

**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

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

- 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**

La Commission estime que la place de MOUNJARO (tirzépatide), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas modifiée, compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude SURPASS-CVOT de la non-infériorité, mais pas la supériorité, du tirzépatide à la dose maximale tolérée par rapport au dulaglutide 1,5 mg/semaine, en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal) chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire),
- des nombreuses limites de cette étude atténuant la portée de ce résultat et ne permettant pas d'établir avec robustesse un bénéfice cardio-vasculaire du tirzépatide, en raison notamment du choix du comparateur dulaglutide à la dose de 1,5 mg/semaine (cf. rubrique 4 : Synthèse et discussion).

A ce jour, deux analogues du GLP-1, le dulaglutide dans l'étude REWIND et le liraglutide dans l'étude LEADER ont démontré une réduction du critère 3P-MACE par rapport au placebo.

En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO (tirzépate), 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'hypo-glycémies 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.

➔ **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.

Service médical rendu (SMR)	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 : – 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.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à TRULICITY (dulaglutide) 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. Compte tenu : – des données initiales d'efficacité du tirzépate reposant 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, – des résultats de l'étude SURPASS-CVOT ayant démontré la non-infériorité, mais pas la supériorité du tirzépate à la dose maximale tolérée par rapport au dulaglutide 1,5 mg/semaine en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde

	non fatal et l'AVC non fatal), avec une marge de non-infériorité de 1,05, chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie (analyse sur la population ITTm), – des limites de cette démonstration qui ne permettent pas d'établir avec robustesse un bénéfice cardio-vasculaire du tirzépatide, en raison notamment du choix du comparateur dulaglutide à la dose de 1,5 mg/semaine (dose maximale autorisée au démarrage de l'étude SURPASS-CVOT en mai 2020) alors que la dose maximale est de 4,5 mg/semaine (sur la base de l'étude AWARD-11, AMM du 18/11/2020), de l'analyse de non-infériorité uniquement sur une population ITTm, des modalités de détermination de la marge de non-infériorité non optimales (issues de la FDA guidance 2016), et du fait que le dulaglutide a démontré un bénéfice cardiovasculaire chez des patients majoritairement en prévention primaire dans l'étude REWIND, – de l'absence de mise en évidence de supériorité du tirzépatide par rapport au dulaglutide utilisé à une posologie non optimale qui questionne dans la mesure où le tirzépatide a démontré un bénéfice sur l'HbA1c ainsi que sur la perte de poids, – du profil de tolérance du tirzépatide, caractérisé par des troubles gastro-intestinaux, sans mise en évidence de nouveau signal pour cette molécule à composante agoniste des récepteurs du GLP-1 ainsi que du GIP, la Commission considère que MOUNJARO (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRULICITY (dulaglutide). Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée entre 581 000 et 840 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	➔ 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 pour certains dans le traitement du surpoids ou de l'obésité, mais 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 qui est un agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP indiqué dans le DT2 et le contrôle du poids.

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 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)	16
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	17
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)	20
3.3.2 Données issues de l'étude SURPASS-CVOT	20
3.3.3 Données issues du RCP	21
3.3.4 Données issues du PGR	22
3.4 Synthèse des données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Synthèse & discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

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 – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit de la seconde évaluation par la Commission de MOUNJARO (tirzépate) dans l'indication diabète de type 2 (DT2) en vue de son inscription, cette spécialité n'étant pas inscrite, à ce jour, au remboursement. Dans son avis du 17 juillet 2024, considérant les incertitudes sur les bénéfices cardiovasculaires de MOUNJARO (tirzépate) dans le DT2, la Commission avait souhaité 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 DT2, chez des patients à haut risque cardiovasculaire.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM¹ : « Diabète de type 2 » 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 : – 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. » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, en bithérapie et en trithérapie. » 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'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	tirzépate (A10BX16) MOUNJARO 2,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 0 6) MOUNJARO 5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 1 3) MOUNJARO 7,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 2 0) MOUNJARO 10 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 3 7) MOUNJARO 12,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 5 1) MOUNJARO 15 mg, solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 6 8)

¹ Il s'agit de l'indication en vigueur lors du dépôt du dossier ; MOUNJARO (tirzépate) a postérieurement obtenu une indication dans le traitement du diabète de type 2 chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_fr.pdf

	MOUNJARO 2,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 0 7) MOUNJARO 5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 1 4) MOUNJARO 7,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 3 8) MOUNJARO 10 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 4 5) MOUNJARO 12,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 5 2) MOUNJARO 15 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 7 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LILLY FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM centralisée) : 15 septembre 2022 (diabète de type 2) Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament d'intérêt thérapeutique majeur – Plan de gestion des risques Statut particulier – Médicament d'exception dans l'indication contrôle du poids²
Posologie dans l'indication évaluée	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. Les doses d'entretien recommandées sont de 5, 10 et 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament du diabète.

