue d'événements cardiovasculaires (SURPASS-4)	21
3.2.4 Etude versus insuline lispro chez des patients insuffisamment contrôlés par insuline glargine ± metformine (SURPASS-6)	24
3.3 Profil de tolérance	26
3.3.1 Données issues de la méta-analyse cardiovasculaire du programme SURPASS	26
3.3.2 Données de tolérance générales issues des études de phase 3	27
3.4 Données d'utilisation	29
3.5 Modification du parcours de soins	29
3.6 Programme d'études	29
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	31
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	31
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	34
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « MOUNJARO 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. <p>Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. »</p> <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « MOUNJARO 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 bithérapie avec la metformine,– en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,– en trithérapie avec la metformine et une insuline basale. » <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Tirzépatide (A10BX16)</p> <p>MOUNJARO 2,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 0 6) <p>MOUNJARO 5 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 1 3) <p>MOUNJARO 7,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 2 0) <p>MOUNJARO 10 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 3 7) <p>MOUNJARO 12,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 5 1) <p>MOUNJARO 15 mg solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 6 8) <p>MOUNJARO 2,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 0 7) <p>MOUNJARO 5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 1 4)

	<p>MOUNJARO 7,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 3 8)</p> <p>MOUNJARO 10 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 4 5)</p> <p>MOUNJARO 12,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 5 2)</p> <p>MOUNJARO 15 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <p>– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 7 6)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	LILLY FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022</p> <p>Date du rectificatif : 11/12/2023 (extension d'indication dans le contrôle du poids)</p> <p>Plan de gestion des risques</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>– Liste I</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose initiale de tirzépate est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours.</p> <p>Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament utilisé dans le traitement du diabète.
Mécanisme d'action	Le tirzépate est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines α et β du pancréas, dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes. De plus, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau importantes pour la régulation de l'appétit.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, en Europe, MOUNJARO (tirzépate) est pris en charge dans une indication restreinte au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, dans l'indication de l'AMM en Allemagne.

	Aux Etats-Unis, MOUNJARO (tirzépate) a une AMM plus large, à savoir « en tant qu'adjuvant au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 ».
Autres indications de l'AMM	MOUNJARO (tirzépate) est également indiqué dans « le contrôle du poids » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 10 juillet 2024. • Date d'adoption : 17 juillet 2024. – Contribution de parties prenantes : contribution écrite de la Fédération Française des Diabétiques (FFD). – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le diabète est un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est de plus en plus souvent appliqué au diabète de type 2 (DT2) (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés¹. Le DT2 n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes². Le DT2 est une maladie chronique métabolique, qui se caractérise par l'association d'une insulino-résistance et d'une carence relative en insuline, dont témoigne un excès durable de la concentration de glucose dans le sang, appelé hyperglycémie.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires touchant notamment le système oculaire, le système nerveux, la fonction rénale ; mais également macrovasculaires avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui représentent la 1^{ère} cause de décès chez les patients ayant un DT2. A côté de la maladie coronaire dont le diabète est un facteur de risque, il existe d'autres mécanismes par lesquels le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque : microangiopathie, facteurs métaboliques, fibrose, etc³.

Selon les données de Santé Publique France⁴, la mortalité globale des personnes diabétiques âgées de 45 ans et plus traitées par médicament a diminué entre les périodes 01/2002-12/2006 et 08/2007-07/2012 de 26 % chez les hommes et 11 % chez les femmes. Cette diminution est essentiellement due à la baisse de la mortalité par maladies cardiovasculaires, complications majeures du diabète. L'excès de mortalité par rapport à la population générale reste élevé sur la période 2007-2012 pour les hommes (+34 %) comme pour les femmes (+51 %). Les hommes comme les femmes diabétiques âgés de 45 ans et plus inclus dans la cohorte Entred 2001 ont un excès de mortalité à 10 ans, par rapport à la population générale, par maladies cardiovasculaires et rénales ainsi que pour certaines localisations de cancer : pancréas, foie et côlon-rectum. La surmortalité est plus élevée pour les deux sexes pour les maladies de l'appareil digestif, les maladies infectieuses et les maladies respiratoires dont les pneumopathies.

¹ Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. D. Simon, Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, Paris - Inserm U-258, Villejuif, E. Eschwege, Inserm U-258, Villejuif. BEH n° 20-21/2002.

² American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020 Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

³ A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.

La qualité de vie des personnes diabétiques de type 2 dépend beaucoup des conséquences du diabète (complications, dépendance pour les activités de la vie quotidienne) mais aussi des facteurs socio-économiques et du soutien social. A tout âge, les scores de qualité de vie observés sont plus faibles chez les femmes⁴.

Épidémiologie

En France en 2020, 3,8 millions de personnes sont traitées pour un diabète, dont 92% pour un DT2 soit 3,5 millions de personnes (ce qui représente 5,3 % de la population)⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

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

Selon les recommandations de la HAS mises à jour en 2024⁵, la metformine reste à ce jour le traitement recommandé en 1^{ère} intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire une autre alternative adaptée au patient selon son statut cardiovasculaire, rénal, cardiaque, âge, et selon l'ordre de préférence (grade AE) :

- inhibiteur du SGLT2 (iSGLT2) ou agoniste du récepteur au GLP-1 (aGLP1)⁶ pour leurs effets cardio et néphroprotecteurs, ou leur impact pondéral ;
- inhibiteur de la DPP-4 (iDPP4) en l'absence d'insuffisance cardiaque, de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie, de néphropathie diabétique ou d'un haut risque cardiovasculaire.

En bithérapie avec la metformine, l'association recommandée est :

- iSGLT2 ou aGLP1 en cas d'antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée ou en prévention primaire chez le patient à haut risque cardio-vasculaire,
- iSGLT2 en cas de maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque avérée,
- aGLP1 en cas d'obésité,
- iSGLT2 ou aGLP1, iDPP4 ou autre (sulfamide hypoglycémiant, acarbose, répaglinide) en prévention primaire chez le patient à risque cardio-vasculaire modéré.

⁴ Diabète– Santé publique France (santepubliquefrance.fr) Mis à jour le 14 novembre 2023

⁵ HAS. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Recommandation. Validé par le Collège le 30 mai 2024.

⁶ Ces molécules sont non remboursables en monothérapie.

En trithérapie avec la metformine, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés (grade C), sous réserve d'absence d'association contre-indiquée ou d'intolérance à une molécule et par ordre préférentiel :

- iSGLT2 ou aGLP1 si ces molécules ne sont pas déjà incluses dans la prise en charge,
- iDPP4 en l'absence d'aGLP1 déjà inclus dans la prise en charge,
- sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies,
- répaglinide en cas de maladie rénale,
- voire inhibiteurs des alphaglycosidases intestinales.

L'instauration d'une trithérapie avec l'insuline est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules, des associations médicamenteuses et des préférences du patient. En adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, il est recommandé de débiter (grade AE) par une injection quotidienne basale (analogue lent de l'insuline, insuline intermédiaire) selon la situation du patient (en particulier, risque d'hypoglycémies nocturnes).