² MOUNJARO (tirzépate) n'est, à ce jour, pas pris en charge.

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 dans l'indication DT2 : En Europe, MOUNJARO (tirzépate) est pris en charge dans une indication restreinte en Belgique, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, 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 chez l'adulte. (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué MOUNJARO (tirzépate) dans l'indication DT2 et lui a octroyé un SMR modéré 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 », une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les analogues du GLP-1, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM (avis du 17 juillet 2024).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 15 avril 2026. • Date d'adoption : 6 mai 2026. – Contributions écrites de parties prenantes : Alliance du Cœur, 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 sucrés³. Le DT2

³ 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.

n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes⁴. 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, etc⁵.

Selon les données de Santé Publique France⁶, 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.

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 femmes⁶.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients qui soulignent les impacts multiples de la maladie, notamment en termes de qualité de vie et de répercussions sociales et professionnelles.

Épidémiologie

En France en 2023, 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)⁶.

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

⁴ 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>

⁵ A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.

⁶ Diabète— Santé publique France (santepubliquefrance.fr) Mis à jour le 12 décembre 2025

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 2024⁷, 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)⁸ 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.

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,

⁷ HAS. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Recommandation. Validé par le Collège le 30 mai 2024.

⁸ Ces molécules sont non remboursables en monothérapie.

- 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).

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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.

→ Traitements médicamenteux

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
Analogues du GLP-1				
TRULICITY (dulaglutide) Lilly	Chez l'adulte atteint de DT2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : – 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 + MET + SU Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + SULF + INS	ASMR IV
VICTOZA (liraglutide) Novo Nordisk	Chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.	21/07/2021	Important (ISP) Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant : Monothérapie Bithérapie + INS	ASMR IV
OZEMPIC (sémaglutide) Novo Nordisk	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète	21/07/2021 23/03/2022 (extension trithérapie + MET + INS)	Modéré Bithérapie : + MET Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + SULF + INS	ASMR V

Association fixe analogue du GLP-1 + insuline

XULTOPHY (liraglutide / insuline dégludec) Novo Nordisk	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète.	21/07/2021	Important (ISP) : en relai d'une association libre metformine + insuline basale + liraglutide optimisée, chez les patients non contrôlés par metformine + insuline basale. Insuffisant : patients insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et anti-diabétique oral.	ASMR IV
---	---	------------	---	---------

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

FORXIGA (dapagliflozine) AstraZeneca	Chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : – 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	Important (ISP) Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + INS	ASMR IV au même titre que la canagliflozine et l'empagliflozine.
INVOKANA (canagliflozine) Janssen-Cilag	Traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique – 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.	21/10/2020	Important (ISP) Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU 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). Insuffisant Monothérapie Bithérapie :	ASMR IV ASMR III

			+ INS	
JARDIANCE (empagliflozine) Boehringer Ingelheim	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ; – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.	21/10/2020	Important (ISP) Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + INS	ASMR IV

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

JANUVIA XELEVIA (sitagliptine) MSD Pierre Fabre Médicament	Chez les patients adultes DT2, pour améliorer le contrôle de la glycémie : 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 : – 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. En addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	21/07/2020	Modéré Monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour le dosage 25 mg, 50 mg Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie pour le dosage 100 mg Bithérapie : + INS	ASMR V
GALVUS (vildagliptine) Novartis Pharma	Dans le traitement du DT2 chez l'adulte : 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. En bithérapie orale, en association avec : – 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	21/07/2021	Faible Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + INS	ASMR V

	lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. 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. 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.			
ONGLYZA (saxagliptine) AstraZeneca	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 : – 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	Faible Bithérapie : + MET + SU Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + INS	ASMR V
TRAJENTA (linagliptine) Boehringer Ingelheim	En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de DT2 afin d'améliorer le contrôle glycémique : – 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 insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	21/07/2021	Modéré Bithérapie : + MET Trithérapie : + MET + INS + MET + SU Insuffisant Monothérapie Bithérapie : + INS	ASMR V
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 hypoglycémiants, 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 + SU Trithérapie : + MET + INS Insuffisant Monothérapie Trithérapie : + MET + SU	ASMR V

Insulines d'action rapide et analogues

ACTRAPID (insuline NPH) Novo Nordisk	Traitement du diabète.	03/02/2016 (RI)	Important	-
INSUMAN RAPID (insuline NPH) Sanofi-Aventis	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	03/05/2017	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	Important	-
FIASP (insuline asparte) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte ⁹ .	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 ¹⁰ .	19/07/2017 (RI)	Important	-
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	Important	-
NOVORAPID (insuline asparte) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans ¹¹ .	17/06/2015	Important	-

Insulines d'action intermédiaire et analogues à longue durée d'action

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.	04/03/2015 (RI)	Important	ASMR V
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	ASMR V
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.	18/04/2018 (RI)	Important	-

⁹ 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 08/07/2020).

¹⁰ HUMALOG (insuline lispro) est également indiqué chez l'enfant.

¹¹ NOVORAPID (insuline asparte) est également indiqué chez l'enfant à partir de 1 an.

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. Elles font partie intégrante de la prise en charge de la maladie en association avec le traitement médicamenteux et n'ont pas vocation à se substituer aux interventions médicamenteuses mais y sont associées. Aussi, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

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'examen initial de MOUNJARO (tirzépatide) dans le DT2 avait principalement reposé 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,

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.

- 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 principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 17 juillet 2024 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'inscription sont l'actualisation des données de tolérance et l'étude SURPASS-CVOT de phase III, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du tirzépate, à la dose maximale tolérée, en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal), par rapport au dulaglutide 1,5 mg¹⁶, chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie.

En complément de l'étude SURPASS-CVOT, le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte du tirzépate versus le placebo de l'étude REWIND (réalisée avec le dulaglutide versus placebo) sur les critères de jugement principal et secondaires. Cette comparaison indirecte était pré-spécifiée dans la section exploratoire du plan d'analyse statistique de l'étude SURPASS-CVOT. L'objectif de ces analyses exploratoires était de comparer les patients de SURPASS-CVOT à un groupe issu de REWIND avec un risque élevé similaire d'événements cardiovasculaires. Les résultats suggèrent la supériorité du tirzépate sur le placebo en termes de réduction d'événements MACE-3.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)

L'évaluation de MOUNJARO (tirzépate) reposait principalement 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 seule (68 %) ou metformine et iSGLT2 (32 %)¹³,
- SURPASS-4 versus insuline glargine, chez des patients à haut risque cardiovasculaire traités par 1 à 3 antidiabétiques oraux¹⁴,
- SURPASS-6 versus insuline lispro, chez des patients qui recevaient un traitement optimisé par insuline basale, associé pour 84,5 % des patients à la metformine¹⁵.

¹³ Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide 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. Tirzepatide 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. Tirzepatide 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 Le RCP actuel de TRULICITY précise que la dose maximale du dulaglutide est de 4,5 mg une fois par semaine. Les dosages 3 mg et 4,5 mg ont obtenu leur AMM le 18/11/2020.

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 point 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 point dans le groupe sémaglutide 1 mg, 1,34 point dans le groupe insuline dégludec, 1,44 point dans le groupe insuline glargine, 1,16 point 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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude SURPASS-CVOT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du tirzépate, à la dose maximale tolérée, en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évalué sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal), par rapport au dulaglutide 1,5 mg¹⁷, chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie.

L'étude SURPASS-CVOT comprenait 3 périodes :

- période 1 : période de sélection des patients de 2 semaines jusqu'à la randomisation,
- période 2 : période d'escalade de dose durant 24 semaines pour le groupe tirzépate. Une escalade de dose fictive était suivie dans le groupe dulaglutide,
- période 3 : période de maintenance, l'étude prenait fin lorsqu'environ 1 615 patients avaient eu un événement du critère composite MACE-3, évalué par un comité indépendant.

Les critères d'inclusion comprenaient :

- âge $\geq$ 40 ans,
- diabète de type 2,
- maladie cardiovasculaire documentée par la présence d'au moins un des éléments suivants :
 - une maladie coronarienne définie par certains critères précisés au protocole,
 - ou une maladie vasculaire cérébrale définie par certains critères précisés au protocole,
 - ou une maladie artérielle périphérique définie par certains critères précisés au protocole.
- IMC $\geq$ 25 kg/m².