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée (grade AE) :

- préférentiellement, un schéma basal-bolus : insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée ;
- schéma de 1 à 2 injections par jour d'insuline (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux utilisés en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Incrétino-mimétiques ou analogues du GLP-1 (voie injectable)				
TRULICITY (dulaglutide) Lilly	Chez l'adulte atteint de DT2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : <ul style="list-style-type: none"> - monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. - association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. 	21/07/2021	Important (ISP) : Bithérapie + MET Trithérapie + MET + INS Trithérapie + MET + SULF Insuffisant : Monothérapie Bithérapie + SULF Bithérapie + INS	ASMR IV

<p>BYETTA (exénatide) AstraZeneca</p>	<p>Dans le traitement du DT2 en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à la metformine – aux sulfamides hypoglycémiant – aux thiazolidinediones – à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant – à la metformine et une thiazolidinedione <p>chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.</p> <ul style="list-style-type: none"> – en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. 	21/07/2021	<p>Important :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + INS Trithérapie + MET + SULF</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Bithérapie + INS</p>	ASMR V
<p>BYDUREON (exénatide) AstraZeneca</p>	<p>Chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de DT2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire adapté et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie</p>	21/07/2021	<p>Important :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Bithérapie + INS Trithérapie + MET + INS</p>	ASMR V
<p>VICTOZA (liraglutide) Novo Nordisk</p>	<p>Chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du DT2 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 d'une contre-indication – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. 	21/07/2021	<p>Important (ISP) :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + INS Trithérapie MET + SULF</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + INS</p>	ASMR IV
<p>OZEMPIC (sémaglutide) Novo Nordisk</p>	<p>Chez les adultes pour le traitement du DT2 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. 	21/07/2021 23/03/2022	<p>Modéré :</p> <p>Bithérapie + MET Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + INS Bithérapie + SULF</p>	ASMR V

Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (voie orale)

<p>FORXIGA (dapagliflozine) AstraZeneca</p>	<p>Chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. – en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2 	18/11/2020	<p>Important (ISP) :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET+ INS</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + INS</p>	ASMR IV
---	--	------------	--	---------

<p>INVOKANA (canagliflozine) Janssen-Cilag</p>	<p>Dans le traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - en complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète. 	<p>21/10/2020</p>	<p>Important (ISP): Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET+ SULF Trithérapie + MET + INS Maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II).</p> <p>Insuffisant : Monothérapie Bithérapie + INS</p>	<p>ASMR IV (DT2 en bithérapie, trithérapie) ASMR III (Maladie rénale chronique)</p>
<p>JARDIANCE (empagliflozine) Boehringer Ingelheim</p>	<p>Chez les adultes pour le traitement du DT2 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 ; - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. 	<p>21/10/2020</p>	<p>Important (ISP) : Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant : Monothérapie Bithérapie + INS</p>	<p>ASMR IV</p>

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)

<p>JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) MSD, Pierre Fabre Médicament</p>	<p>Chez les patients adultes DT2, pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. - en bithérapie orale, en association à <ul style="list-style-type: none"> • la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. • un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. - en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. <p>en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et</p>	<p>21/07/2021</p>	<p>Modéré : Monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour le dosage 25 mg, 50 mg Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant : Monothérapie pour le dosage 100 mg, Bithérapie + INS.</p>	<p>ASMR V</p>
--	---	-------------------	--	---------------

	exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.			
GALVUS/JALRA (vildagliptine) Novartis Pharma	<p>Dans le traitement du DT2 chez l'adulte :</p> <p>En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p>En bithérapie orale, en association avec</p> <ul style="list-style-type: none"> – la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, – un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, – une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. <p>En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p> <p>En association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.</p>	21/07/2021	<p>Faible :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + insuline.</p>	ASMR V
ONGLYZA (saxagliptine) AstraZeneca	<p>Chez les patients adultes atteints de DT2 pour améliorer le contrôle de la glycémie 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 d'une contre-indication, – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie. 	21/07/2021	<p>Faible :</p> <p>Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + insuline</p>	ASMR V
TRAJENTA (linagliptine) Boehringer Ingelheim	<p>En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de DT2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale, – en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris 	21/07/2021	<p>Modéré :</p> <p>Bithérapie + MET Trithérapie + MET + SULF Trithérapie + MET + INS</p> <p>Insuffisant :</p> <p>Monothérapie Bithérapie + INS</p>	ASMR V

	l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.			
VIPIDIA (alogliptine) Takeda	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémifiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat	21/07/2021	Modéré : Bithérapie + MET Bithérapie + SULF Trithérapie + MET + INS Insuffisant : Monothérapie Trithérapie + MET + SULF	ASMR V

Insulines d'action rapides et analogues (voie injectable)

ACTRAPID (insuline NPH) Novo Nordisk	Traitement du diabète	03/02/2016 (RI)	Important	-
INSUMAN INFUSAT (insuline humaine recombinante soluble) Sanofi-Aventis	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline	03/05/2017 (RI)	Important	-
UMULINE RAPIDE (insuline NPH) Lilly	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	03/05/2017 (RI)	Important	
FIASP (insuline asparte) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte ⁷ .	19/07/2017	Important	ASMR V
HUMALOG (insuline lispro) Lilly	Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal ⁸ .	19/07/2017 (RI)	Important	-
INSULINE LISPRO SANOFI (insuline lispro) Sanofi-Aventis (biosimilaire d'HUMALOG)	Traitement des adultes et des enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. INSULINE LISPRO SANOFI est également indiquée pour la stabilisation initiale du diabète.	5/12/2018	Important	ASMR V
LYUMJEV (insuline lispro) Lilly	Traitement du diabète chez les adultes.	10/06/2020	Important	ASMR V
APIDRA (insuline glulisine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/02/2016 (RI)	Important	
NOVORAPID (Insuline asparte) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans ⁹ .	17/06/2015 (RI)	Important	-

⁷ FIASP (insuline asparte) est également indiqué chez l'enfant à partir de 1 an et l'adolescent (avis de la Commission de la Transparence du 8/07/2020)

⁸ HUMALOG (insuline lispro) est également indiqué chez l'enfant.

⁹ NOVORAPID (insuline asparte) est également indiqué chez l'enfant à partir de 1 an.

Insulines d'action intermédiaire et analogues à longue durée d'action (voie injectable)

INSULATARD (insuline NPH) Novo Nordisk	Traitement du diabète.	03/02/2016 (RI)	Important	
INSUMAN BASAL (insuline NPH) Sanofi-Aventis	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	19/03/2014 (RI)	Important	-
UMULINE NPH (insuline NPH) Lilly	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	03/05/2017 (RI)	Important	-
LEVEMIR (insuline détémir) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans ¹⁰ .	4/03/2015 (RI)	Important	-
LANTUS (insuline glargine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	18/04/2018 (RI)	Important	-
ABASAGLAR (insuline glargine) Lilly	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	23/09/2015	Important	ASMR V
TOUJEO (insuline glargine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète sucré de l'adulte ¹¹ .	18/04/2018 (RI)	Important	-
TRESIBA (insuline dégludec) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an.	06/02/2019 (réévaluation)	Important	ASMR IV

Tous ces traitements sont pris en charge en France.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation car bien que disposant d'une AMM dans le diabète de type 2, ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- STEGLATRO (ertugliflozine) (avis du 20/03/2019)
- RYBELSUS (sémaglutide) (avis du 21/07/2021)
- LYXUMIA (lixisénatide) (avis du 21/07/2021)

➔ Traitements non-médicamenteux

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

¹⁰ LEVEMIR (insuline détémir) est également indiqué chez l'enfant à partir de 1 an.

¹¹ TOUJEO (insuline glargine) est également indiqué chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent.

2.3 Couverture du besoin médical

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

Il existe un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de MOUNJARO (tirzépatide) repose sur 4 études cliniques de phase III, comparatives versus comparateur cliniquement pertinent, réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlé ($HbA1c \geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$ ou $11,0\%$) :

- SURPASS-2 versus sémaglutide à la dose de 1 mg, chez des patients sous traitement stable par metformine¹²,
- SURPASS-3 versus insuline dégludec, chez des patients sous traitement stable par metformine avec ou sans inhibiteur du SGLT2¹³,
- SURPASS-4 versus insuline glargine, chez des patients avec une augmentation avérée du risque cardiovasculaire sous traitement par 1 à 3 antidiabétiques oraux¹⁴.
- SURPASS-6 versus insuline lispro, chez des patients sous traitement optimisé par insuline basale avec ou sans metformine¹⁵.

Les résultats d'efficacité de 2 études versus placebo ne sont pas présentés car compte tenu de la disponibilité de comparateurs cliniquement pertinents, il est attendu une étude versus traitement actif. Les données de ces études ont été prises en compte pour l'analyse de la tolérance du tirzépatide. Il s'agit des études :

- SURPASS-1 versus placebo, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique (étude non publiée),
- SURPASS-5 versus placebo, chez des patients insuffisamment contrôlés par l'insuline glargine avec ou sans metformine (étude non publiée).

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse visant à évaluer la sécurité cardiovasculaire du tirzépatide¹⁶. L'étude SURPASS-CVOT est en cours afin de d'évaluer les bénéfices cardiovasculaires

¹² Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzépatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 5 août 2021;385(6):503-15.