L'étude a débuté le 29 mai 2020 (1er patient inclus), dernière visite le 12 juin 2025, date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24 juillet 2025.

¹⁷ Le RCP de TRULICITY précise que la dose maximale du dulaglutide est de 4,5 mg une fois par semaine (AMM du 18/11/2020).

Traitements reçus

Un total de 13 299 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- groupe tirzépate : de 2,5 à 15 mg administrés par voie sous cutanée, 1 fois par semaine, avec une escalade de dose toutes les 4 semaines de 2,5 mg jusqu'à un maximum de 15 mg par semaine, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient ;
- groupe dulaglutide : 1,5 mg administré par voie sous cutanée, 1 fois par semaine.

Les critères de stratification étaient :

- le pays ;
- l'utilisation de iSGLT2 (oui/non) à l'inclusion dans l'étude.

Population de l'étude

Au moment de l'analyse finale, 99,0 % des patients avaient complété l'étude. Au total, 136 patients n'ont pas terminé l'étude. Parmi eux, le statut vital était inconnu pour 41 patients. Le principal motif d'arrêt de l'étude dans les 2 groupes était la perte de vue des patients lors de la fermeture de site (0,2 % dans le groupe tirzépate versus 0,3 % dans le groupe dulaglutide).

Le traitement a été arrêté par 2 724 patients (20,7 %) au cours de l'étude, dont 1 422 (21,6 %) dans le groupe tirzépate et 1 302 (19,8 %) dans le groupe dulaglutide. Le principal motif d'arrêt du traitement était l'apparition d'effets indésirables (13,3 % dans le groupe tirzépate versus 10,2 % dans le groupe dulaglutide).

Des déviations au protocole ont été rapportées pour 4 181 patients (31,4 %), dont 2 057 (30,9 %) dans le groupe tirzépate et 2 124 (31,9 %) dans le groupe dulaglutide.

La majorité des déviations était liée à la conformité aux procédures de l'étude, et concernait 2 283 patients (17,2 %) au total : 16,8 % des patients du groupe tirzépate, et 17,6 % des patients du groupe dulaglutide.

Au total, parmi les 13 299 patients randomisés, 179 ont rapporté des déviations importantes relatives aux critères d'éligibilité dans l'étude. Parmi eux, 134 (1,0 %) ont été considérés comme randomisés par erreur. Les 45 patients restants ont été maintenus dans l'étude. La population ITTm comprenait 13 165 patients, dont 6 586 patients dans le groupe tirzépate et 6 579 patients dans le groupe dulaglutide.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Les 13 165 patients randomisés avaient une moyenne d'âge de 64,1 ans. La majorité d'entre eux étaient des hommes (71,0 %).

A l'inclusion, les patients avaient une HbA1c moyenne à 8,4 % (écart-type : 0,9 %), une ancienneté moyenne du DT2 de 14,7 ans (écart type : 8,8 ans), et un IMC moyen de 32,6 kg/m² (écart-type : 5,5 kg/m²). Près de la moitié des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (47,2 %). Plus de la moitié des patients avaient des antécédents de revascularisation coronaire (57,2 %). Des antécédents d'insuffisance cardiaque et d'AVC étaient respectivement retrouvés chez 20,3 % et chez 19,2 % des patients.

Le débit de filtration glomérulaire (DFGe) moyen à l'inclusion était de 79 mL/min/1,73m². Au total, 22,5 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², 32,0 % avaient une microalbuminurie et 11,5 % avaient une macroalbuminurie.

A l'inclusion, une majorité de patients recevaient de la metformine : 81,1 % dans le groupe tirzépate et 81,7 % dans le groupe dulaglutide.

A l'inclusion, 30,6 % des patients étaient traités par gliflozine (30,4 % des patients du groupe tirzépate et 30,8 % des patients du groupe dulaglutide). Après 36 mois, le recours aux gliflozines concernait 41,1 % des patients du groupe dulaglutide et 33,8 % des patients du groupe tirzépate.

A l'inclusion, 48,8 % des patients de l'étude recevaient de l'insuline (49,4 % des patients du groupe tirzépate et 48,3 % des patients du groupe dulaglutide). Il s'agissait principalement d'insuline basale (39,5 % des patients). Après 36 mois, le recours à l'insuline est passé de 49,4 % à 39,1 % dans le groupe tirzépate et dans le groupe dulaglutide de 48,3 % à 47,8 %.