¹³ Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzépatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4. Epub 2021 Aug 6.

¹⁴ Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzépatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2021;398(10313):1811-24.

¹⁵ Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, et al. Tirzépatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 7 nov 2023;330(17):1631.

¹⁶ Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzépatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. mars 2022;28(3):591-8.

potentiels du tirzépate versus le dulaglutide, lequel a montré des bénéfices cardiovasculaires dans l'étude REWIND¹⁷ (cf. paragraphe 3.6).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus sémaglutide chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine (SURPASS-2)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert¹⁸ (les doses de tirzépate (TZP) étaient attribuées en aveugle), en groupes parallèles, comparant le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg au sémaglutide 1 mg, en association à la metformine. L'objectif principal de l'étude était de démontrer que tirzépate, aux dosages 10 mg et/ou 15 mg, administré une fois par semaine, était non-inférieur au sémaglutide 1 mg en termes de variation de l'HbA1c, mesurée entre la randomisation et la semaine 40, chez des patients atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par metformine. Les patients DT2 inclus avaient une HbA1c $\geq 7,0$ % et $\leq 10,5$ % lors de la première visite et étaient traités par metformine à une posologie $\geq 1 500$ mg/j pendant au moins 3 mois précédant la première visite et entre les visites 1 et 3.

L'étude a débuté le 30 juillet 2019 (1^{er} patient inclus) dans 128 centres, répartis dans 8 pays et l'analyse principale a eu lieu le 21 février 2021.

L'étude comportait 3 périodes :

- période 1 : période de sélection / préparatoire de 3 semaines,
- période 2 : période de traitement de 40 semaines,
- période 3 : période de suivi de 4 semaines.

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 1, avec une stratification selon le pays ou le taux d'HbA1c à l'inclusion $\leq 8,5$ % ou $> 8,5$ %, pour recevoir :

- groupe TZP 5 mg : tirzépate, 5 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- groupe TZP 10 mg : tirzépate, 10 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- groupe TZP 15 mg : tirzépate, 15 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- groupe SEMA 1 mg : sémaglutide, 1 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c après 40 semaines de traitement par rapport à la randomisation, évaluée dans la population ITTm (définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement étudié).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (Bretz et al. 2009) étaient :

- variation moyenne du poids après 40 semaines par rapport à la randomisation,
- proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1c < 7 %,

¹⁷ Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 ;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

¹⁸ Le laboratoire le justifie en raison des dispositifs d'administration différents pour tirzépate (stylo à usage unique délivrant une dose fixe) et sémaglutide (stylo permettant plusieurs administrations, avec sélecteur de dose).

- proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1c < 5,7 % (ajustement du risque alpha pour tirzépate 10 mg et 15 mg uniquement).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 1 879 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 1 878 patients ont reçu au moins une dose de tirzépate ou de sémaglutide. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 56,6 ± 10,4 ans. La majorité d'entre eux était des femmes (53,0 %). Le taux d'HbA1c moyen était de 8,28 ± 1,03 %. Les patients avaient un IMC moyen de 34,2 ± 6,9 kg/m². Le DT2 était diagnostiqué depuis 8,6 ± 6,5 ans.

Résultats sur le critère de jugement principal

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une non-infériorité puis une supériorité ($p < 0,001$ pour tous les dosages) par rapport au sémaglutide 1 mg, en termes de variation d'HbA1c après 40 semaines.

Tableau 2 : Variation du taux d'HbA1C après 40 semaines de traitement, population ITTm, période sous traitement

	TZP 5 mg N = 470	TZP 10 mg N = 469	TZP 15 mg N = 469	SEMA 1 mg N = 468
HbA1c, %				
Données disponibles à la randomisation	461	459	464	461
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,33 (1,08)	8,31 (1,02)	8,25 (1,01)	8,24 (1,01)
Données disponibles à la semaine 40	420	405	399	413
HbA1c moyenne à la semaine 40 (écart-type)	6,17 (0,96)	5,90 (0,89)	5,78 (0,84)	6,30 (0,93)
Variation à 40 semaines par rapport à la randomisation, %				
Moyenne (écart-type)	- 2,15 (1,25)	- 2,43 (1,12)	- 2,52 (1,13)	- 1,91 (1,14)
Médiane	- 2,10	- 2,30	- 2,50	- 1,90
Min ; Max	- 5,80 ; 4,30	- 5,30 ; 2,70	- 6,10 ; 1,50	- 6,10 ; 3,60
Moyenne des moindres carrés (erreur standard) ^{a,b}	- 2,09 (0,05)	- 2,37 (0,05)	- 2,46 (0,05)	- 1,86 (0,05)
Comparaison versus sémaglutide 1 mg				
Différence de la moyenne des moindres carrés ^{a,b}	- 0,23	- 0,51	- 0,60	-
IC97,5% ^{a,b}	(-0,38 ; - 0,08)	(- 0,66 ; - 0,36)	(- 0,75 ; - 0,45)	
	Non-infériorité démontrée			-
p - test de supériorité versus SEMA 1 mg ^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Note : seuls les patients disposant d'une mesure à la randomisation et d'une mesure ultérieure étaient inclus dans l'analyse.

a : modèle mixte à mesures répétées pour les valeurs post-randomisation. Variables = valeur à la randomisation + groupe de pays + traitement + visite + interaction traitement-visite (somme de carrés de type III). Structure de covariance non-structurée.

b : intervalle de confiance pour la démonstration de la non-infériorité. La non-infériorité était démontrée si la marge supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,3 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Variation moyenne du poids à 40 semaines par rapport à la randomisation

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une supériorité en termes de réduction de poids à la semaine 40, par rapport au sémaglutide 1 mg ($p < 0,001$).

La variation moyenne du poids était de - 7,8 kg dans le groupe tirzépate 5 mg, de - 10,3 kg dans le groupe tirzépate 10 mg, de - 12,4 kg dans le groupe tirzépate 15 mg et de - 6,2 kg dans le groupe sémaglutide 1 mg.

Proportion de patients atteignant une HbA1c < 7,0 % à 40 semaines

En termes de proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c < 7 % à 40 semaines ; tirzépate 5 mg (taux de répondeurs : 85,47 %), 10 mg (taux de répondeurs : 88,89 %) et 15 mg (taux de répondeurs : 92,24 %) ont démontré une supériorité par rapport au sémaglutide 1 mg (taux de répondeurs : 81,13 %) ($p < 0,023$ pour le groupe tirzépate 5 mg, $p < 0,001$ pour les dosages 10 mg et 15 mg).

Proportion de patients atteignant une HbA1c < 5,7 % à 40 semaines

Tirzépate 10 mg et 15 mg ont démontré une supériorité statistiquement significative en termes de proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c < 5,7 % à 40 semaines, par rapport au sémaglutide 1 mg. L'évaluation de ce critère pour le tirzépate 5 mg, qui ne faisait pas l'objet d'un ajustement du risque alpha, n'est pas présentée.

La cible d'HbA1c < 5,7 % a été atteinte à 40 semaines par 29,3 % à 50,9 % des patients traités par tirzépate versus 19,7 % des patients traités par sémaglutide 1 mg.

3.2.2 Etude versus insuline dégludec chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine ± iSGLT-2 (SURPASS-3)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert¹⁹, en groupes parallèles, comparant le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg à l'insuline dégludec titrée, en association à la metformine avec ou sans inhibiteur du SGLT-2.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer que tirzépate, aux dosages 10 mg et/ou 15 mg était non-inférieur à l'insuline dégludec titrée, en termes de variation de l'HbA1c, mesurée entre la randomisation et la semaine 52, chez des patients atteints de DT2 n'ayant jamais reçu d'insuline et insuffisamment contrôlés avec des doses stables de metformine en association ou non à un iSGLT-2.

Les patients DT2 inclus étaient naïfs de traitement par l'insuline sauf exceptions prévues au protocole (diabète gestationnel ou toute affection aiguë telle qu'une pathologie aiguë, une hospitalisation ou une chirurgie non urgente). Ils étaient traités par metformine ± iSGLT-2 pendant au moins 3 mois précédant la première visite. Leur HbA1c était $\geq 7,0$ % et $\leq 10,5$ % lors de la première visite.

L'étude a débuté le 1^{er} avril 2019 (1^{er} patient inclus) dans 121 centres, répartis dans 12 pays et l'analyse principale a eu lieu le 5 février 2021.

L'étude comportait 3 périodes :

- période 1 : période de sélection / préparatoire de 3 semaines,
- période 2 : période de traitement de 52 semaines,
- période 3 : période de suivi de 4 semaines.

¹⁹ Le laboratoire justifie en raison de la fréquence d'administration, du schéma de titration nécessaire pour l'insuline dégludec et du dispositif d'injection différents de l'insuline dégludec par rapport à celui de tirzépate.

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 1 pour recevoir :

- Groupe TZP 5 mg : tirzépate, 5 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - Groupe TZP 10 mg : tirzépate, 10 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - Groupe TZP 15 mg : tirzépate, 15 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- Les patients étaient traités pendant 52 semaines. Compte-tenu des schémas d'escalade de dose, les patients étaient traités par la dose attribuée à leur groupe pendant :
- 48 semaines pour les patients du groupe TZP 5 mg,
 - 40 semaines pour les patients du groupe TZP 10 mg,
 - 32 semaines pour les patients du groupe TZP 15 mg.
- Groupe insuline dégludec : insuline dégludec, titrée, administrée par voie sous cutanée, 1 fois par jour.

Les critères de stratification étaient :

- le pays,
- le taux d'HbA1c à l'inclusion $\leq 8,5$ % ou $> 8,5$ %
- l'utilisation concomitante d'antidiabétiques oraux : metformine seule ou metformine associée à un iSGLT-2

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.

Bien que l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité du tirzépate en comparaison à l'insuline dégludec, le nombre de sujets nécessaire était calculé pour permettre d'évaluer la supériorité de tirzépate par rapport à l'insuline dégludec titrée sur le critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- la variation moyenne du taux d'HbA1c après 52 semaines par rapport à la randomisation,
- la variation moyenne du poids après 52 semaines par rapport à la randomisation,
- la proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1c < 7 %.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 1 444 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 1 437 ont reçu au moins une dose de tirzépate ou d'insuline dégludec titrée. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de $57,4 \pm 10$ ans. La majorité d'entre eux était des hommes (55,8 %). Le taux d'HbA1c moyen à la randomisation était de $8,17 \pm 0,91$ %. Les patients avaient un IMC moyen de $33,5 \pm 6,1$ kg/m². Le DT2 était diagnostiqué en moyenne depuis $8,38 \pm 6,2$ ans. Au total, 31,9 % des patients étaient sous metformine en association à un iSGLT-2 et 68,1 % étaient sous metformine seule.

Résultats sur le critère de jugement principal

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une non-infériorité puis une supériorité ($p < 0,001$ pour tous les dosages) par rapport à l'insuline dégludec titrée, en termes de variation d'HbA1c après 52 semaines.

Tableau 3 : Variation du taux d'HbA1C après 52 semaines de traitement, population ITTm, période sous traitement

	TZP 5 mg (N = 358)	TZP 10 mg (N = 360)	TZP 15 mg (N = 358)	Insuline dégludec (N = 359)
HbA1c, %				
Données disponibles à la randomisation	353	350	353	351
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,17 (0,88)	8,19 (0,89)	8,21 (0,94)	8,13 (0,94)
Données disponibles à la semaine 52	312	291	294	317
HbA1c moyenne à la semaine 52 (écart-type)	6,21 (0,83)	5,97 (0,85)	5,79 (0,75)	6,78 (0,91)
Variation par rapport à la randomisation, %				
Moyenne (écart-type)	- 1,96 (0,99)	- 2,23 (1,02)	- 2,44 (1,07)	- 1,34 (1,05)
Médiane	- 1,90	- 2,20	- 2,30	- 1,40
Min ; Max	- 5,20 ; 1,40	- 6,40 ; 1,40	- 5,50 ; 1,60	- 4,90 ; 2,50
Moyenne des moindres carrés (erreur standard) ^a	- 1,93 (0,05)	- 2,20 (0,05)	- 2,37 (0,05)	- 1,34 (0,05)
Comparaison versus insuline dégludec				
Différence de la moyenne des moindres carrés ^a	- 0,59	- 0,86	- 1,04	-
IC97,5% ^{a,b}	(- 0,75 ; - 0,43)	(- 1,02 ; - 0,70) Non-infériorité démontrée	(- 1,19 ; - 0,88) Non-infériorité démontrée	-
IC95% ^{a,c}	(- 0,73 ; - 0,45) Non-infériorité démontrée	(- 1,00 ; - 0,72)	(- 1,17 ; - 0,90)	-
p - test de la supériorité versus insuline dégludec ^{a,b}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Note : seuls les patients disposant d'une mesure à la randomisation et d'une mesure ultérieure étaient inclus dans l'analyse.

a : Modèle mixte à mesures répétées pour les valeurs post-randomisation. Variables = valeur à la randomisation + groupe de pays + utilisation de médicaments antidiabétiques oraux à la randomisation (Met, Met plus SGLT-2i) + traitement + visite + interaction traitement-visite (somme de carrés de type III). Structure de covariance non-structurée.

b : intervalle de confiance pour la démonstration de la non-infériorité de TZP 10 mg et 15 mg par rapport à l'insuline dégludec. La non-infériorité était démontrée si la marge supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,3 %.

c : intervalle de confiance pour la démonstration de la non-infériorité de TZP 5 mg par rapport à l'insuline dégludec. La non-infériorité était démontrée si la marge supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,3 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Variation moyenne du poids à 52 semaines par rapport à la randomisation

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une supériorité en termes de réduction de poids à la semaine 52, par rapport à l'insuline dégludec ($p < 0,001$).

La variation du poids était de - 7,5 kg dans le groupe tirzépate 5 mg, de - 10,7 kg dans le groupe tirzépate 10 mg, de - 12,9 kg dans le groupe tirzépate 15 mg et de + 2,3 kg dans le groupe insuline dégludec.

Proportion de patients atteignant une HbA1c < 7,0 % à 52 semaines

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une supériorité en termes de proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % à 52 semaines, par rapport à l'insuline dégludec ($p < 0,001$).

La cible d'HbA1c < 7,0 % a été atteinte à 52 semaines par 82,4 % à 92,6 % des patients des groupes tirzépate versus 61,3 % des patients du groupe insuline dégludec.

3.2.3 Etude versus insuline glargine chez des patients à haut risque de survenue d'événements cardiovasculaires (SURPASS-4)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert²⁰, en groupes parallèles, comparant le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg à l'insuline glargine, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés et à haut risque cardiovasculaire.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer que tirzépate, aux dosages 10 mg et/ou 15 mg, était non-inférieur à l'insuline glargine en termes de variation de l'HbA1c, mesurée entre la randomisation et la semaine 52.

Les patients DT2 inclus étaient naïfs de traitement par insuline, sauf exception prévue au protocole (diabète gestationnel, ou une affection aiguë, telle qu'une maladie aiguë, une hospitalisation ou une chirurgie non urgente). Les patients devaient recevoir un traitement stable par un à trois antidiabétiques oraux, comprenant la metformine, un iSGLT-2 et/ou un sulfamide hypoglycémiant, pendant au moins 3 mois avant la première visite. L'HbA1c devait être $\geq 7,5$ % et $\leq 10,5$ % lors de la première visite.

L'étude a débuté le 20 novembre 2018 (1^{er} patient inclus) dans 187 centres, répartis dans 14 pays et l'analyse principale a eu lieu le 05 mai 2021.

L'étude comportait 4 périodes :

- période 1 : période de sélection / préparatoire de 3 semaines,
- période 2 : période de traitement de 52 semaines,
- période 3 : période de traitement commençant à partir de 52 semaines et qui pouvait se poursuivre jusqu'à 104 semaines.
- période 4 : période de suivi de 4 semaines.

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 3 pour recevoir :

- groupe TZP 5 mg : tirzépate, 5 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - groupe TZP 10 mg : tirzépate, 10 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - groupe TZP 15 mg : tirzépate, 15 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- Les patients étaient traités pendant 52 semaines. Compte-tenu des schémas d'escalade de dose, les patients étaient traités par la dose attribuée à leur groupe pendant :
- 48 semaines pour les patients du groupe TZP 5 mg,
 - 40 semaines pour les patients du groupe TZP 10 mg,
 - 32 semaines pour les patients du groupe TZP 15 mg.