Au total, 65,2 % des patients recevaient des bêtabloquants, 39,8 % des patients des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 40,5 % des patients des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (40,5 %). La majorité des patients (85,8 %) recevaient des statines.

La médiane de suivi a été de 210,7 semaines dans le groupe traité par tirzépate et de 210,0 semaines dans le groupe traité par dulaglutide. La proportion de patients qui avaient une durée de suivi de 36 mois ou plus était similaire entre les groupes de traitement (tirzépate : 90,5 % ; dulaglutide : 89,5 %).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite MACE-3, évalué en aveugle par un comité externe indépendant (Clinical Endpoint Committee, CEC) et défini par la durée entre la randomisation et la survenue d'un des trois événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal, évalué sur la population ITTm qui comprenait tous les patients randomisés, excepté les patients randomisés par erreur.

Une taille d'échantillon d'environ 12 500 patients suivis pendant 4 ans en moyenne permettait de détecter la survenue d'environ 1 615 événements MACE-3. Ce nombre d'événements fournissait une puissance de 90 % pour démontrer la non-infériorité du tirzépate versus dulaglutide sur le critère de jugement principal de l'étude, validée par une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95,3 % (pour prendre en compte l'analyse intermédiaire) du $HR \leq 1,05$.

Selon le laboratoire, le choix d'une marge conservatrice et exigeante de 1,05 permettait à la fois de démontrer la non-infériorité du tirzépate versus dulaglutide, mais également la supériorité du tirzépate versus un placebo putatif.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha incluaient les délais de survenue des événements suivants, mesurés à partir de la date de randomisation :

- mortalité toutes causes,
- mortalité de cause cardiovasculaire,
- mortalité de cause cardiovasculaire ou insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou une consultation d'urgence,
- MACE-4, défini par : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou revascularisation coronaire.

L'approche graphique incluait également la variation du DFGe (équation CKD-EPI) à 36 mois chez les patients atteints de maladie rénale chronique¹⁸ à haut risque ou à très haut risque.

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.

¹⁸ Un patient atteint d'IRC est défini comme ayant : un rapport albumine/créatinine urinaire > 100 mg/g ou un DFGe < 60 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine urinaire > 30 mg/g lors de la première visite.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse, 801 (12,2 %) des patients du groupe tirzépatide et 862 (13,1 %) des patients du groupe dulaglutide avaient rapporté un événement MACE-3. Le taux d'incidence pour 100 personnes-années était de 3,25 dans le groupe tirzépatide et de 3,54 dans le groupe dulaglutide.

Le tirzépatide a démontré sa non-infériorité sur le critère MACE-3 par rapport au dulaglutide (HR = 0,92 ; IC95,3% [0,83 ; 1,01], $p = 0,007$), la borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la borne pré-spécifiée de 1,05 sur la population ITTm.

Le tirzépatide n'a pas été statistiquement supérieur au dulaglutide ($p = 0,086$) sur le critère de jugement composite MACE-3. Par conséquent, les résultats exploratoires des critères de jugement secondaires inclus dans l'approche graphique ne sont pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SURPASS-CVOT dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EQ-5D-5L, Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)¹⁹, impact of Weight on Self Perception (IW-SP)²⁰. 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 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 17 juillet 2024)

Le profil de tolérance du tirzépatide 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 tirzépatide. L'utilisation du tirzépatide n'était pas associée à un signal d'hypoglycémies, sauf en cas d'association avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant (sulfamides hypoglycémians, insulines). Ce profil de tolérance correspond à celui connu des analogues du GLP-1.

Le profil de tolérance du tirzépatide 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 %).

3.3.2 Données issues de l'étude SURPASS-CVOT

La durée médiane sous traitement était similaire entre les deux groupes : 207,1 semaines dans le groupe tirzépatide et 207,6 semaines dans le groupe dulaglutide. Après 36 mois, 74,7 % des patients traités par tirzépatide et 75,7 % des patients traités par dulaglutide étaient toujours dans l'étude.

¹⁹ Ce questionnaire évaluait la capacité des patients à effectuer les activités physiques de la vie quotidienne. Cette échelle, initialement nommée IWADL, a été spécifiquement développée pour les patients diabétiques de type 2 atteints d'obésité.

²⁰ Le questionnaire IW-SP évalue la fréquence à laquelle le poids corporel des patients affecte la satisfaction qu'ils ont de leur apparence et la fréquence à laquelle ils se sentent gênés lorsqu'ils sont en public.