²⁰ Le laboratoire justifie en raison de la fréquence d'administration, du schéma de titration nécessaire pour l'insuline glargine et des différences entre les deux dispositifs d'injection utilisés.

- Groupe insuline glargine : insuline glargine, titrée, administrée par voie sous cutanée, 1 fois par jour.

Les critères de stratification étaient :

- le pays,
- le taux d'HbA1c à l'inclusion $\leq 8,5$ % ou $> 8,5$ %,
- l'utilisation de iSGLT2 (oui ou non).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation, sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.

Bien que l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de tirzépate par rapport à l'insuline glargine, la taille de l'échantillon nécessaire a été déterminée pour permettre de démontrer la supériorité de chacune des doses de tirzépate par rapport à l'insuline glargine sur le critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- la variation moyenne du poids après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation,
- la proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1c < 7 %.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 2 002 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 1 995 patients ont reçu au moins une dose de tirzépate ou d'insuline glargine. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de $63,6 \pm 8,6$ ans. La majorité d'entre eux était des hommes (62,5 %). Le taux d'HbA1c moyen était de $8,52 \pm 0,88$ %. Les patients avaient un IMC moyen de $32,6 \pm 5,5$ kg/m². Le DT2 était diagnostiqué depuis $11,8 \pm 7,5$ ans. Des antécédents de maladie cardiovasculaire étaient rapportés pour 86,8 % des patients, 89,8 % des patients avaient une hypertension et 83,4 % des patients avaient une dyslipidémie. Dans l'ensemble de l'étude, 1 893 patients (94,9 %) recevaient de la metformine, 1 086 patients (54,4 %) recevaient des sulfamides et 501 patients (25,1 %) recevaient des iSGLT2. La plupart des patients recevaient l'association metformine + sulfamides (39,1 % des patients) ou de la metformine seule (32,0 % des patients). Au cours de l'étude, une plus grande proportion de patients des groupes tirzépate a réduit les doses de metformine (respectivement 9 %, 13 % et 12 % dans les groupes tirzépate 5 mg, 10 mg, 15 mg) et/ou de sulfamides (respectivement 28 %, 32 % et 33 % dans les groupes tirzépate 5 mg, 10 mg, 15 mg) comparés aux patients traités par insuline glargine (7 % des patients du groupe insuline glargine ont réduit la dose de metformine et 19 % ont réduit la dose de sulfamides).

Résultats sur le critère de jugement principal

Tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une non-infériorité puis une supériorité de ($p < 0,001$ pour tous les dosages) par rapport à l'insuline glargine, en termes de variation d'HbA1c après 52 semaines.

Tableau 4 : Variation du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement, population ITTm, période sous traitement

	TZP 5 mg (N = 328)	TZP 10 mg (N = 326)	TZP 15 mg (N = 337)	Insuline glargine (N = 998)
HbA1c, %				
Données disponibles à la randomisation	326	321	334	978
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,52 (0,85)	8,60 (0,91)	8,52 (0,98)	8,51 (0,85)
Données disponibles à la semaine 52	283	289	291	887
HbA1c moyenne à la semaine 52 (écart-type)	6,25 (0,86)	6,12 (0,90)	5,93 (0,90)	7,06 (1,00)
Variation par rapport à la randomisation, %				
Moyenne (écart-type)	- 2,27 (0,98)	- 2,46 (1,08)	- 2,65 (1,08)	- 1,44 (1,08)
Médiane	- 2,30	- 2,50	- 2,60	- 1,50
Min ; Max	- 5,0 ; 1,10	- 5,40 ; 2,80	- 6,40 ; 2,80	- 5,10 ; 3,30
Moyenne des moindres carrés (erreur standard) ^a	- 2,24 (0,05)	- 2,43 (0,05)	- 2,58 (0,05)	- 1,44 (0,03)
Comparaison versus insuline glargine				
Différence de la moyenne des moindres carrés ^a	- 0,80	- 0,99	- 1,14	-
IC97,5% ^{a,b}	- 0,93 ; - 0,66	- 1,13 ; - 0,86 Non-infériorité démontrée	- 1,28 ; - 1,00 Non-infériorité démontrée	-
IC95% ^{a,c}	- 0,92 ; - 0,68 Non-infériorité démontrée	- 1,11 ; - 0,87	- 1,26 ; - 1,02	-
p-value - test de supériorité versus insuline glargine ^{a,b}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Note : seuls les patients disposant d'une mesure à la randomisation et d'une mesure ultérieure étaient inclus dans l'analyse.

a : Modèle mixte à mesures répétées pour les valeurs post-randomisation. Variables = valeur à la randomisation + groupe de pays + traitement par iSGLT2 à la randomisation (oui / non) + traitement + visite + interaction traitement-visite (somme de carrés de type III). Structure de covariance non-structurée à la randomisation, structure hétérogène de covariance Toeplitz pour la différence par rapport à la randomisation.

b : intervalle de confiance pour la démonstration de la non-infériorité de TZP 10 mg et 15 mg par rapport à l'insuline dégludec. La non-infériorité était démontrée si la marge supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,3 points de pourcentage.

c : intervalle de confiance pour la démonstration de la non-infériorité de TZP 5 mg par rapport à l'insuline dégludec. La non-infériorité était démontrée si la marge supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,3 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Variation moyenne du poids à 52 semaines par rapport à la randomisation

Tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg ont démontré une supériorité en termes de réduction de poids à la semaine 52, par rapport à l'insuline glargine ($p < 0,001$).

La variation du poids était de - 7,1 kg dans le groupe tirzépatide 5 mg, de - 9,5 kg dans le groupe tirzépatide 10 mg, de - 11,7 kg dans le groupe tirzépatide 15 mg et de + 1,9 kg dans le groupe insuline glargine.

Proportion de patients atteignant une HbA1c < 7,0 % à 52 semaines

En termes de proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % à 52 semaines, tirzépatide 5 mg (taux de répondeurs : 80,98 %), 10 mg (taux de répondeurs : 88,16 %) et 15 mg (taux de répondeurs :

90,72 %) ont démontré une supériorité par rapport au groupe insuline glargine (taux de répondeurs : 50,72 %) ($p < 0,001$).

3.2.4 Etude versus insuline lispro chez des patients insuffisamment contrôlés par insuline glargine ± metformine (SURPASS-6)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert²¹, en groupes parallèles, comparant le tirsépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg à l'insuline lispro chez des patients atteints de DT2 insuffisamment contrôlés sous insuline glargine en association ou non à la metformine.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer que tirsépatide, évalué en regroupant les 3 groupes tirsépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg, était non-inférieur à l'insuline lispro en termes de variation d'HbA1c, mesurée entre la randomisation et la semaine 52.

Les patients DT2 inclus avaient des antécédents de traitement par insuline basale dans les 3 mois précédant la première visite, en association ou non avec un à deux traitements hypoglycémiant (metformine, sulfamide hypoglycémiant, iDPP-4). Leur HbA1c était $\geq 7,5$ % et $\leq 11,0$ % lors de la 1^{ère} visite pour tous les patients et HbA1c $\geq 7,5$ % et $\leq 11,0$ % lors de la 5^{ème} visite pour les patients qui nécessitaient une optimisation de leur dose d'insuline glargine.

L'étude a débuté le 19 octobre 2020 (1er patient inclus) dans 135 centres, répartis dans 15 pays et l'analyse principale a eu lieu le 11 novembre 2022.

L'étude comportait 3 périodes :

- période 1 : période de sélection des patients et d'optimisation de la dose d'insuline glargine, d'environ 5 semaines pour les patients ne nécessitant pas d'ajustement de dose ou d'environ 12 semaines pour les patients nécessitant un ajustement de dose,
- période 2 : période de traitement de 52 semaines,
- période 3 : période de suivi de la tolérance de 4 semaines.