A 36 mois, dans le groupe tirzépatide, 3 580 patients (72,7 %) étaient traités par tirzépatide 15 mg, 451 patients (9,2 %) recevaient tirzépatide 10 mg, 867 patients (17,6 %) recevaient tirzépatide 5 mg.

Au cours de l'étude SURPASS-CVOT, 11 850 patients (89,1 %) ont rapporté au moins un EIST (événement indésirable ou aggravé au cours du traitement).

Les EIST les plus fréquemment rapportés dans le groupe tirzépatide (incidence chez ≥ 5 % des patients du groupe) et pour lesquels une différence était observée par rapport au groupe dulaglutide étaient notamment les nausées (25,1 % versus 22,4 %), la diarrhée (24,8 % versus 19,1 %), l'appétit diminué (17,1 % versus 9,7 %), les vomissements (11,6 % versus 9,7 %), la dyspepsie (9,9 % versus 8,2 %) et la perte de poids (7,0 % versus 1,8 %).

Le niveau de sévérité des EIST était léger à modéré (63,3 % des patients du groupe tirzépatide et 62,0 % des patients du groupe dulaglutide). La proportion de patients qui ont rapporté un EIST sévère était similaire entre les groupes de traitement (tirzépatide : 36,7 % des patients ; dulaglutide : 38,0 %).

Parmi les 1 235 décès analysés par le CEC, 775 ont été considérés comme d'origine cardiovasculaire ou d'origine indéterminée : 367 (5,6 %) dans le groupe tirzépatide et 408 (6,2 %) dans le groupe dulaglutide. Ces 775 décès incluaient 316 décès d'origine indéterminée : 146 décès (2,2 %) dans le groupe tirzépatide et 170 (2,6 %) dans le groupe dulaglutide.

Dans les deux groupes, 460 décès ont été considérés comme n'étant pas d'origine cardiovasculaire, avec une fréquence comparable entre les 2 groupes de traitement : 199 (3,0 %) dans le groupe tirzépatide et 261 (4,0 %) dans le groupe dulaglutide. Ces décès étaient principalement dus à des infections (1,2 % dans le groupe tirzépatide versus 2,1 % dans le groupe dulaglutide) et des cancers (1,1 % dans les deux groupes).

Au total, 5 315 patients (40,0 %) ont rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) avec 2 626 patients (39,5 %) dans le groupe tirzépatide versus 2 689 patients (40,5 %) dans le groupe dulaglutide.

En termes de system organ class (SOC), les catégories les plus représentées étaient :

- les affections cardiaques (tirzépatide : 14,0 % ; dulaglutide : 15,5 %),
- les infections et les infestations (tirzépatide : 9,8 % ; dulaglutide : 11,0 %), et
- les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (tirzépatide : 2,4 % ; dulaglutide : 3,3 %).

Au total, 1 549 patients (11,7 %) ont définitivement arrêté le traitement à l'étude en raison de la survenue d'effets indésirables : 877 (13,2 %) dans le groupe tirzépatide et 672 (10,1 %) dans le groupe dulaglutide.

Les EI qui conduisaient le plus fréquemment à un arrêt de traitement appartenaient au SOC « affections gastrointestinales » (6,6 % dans le groupe tirzépatide contre 4,9 % dans le groupe dulaglutide).

En effet, les EI entraînant le plus d'arrêts de traitement dans les 2 groupes étaient des nausées, des diarrhées et des vomissements.

La proportion de patients ayant arrêté définitivement en raison d'EI était plus importante dans le groupe tirzépatide. Cette différence est apparue au cours des 26 premières semaines de traitement et était principalement liée à la survenue d'EI gastro-intestinaux et à la perte de poids.

3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, dans 13 études de phase 3 terminées, 8 522 patients adultes ont été exposés au tirzépatide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémifiants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux principalement d'intensité légère à

modérée. L'incidence des nausées, des diarrhées et des vomissements était plus élevée pendant la période d'escalade de dose puis diminuait au cours du temps (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

3.3.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de MOUNJARO (tirzépate) (version 2.1 du 3 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
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 Synthèse des 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

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SURPASS-EARLY	Etude randomisée en ouvert, en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme du tirzépate par rapport à un traitement conventionnel intensifié chez des patients DT2 adultes initiant un traitement à un stade précoce de leur maladie.	2027

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'indication contrôle du poids : SURMOUNT-ADOLESCENTS, SURMOUNT-MAINTAIN, SURMOUNT-MMO, SURMOUNT-ADOLESCENTS-2, SURPASS DT1, SURPASS DT1-2.

4. Synthèse & discussion

Dans l'avis du 17 juillet 2024, la Commission de la Transparence avait relevé qu'aucune donnée clinique démontrant un bénéfice cardiovasculaire du tirzépate dans le diabète de type 2 n'était disponible.

Pour rappel, la Commission a précédemment évalué des études ayant comme critère de jugement principal un critère composite cardiovasculaire 3P-MACE pour le dulaglutide (étude REWIND²¹), l'exénatide (étude EXSCEL²²), le liraglutide (étude LEADER^{23,24}), le sémaglutide (étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable²⁵, étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral²⁶), et sur le critère 4P-MACE (ajout du critère angor instable nécessitant une hospitalisation) pour le lixisénatide (étude ELIXA²⁷).

Ces études prévoyaient de tester versus placebo une non-infériorité avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,3 (excepté pour les 2 études avec le sémaglutide pour lesquelles la marge de non-infériorité prédéfinie était de 1,8 et pour l'étude REWIND avec le dulaglutide pour laquelle seule une supériorité a été testée), puis en cas de non-infériorité démontrée, de tester la supériorité. Aucune des études avec l'exénatide, le lixisénatide, le sémaglutide n'avait mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur ce 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), 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. Par ailleurs, l'étude REWIND avec le dulaglutide était la seule étude à avoir inclus majoritairement des patients en prévention primaire, avec 62,8 % des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire avérée.

Les nouvelles données fournies dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription de MOUNJARO (tirzépate) portent sur l'étude SURPASS-CVOT de phase III, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du tirzépate à la dose maximale tolérée, par rapport au dulaglutide 1,5 mg¹⁶, en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal) chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie.

L'étude a randomisé 13 165 patients de moyenne d'âge de 64,1 ans. A l'inclusion, les patients avaient une HbA1c moyenne à 8,4 % (écart-type : 0,9 %), une ancienneté moyenne du DT2 de 14,7 ans (écart type : 8,8 ans) et un IMC moyen de 32,6 kg/m² (écart-type : 5,5 kg/m²). Les patients inclus avaient des antécédents de maladie cardio-vasculaire (revascularisation coronaire (57,2 %), infarctus du myocarde (47,2 %), insuffisance cardiaque (20,3 %), AVC (19,2 %)).

Le tirzépate a démontré sa non-infériorité sur le critère MACE-3 par rapport au dulaglutide (HR = 0,92 ; IC95,3% [0,83 ; 1,01], p = 0,007) sur la population ITTm ; la borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la borne pré-spécifiée de 1,05.

Le tirzépate n'a pas été statistiquement supérieur au dulaglutide sur le critère de jugement composite MACE-3 (p = 0,086). Par conséquent, les résultats sur les critères de jugement secondaires inclus dans l'approche graphique sont exploratoires.

Les nouvelles données de tolérance disponibles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal avec le tirzépate dont le profil de tolérance est caractérisé par des événements de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées, ainsi que la perte de poids.

²¹ 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.

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence. BYDUREON. 19/10/2018.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

Ces résultats appellent les remarques suivantes :