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 3 pour recevoir :

- groupe TZP 5 mg : tirsépatide, 5 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - groupe TZP 10 mg : tirsépatide, 10 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
 - groupe TZP 15 mg : tirsépatide, 15 mg, administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine
- Les patients étaient traités pendant 52 semaines. Compte-tenu des schémas d'escalade de dose, les patients étaient traités par la dose attribuée à leur groupe pendant :
- 48 semaines pour les patients du groupe TZP 5 mg,
 - 40 semaines pour les patients du groupe TZP 10 mg,
 - 32 semaines pour les patients du groupe TZP 15 mg.
- groupe insuline lispro : insuline lispro, titrée, administrée par voie sous cutanée, 3 fois par jour.

Les critères de stratification étaient :

- le pays,
- le taux d'HbA1c à l'inclusion $\leq 8,5$ % ou $> 8,5$ %,
- l'utilisation de metformine.

²¹ Le laboratoire justifie en raison de la fréquence d'administration, du schéma de titration nécessaire pour l'insuline lispro et du dispositif d'injection différents de l'insuline lispro par rapport à celui de tirsépatide.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation, sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.

Bien que l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité du tirzépate tous dosages groupés, en comparaison à l'insuline lispro titrée, sur la variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à la randomisation, le nombre de sujets nécessaire était calculé afin d'évaluer la non-infériorité de chaque dosage de tirzépate, par rapport à l'insuline lispro titrée, sur le critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- la variation moyenne du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation (groupe tirzépate tous dosages réunis et groupes tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg considérés individuellement),
- la variation moyenne du poids après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation (groupe tirzépate tous dosages réunis et groupes tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg considérés individuellement),
- la proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1c < 7 % à 52 semaines (groupe tirzépate tous dosages réunis).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 1 428 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 1 425 ont reçu au moins une dose de tirzépate ou d'insuline lispro. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 58,8 ± 9,7 ans. La majorité d'entre eux était des femmes (57,7 %). Le taux d'HbA1c moyen à la randomisation était de 8,80 ± 0,97 %. Les patients avaient un IMC moyen de 33,2 ± 5,3 kg/m². Le DT2 était diagnostiqué en moyenne depuis 13,77 ± 7,30 ans. Conformément au protocole de l'étude, tous les patients étaient traités par l'insuline glargine et 84,5 % des patients étaient traités par metformine à une posologie ≥ 1 500 mg/jour.

Résultats sur le critère de jugement principal

Tirzépate tous dosages réunis a démontré une non-infériorité par rapport à l'insuline lispro titrée, en termes de variation d'HbA1c après 52 semaines. Les analyses secondaires prévues dans la hiérarchie des tests ont démontré la non-infériorité puis la supériorité ($p < 0,001$) de tirzépate, quelle que soit la dose, par rapport à l'insuline lispro titrée.

La diminution moyenne de l'HbA1c après 52 semaines de traitement par rapport à la randomisation était de 2,05 points dans le groupe tirzépate 5 mg, de 2,27 points dans le groupe tirzépate 10 mg, de 2,46 points dans le groupe tirzépate 15 mg, de 2,26 points dans le groupe tirzépate tous dosages réunis et de 1,16 points dans le groupe insuline lispro.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Variation moyenne du poids à 52 semaines par rapport à la randomisation

Tirzépate tous dosages réunis ainsi que tirzépate chaque dosage considéré individuellement ont démontré une supériorité par rapport à l'insuline lispro en termes de réduction de poids à la semaine 52.

La variation moyenne du poids était de - 6,9 kg dans le groupe tirzépate 5 mg, de - 9,9 kg dans le groupe tirzépate 10 mg, de - 12,0 kg dans le groupe tirzépate 15 mg, de - 9,6 kg dans le groupe tirzépate tous dosages réunis et de + 3,8 kg dans le groupe insuline lispro.

Proportion de patients atteignant une HbA1c < 7,0 % à 52 semaines

Le groupe tirzépate tous dosages réunis a démontré une supériorité en termes de proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c < 7 % à 52 semaines, par rapport à l'insuline lispro ($p < 0,001$). La cible d'HbA1c < 7,0 % a été atteinte à 52 semaines par 72,1 % des patients traités par tirzépate tous dosages réunis. La cible a été atteinte par 36,7 % des patients traités par insuline lispro.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les 4 études SURPASS dans des analyses exploratoires à l'aide de 6 questionnaires : DTSQs / DTSQc, IW-SP, APPADL, EQ-5D-5L, IWQOL-Lite-CT, SF-36v2. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de la méta-analyse cardiovasculaire du programme SURPASS

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal de la méta-analyse était de démontrer que le tirzépate n'était pas associé à un surrisque de survenue d'événements MACE-4 (regroupant les décès d'origine cardiovasculaire ou indéterminée, les infarctus du myocarde, les AVC et les hospitalisations pour angor instable).

Pour la méta-analyse, le groupe tirzépate incluait l'ensemble des patients traités par tirzépate au cours des études, quelle que soit la dose de tirzépate (5 mg, 10 mg, 15 mg).

Afin d'être sélectionnées pour la méta-analyse, les études de phase 2 et de phase 3 devaient avoir une durée de suivi d'au moins 26 semaines et être comparatives versus placebo ou versus comparateur actif. Une étude de phase 2 de 12 semaines et une étude de phase 3 non comparative du programme SURPASS n'ont pas été incluses dans la méta-analyse.

Traitements reçus

La méta-analyse comparait :

- l'ensemble des patients traités par tirzépate dans les études de phase 2 et 3 incluses dans l'analyse,
- à un groupe comparateurs dans lequel les patients recevaient, selon les études dans lesquelles ils étaient inclus soit un placebo, soit un comparateur actif (dulaglutide 1,5 mg, dulaglutide 0,75 mg, sémaglutide 1 mg, insuline dégludec, insuline glargine).

Population de l'étude

Au total, 7 215 patients randomisés (4 887 patients traités par tirzépatide et 2 328 patients appartenant au groupe comparateur) ont été inclus. La durée médiane de suivi des patients a été de 55,3 semaines.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de $58,8 \pm 9,9$ ans. La majorité d'entre eux était des hommes (56,7 %). Le taux d'HbA1c moyen à la randomisation était de $8,29 \pm 0,93$ %. Les patients avaient un IMC moyen de $32,8 \pm 6,3$ kg/m². Le DT2 était diagnostiqué depuis $9,26 \pm 7,01$ ans.

Au total, 84,1 % des patients recevaient au moins un traitement hypoglycémiant concomitant, dont les plus fréquents étaient la metformine (80,5 % des patients), les sulfamides hypoglycémiantes (14,9 % des patients) et les iSGLT-2 (12,1 % des patients).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite MACE-4, défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des quatre événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable, sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), définie par l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement étudié.

Tous les décès pour lesquels la cause n'était pas identifiée étaient considérés comme des décès d'origine cardiovasculaire.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse intermédiaire (analyse principale) prévue au protocole a été conduite après que 116 patients ont présenté au moins un événement MACE-4 (60 patients dans le groupe tirzépatide et 56 patients dans le groupe comparateurs). Les résultats ont montré que tirzépatide n'était pas associé à un surrisque de survenue d'événements MACE-4 par rapport au groupe comparateurs (HR = 0,81 ; IC97,85% [0,52 ; 1,26]²².

L'évaluation des composants du critère composite MACE-4 n'a pas mis en évidence de surrisque cardiovasculaire dans le groupe tirzépatide par rapport au groupe comparateurs.

3.3.2 Données de tolérance générales issues des études de phase 3

La tolérance du tirzépatide a été évaluée au travers de 19 études de phase 1, 2 et 3 qui ont inclus des volontaires sains et des patients atteints de DT2 à différents stades de la maladie et traités selon différentes modalités thérapeutiques utilisées en pratique courante. Au total, 5 119 patients inclus dans les études de phase 3 ayant servi à l'analyse de la tolérance en vue de l'obtention de l'AMM ont reçu un traitement par tirzépatide. Cela correspondait à une exposition de 4 721 patients-années. Parmi les patients qui ont reçu tirzépatide, 2 375 patients ont été traités pendant au moins 1 an (≥ 52 semaines), 535 patients ont été traités au moins 18 mois (≥ 78 semaines) et 17 patients ont été traités au moins 2 ans (≥ 104 semaines).

Dans l'analyse des études de phase 3, la proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) et ayant arrêté le traitement en raison d'un EI augmentait graduellement en fonction de la

²² La borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la limite réglementaire de 1,8, prérequis nécessaire pour la soumission du dossier auprès des agences réglementaires.

dose. Le nombre de décès et la proportion de patients ayant rapporté un EI grave ou sévère n'étaient pas corrélés à la dose de tirzépate administrée.

Le profil de tolérance du tirzépate était essentiellement marqué par la survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées (n=917/5119, 17,9 %), diarrhée (n=764/5119, 14,9 %), vomissements (n=392/5119, n=7,7 %)), dose-dépendants et non graves. Ces événements étaient majoritairement d'intensité légère à modérée et représentaient la cause principale des arrêts de traitement. L'incidence des nausées, des vomissements et de la diarrhée était plus élevée au cours de la période d'escalade de dose et diminuait une fois que l'état d'équilibre était atteint par les patients. Dans l'étude versus sémaglutide, la proportion de patients qui ont rapporté un EI gastro-intestinal était similaire dans les groupes tirzépate (40,0 % dans le groupe tirzépate 5 mg, 46,1 % dans le groupe tirzépate 10 mg et 44,9 % dans le groupe tirzépate 15 mg) et dans le groupe sémaglutide 1 mg (41,2 %).

L'incidence des hypoglycémies cliniquement significatives (glycémie < 54 mg/dL ou hypoglycémie sévère) attribuables au tirzépate était faible. Parmi 5 119 patients traités par tirzépate au cours des études de phase 3, 10 patients (0,2 %) ont rapporté 12 épisodes d'hypoglycémie sévère.

Cette incidence augmentait lorsque le tirzépate était utilisé en association à l'insuline ou aux sulfamides hypoglycémisants.

Le comité indépendant d'adjudication a confirmé la survenue de 14 pancréatites aiguës chez 13 patients (0,24 %) traités par tirzépate, toutes d'intensité légère à modérée, sans variation d'incidence selon la dose de tirzépate administrée. L'incidence des pancréatites aiguës était faible, de 0,23 pour 100 patients-années. Dans l'étude SURPASS-2, la proportion de patient qui ont rapporté une pancréatite aiguë était de 0,28 % chez les patients traités par tirzépate versus 0,64 % chez les patients traités par sémaglutide.

Aucun signal d'atteintes tumorales n'a été mis en évidence avec le tirzépate par rapport aux groupes comparateurs. Le taux d'incidence des cancers du pancréas, ajusté en fonction de l'exposition au tirzépate, était de 0,04 patients pour 100 patients-années.

Dans l'ensemble des études de phase 2 et 3, la proportion de décès chez les patients ayant reçu du tirzépate (0,76 %) n'excédait pas celle observée dans les groupes comparateurs (1,66 % des patients). Parmi les 41 décès survenus dans les groupes tirzépate, aucun n'a été considéré comme relié au traitement par les investigateurs.

Une diminution de la PAS et une augmentation de la fréquence cardiaque étaient observées dans le groupe de patients traités par tirzépate par rapport au placebo. Ces variations, sans conséquences cliniques, survenaient pendant la période d'escalade de dose pour atteindre un pic à l'état d'équilibre sous la dose maximale de tirzépate utilisée et étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

L'incidence des EI cardiovasculaires, graves ou sévères, d'arythmies ou de troubles de la conduction était similaire quelle que soit la dose de tirzépate utilisée. Aucun cas de torsades de pointes n'a été rapporté.

Le résumé des risques du PGR de MOUNJARO (tirzépate) (version 2.1, 11/12/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Cancer médullaire de la thyroïde – Cancer du pancréas – Complications de la rétinopathie diabétique
Informations manquantes	– Exposition pendant la grossesse et l'allaitement

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

MOUNJARO (tirzépate) s'administre une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras, à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SURPASS-SWITCH	Etude randomisée, en ouvert, en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de tirzépate en remplacement du dulaglutide, versus dulaglutide 4,5 mg chez des patients adultes DT2 insuffisamment contrôlés par dulaglutide 0,75 ou 1,5 mg.	2024
SURPASS-CVOT	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles évaluant l'effet de tirzépate (tous dosages) par rapport au dulaglutide 1,5 mg sur la survenue du critère MACE-3, en ajout au traitement standard du diabète de type 2, chez des patients à haut risque cardiovasculaire.	2025
SURPASS-EARLY	Etude randomisée, en ouvert, en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de tirzépate par rapport à un traitement conventionnel intensifié chez des patients adultes DT2 initiant un traitement à un stade précoce de leur maladie.	2027

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'apnée obstructive du sommeil (phase 3, SURMOUNT-OSA), le traitement de la stéatose hépatique (phase 2, SYNERGY-NASH), l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (phase 3, SUMMIT).

4. Discussion

L'évaluation de MOUNJARO (tirzépate) repose sur 4 études cliniques de phase III, comparatives versus comparateur cliniquement pertinent, réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlé ($HbA1c \geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$ ou $11,0\%$) :

- SURPASS-2 versus sémaglutide à la dose de 1 mg, chez des patients sous traitement stable par metformine,
- SURPASS-3 versus insuline dégludec, chez des patients sous traitement stable par metformine seule (68 %) ou metformine et iSGLT2 (32 %),
- SURPASS-4 versus insuline glargine, chez des patients à haut risque cardiovasculaire traités par 1 à 3 antidiabétiques oraux,
- SURPASS-6 versus insuline lispro, chez des patients qui recevaient un traitement optimisé par insuline basale, associé pour 84,5 % des patients à la metformine.

Chaque étude a démontré la non-infériorité, puis la supériorité du tirzépate versus le comparateur actif, sur le critère de jugement principal biologique intermédiaire, à savoir la variation d'HbA1c évaluée à 52 semaines, ou 40 semaines dans l'étude versus sémaglutide.

La diminution moyenne de l'HbA1c a varié, selon les études, de 1,93 points à 2,24 points dans le groupe tirzépate 5 mg, de 2,20 points à 2,43 points dans le groupe traité par tirzépate 10 mg, de 2,37 points à 2,58 points dans le groupe traité par tirzépate 15 mg versus 1,86 points dans le groupe sémaglutide 1 mg, 1,34 points dans le groupe insuline dégludec, 1,44 points dans le groupe insuline glargine, 1,16 dans le groupe insuline lispro.

La perte de poids a été supérieure avec le tirzépate par rapport au sémaglutide, et versus une prise de poids dans les groupes traités par insuline basale. Dans l'étude SURPASS-2, la variation moyenne du poids était de - 7,8 kg dans le groupe tirzépate 5 mg, de - 10,3 kg dans le groupe tirzépate 10 mg, de - 12,4 kg dans le groupe tirzépate 15 mg et de - 6,2 kg dans le groupe sémaglutide 1 mg.

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

- Il s'agissait d'études de non-infériorité réalisées en ouvert, ce qui représente un biais.
- Bien que l'objectif principal des 2 études versus insuline basale était de démontrer la non-infériorité du tirzépate en comparaison à l'insuline sur la variation de l'HbA1c, le nombre de sujets nécessaire était calculé pour permettre d'évaluer la supériorité de tirzépate par rapport à l'insuline basale sur le critère de jugement principal.
- L'étude SURPASS-2, qui a débuté le 30 juillet 2019, a comparé le tirzépate au sémaglutide dosé à 1 mg. Il est à noter que, postérieurement au lancement de cette étude, le 11 janvier 2022, OZEMPIC (sémaglutide) a une AMM au dosage de 2 mg qui est la posologie maximale désormais recommandée pour cette molécule dans le diabète de type 2. Le sémaglutide au dosage de 2 mg, qui n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence, n'est pas commercialisé en France²³.
- L'efficacité du tirzépate a été évaluée uniquement en association avec la metformine (SURPASS-2, SURPASS-3), la metformine et une insuline basale (SURPASS-6), la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (SURPASS-4). Aucune donnée clinique pertinente n'a été fournie sur l'efficacité du tirzépate en monothérapie, en effet la seule étude réalisée en monothérapie, qui a comparé le tirzépate au placebo, n'est pas exploitable dans la mesure où des comparateurs sont disponibles.
- Le laboratoire a fourni une méta-analyse afin de démontrer que le tirzépate n'était pas associé à un surrisque de survenue d'évènements MACE-4 (regroupant les décès d'origine cardiovasculaire ou indéterminée, les infarctus du myocarde, les AVC et les hospitalisations pour angor instable) versus les comparateurs (placebo ou traitement actif), pour répondre aux exigences des autorités d'enregistrement. Cette analyse ne comportait pas d'objectif de démonstration d'un bénéfice cardio-vasculaire du tirzépate. La méthodologie de cette méta-analyse comporte des limites. En effet, les études incluses dans la méta-analyse sont hétérogènes, notamment sur le risque cardiovasculaire de base, la durée du traitement et du contrôle. Les données ont été analysées de façon naïve comme issues d'une seule et même cohorte, en ignorant leurs sources différentes, leurs différences potentielles en termes notamment d'éligibilité des inclus, des doses reçues. La seule différence prise en compte réside dans le déséquilibre de la randomisation de certains essais, qui a conduit à rectifier ces différences, via des poids proportionnels aux effectifs.
- On ne dispose d'aucune donnée clinique démontrant un bénéfice cardiovasculaire du tirzépate. Les résultats d'une étude de phase 3 visant à évaluer l'effet de tirzépate par rapport au dulaglutide sur la survenue du critère MACE-3, en ajout au traitement standard du diabète de

²³ Source : ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 25/07/2024.

type 2, chez des patients à haut risque cardiovasculaire seront disponibles en 2025. Pour rappel, pour les analogues du GLP1, aucune des études avec l'exénatide, le lixisénatide, le sémaglutide n'avait mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE (4P-MACE pour le lixisénatide), seule la non-infériorité avait été démontrée. Ces études rassuraient donc sur la tolérance cardiovasculaire de ces 3 analogues du GLP-1 (avec toutefois une marge de non-infériorité de 1,8 avec le sémaglutide versus 1,3 dans la plupart des autres études du même type), mais ne mettaient pas en évidence de bénéfice sur le plan cardiovasculaire. Seules les études avec le liraglutide et avec le dulaglutide ont montré une supériorité versus placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE. Les 3 gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ont démontré un bénéfice cardiovasculaire et rénal.

- On ne dispose pas de résultats d'efficacité sur des critères de morbi-mortalité avec le tirzépate.
- Les résultats sur les critères de qualité de vie dans les études cliniques sont uniquement exploratoires.
- Le profil de tolérance du tirzépate était essentiellement marqué par la survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements) dose-dépendants et non graves. Un total de 14 pancréatites aiguës ont été rapportées chez 13 patients (0,24 %) traités par tirzépate. L'utilisation du tirzépate n'était pas associée à un signal d'hypoglycémies, sauf en cas d'association avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant (sulfamides hypoglycémiant, insulines). Ce profil de tolérance correspond à celui connu des analogues du GLP-1.
- Le profil de tolérance du tirzépate apparaît favorable avec le recul limité à celui des études cliniques. Toutefois, il existe une incertitude sur ses éventuels effets au long terme en lien notamment avec sa composante agoniste sur les récepteurs GIP, qui nécessite un recul supplémentaire. De plus, les études n'ont pas inclus de patients atteints de rétinopathie diabétique sévère, d'insuffisance rénale sévère, les patients âgés de plus de 75 ans représentaient moins de 3 % des effectifs (sauf dans l'étude SURPASS-4 : 10 %).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MOUNJARO (tirzépate) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO (tirzépate), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, est une option thérapeutique du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux, dans des situations particulières, à savoir si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou une

bithérapie. Compte tenu des données cliniques disponibles, l'efficacité du tirzépate a été démontrée uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et une insuline basale.

Contrairement aux 2 analogues du GLP-1, dulaglutide et liraglutide, qui ont démontré une réduction du critère 3P-MACE dans l'étude REWIND (dulaglutide) et dans l'étude LEADER (liraglutide), on ne dispose d'aucune donnée démontrant un éventuel bénéfice cardiovasculaire de MOUNJARO (tirzépate).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'absence de donnée clinique pertinente, MOUNJARO (tirzépate) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. Son efficacité a été démontrée uniquement dans les associations mentionnées ci-dessus.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires. L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive des complications du diabète.
- Compte tenu de l'efficacité démontrée du tirzépate sur un critère de jugement biologique intermédiaire de variation de l'HbA1c et sur un critère de jugement de perte de poids uniquement en association avec la metformine, avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, avec la metformine et une insuline basale, de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur des critères cliniquement pertinents de morbi-mortalité, d'un profil de tolérance qui apparaît favorable avec un recul limité dans les études cliniques, le rapport efficacité/effets indésirables de MOUNJARO (tirzépate) est modéré. En monothérapie, le rapport efficacité/effets indésirables de MOUNJARO (tirzépate) est mal établi, faute de données cliniques probantes.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires,

- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical actuellement couvert par des médicaments ayant tous démontré une efficacité sur un critère biologique intermédiaire (et non pas un critère de substitution), la variation de l'HbA1c ainsi que par des médicaments, les gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2 et certains analogues du GLP1 (liraglutide et dulaglutide), ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant ; et du besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré du tirzépate sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie dans les 4 études cliniques randomisées, comparatives versus comparateur actif,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage, compte tenu de l'absence de données fournies,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépate) est :

- **modéré uniquement dans l'indication « 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 bithérapie avec la metformine,
 - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie avec la metformine et une insuline basale ».
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**
- **défavorable à l'inscription de MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (tirzépate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de l'efficacité démontrée du tirzépate par rapport à des comparateurs actifs (séma-glutide, insuline glargine, insuline dégludec, insuline lispro) sur un critère de jugement biologique intermédiaire de variation de l'HbA1c et sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé de perte de poids, uniquement en association avec la metformine, avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, avec la metformine et une insuline basale,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice du tirzépate sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité, notamment cardiovasculaires (réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel) ou rénaux,
- du profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP-1,
- mais des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP,

la Commission considère que MOUNJARO (tirzépate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les analogues du GLP-1 (cf. paragraphe 2.2), chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, uniquement en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de MOUNJARO (tirzépate) correspond aux patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et une insuline basale.

En France en 2020, 3,5 millions de personnes sont traitées pour un diabète de type 2 (population de l'AMM).

Une analyse des données d'ENTRED 2007²⁴ permet d'estimer respectivement à 5,5 %, 8,1 % et 18,2 % le pourcentage de patients atteints de DT2 traités en monothérapie par metformine, en monothérapie par sulfamides hypoglycémiants et en bithérapie par metformine et sulfamides ayant un taux d'HbA1c > 8 % et un IMC \geq 30 kg/m², qui sont exclus de la population cible.

²⁴ Druet C, Romon I, Bourdel-Marchasson I. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-entred-2007-2010.-caracteristiques-etat-de-sante-prise-en-charge-et-poids-ec>.

Indications	Population actualisée
Patients en échec d'un traitement par monothérapie correctement mené par la metformine	23 300 ^{25,26}
Patients en échec d'un traitement par bithérapie correctement mené par metformine et sulfamide	59 900
Patients non contrôlés par un traitement par insuline basale et antidiabétique oral	129 800

La population cible est estimée à 213 000 patients.

5.6 Demande de données

Considérant les incertitudes sur les bénéfices cardiovasculaires de MOUNJARO (tirzépate) dans le diabète de type 2, la Commission souhaite avoir connaissance des résultats de l'étude de phase III SURPASS-CVOT, versus dulaglutide, sur la survenue du critère MACE-3, en ajout au traitement standard du diabète de type 2, chez des patients à haut risque cardiovasculaire, dont les résultats seront disponibles en 2025. La Commission réévaluera MOUNJARO (tirzépate) à la lumière de ces résultats et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Compte tenu du constat de mésusage des analogues du GLP-1 qui ont l'AMM dans le diabète de type 2 et qui sont utilisés pour la perte de poids à des fins esthétiques et des risques associés à ce mésusage, la Commission de la Transparence estime qu'il est important de mettre en place des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance des analogues du GLP-1 ainsi que du tirzépate²⁷.

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence. VICTOZA. 2015.

²⁶ Avis de la Commission de la Transparence. OZEMPIC. 2022.

²⁷ ANSM. Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. Publié le 05/07/2024.