- La posologie du dulaglutide avec une dose hebdomadaire de 1,5 mg, identique à celle de l'étude REWIND, n'apparaît pas optimale dans l'étude SURPASS-CVOT. En effet, la posologie du dulaglutide peut être augmentée jusqu'à 4,5 mg une fois par semaine, sur la base de l'étude clinique AWARD-11, dont les résultats ont été postés sur ClinicalTrials en mai 2020, soit au tout début des inclusions de l'étude SURPASS-CVOT, l'AMM datant du 18/11/2020. Le fait de ne pas avoir pris en compte les résultats de l'étude AWARD-11 en autorisant l'escalade de dose pour les patients inclus dans le groupe dulaglutide interroge. Le dulaglutide, comparateur de l'étude SURPASS-CVOT, apparaît être utilisé de façon sous-optimale, tout en étant conforme à son utilisation dans l'étude REWIND.
- L'analyse principale de non-infériorité a été réalisée uniquement sur la population ITT modifiée de sorte à exclure les patients randomisés à tort. Les critères de jugement ont été évalués dans une population de patients indépendamment de l'observance du traitement à l'étude et du respect des visites et procédures. Bien que l'inclusion de tous les événements indépendamment de l'observance corresponde à un *estimand* de type *treatment policy* et est utile à l'interprétation de l'étude, une telle approche peut favoriser la démonstration de la non-infériorité. Des analyses complémentaires plus conservatrices auraient donc dû être réalisées pour évaluer la robustesse des résultats.
- Les patients inclus dans l'étude REWIND avec le dulaglutide étaient majoritairement en prévention primaire (63 %), contrairement à ceux de l'étude SURPASS-CVOT. Or, pour être interprétable, une étude de non-infériorité doit être suffisamment similaire aux études antérieures en ce qui concerne les caractéristiques importantes de conception et de conduite susceptibles d'influencer l'effet du comparateur actif. Néanmoins, la méta-analyse ayant servi à estimer la marge de non-infériorité a porté exclusivement sur les sous-groupes de patients avec maladie cardiovasculaire établie (ASCVD) de chacune des 6 études retenues, dont l'étude REWIND²⁸. Afin d'assurer une meilleure comparabilité avec la population de l'essai SURPASS-CVOT, l'estimation de la marge de non-infériorité s'est donc appuyée sur une méta-analyse limitée aux sous-groupes de patients ayant une maladie cardiovasculaire établie.
- La définition de la marge de non-infériorité questionne. En effet, les éléments ayant conduit à cette marge de non-infériorité sont détaillés dans un article²⁸ qui s'appuie notamment sur les recommandations de la FDA²⁹ et sur le concept de préservation d'une fraction de l'effet du comparateur actif. L'article présente en détail les données ayant permis d'estimer la marge de non-infériorité « M2 », supposée selon les auteurs, préserver 50 % de l'effet du dulaglutide. En pratique, cette marge est issue d'une estimation de l'effet du comparateur actif par rapport au placebo, dérivée d'une méta-analyse des études cardiovasculaires réalisées avec des agonistes du GLP-1, y compris le dulaglutide. La marge « M2 » définie à partir de cette méta-analyse est moins conservatrice que si elle avait été calculée uniquement à partir de l'étude REWIND. En effet, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de l'étude REWIND pour le critère MACE-3 est de 0,99 (HR = 0,88 IC95% [0,79 – 0,99]). Ainsi, la marge « M1 » – définie dans les recommandations FDA comme la marge utilisée pour garantir que le traitement testé conserve au moins un effet supérieur à zéro (supériorité par rapport à un placebo putatif) aurait dû être de 1,01.
- Pour démontrer « l'efficacité absolue », l'étude doit fournir des preuves robustes que le nouveau traitement est supérieur à un « placebo putatif ». Telle que présentée, la marge de 1,05 permet de préserver environ 50 % de l'effet du dulaglutide. Le fait de conserver une fraction définie de

²⁸ McGuire DK, D'Alessio D, Nicholls SJ, Nissen SE, Riesmeyer JS, Pavo I, Sethuraman S, Heilmann CR, Kaiser JJ, Weerakkody GJ. Transitioning to active-controlled trials to evaluate cardiovascular safety and efficacy of medications for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Aug 24;21(1):163. doi: 10.1186/s12933-022-01601-w. PMID: 36002856; PMCID: PMC9400320.

²⁹ <https://www.fda.gov/media/78504/download>

l'effet du dulaglutide par rapport au placebo constitue une protection contre d'éventuelles violations de l'hypothèse de constance, susceptibles de biaiser la comparaison indirecte du nouveau traitement par rapport au placebo. Cependant, cette marge repose sur une méta-analyse incluant d'autres molécules de la classe des analogues du GLP-1. Il apparaît donc essentiel de discuter la légitimité de cette approche consistant à synthétiser les données à l'échelle de la classe thérapeutique. À cet égard, on peut regretter que cette justification ne soit pas davantage développée. De plus, l'hypothèse de constance entre les différentes études incluses dans cette méta-analyse n'est pas non plus discutée.

- A noter que la prescription des gliflozines au cours de l'étude était plus faible chez les patients qui recevaient le tirzépate par rapport au dulaglutide (33,8 vs 41,1%), ce qui a pu impacter les résultats, compte-tenu de leurs effets cardioprotecteurs.
- L'étude SURPASS-CVOT ne met pas en évidence de supériorité du tirzépate par rapport au dulaglutide utilisé à une posologie non optimale, ce qui questionne.
- Le profil de tolérance du tirzépate, seule molécule qui comporte une composante agoniste du GLP-1 ainsi que du GIP, ne met pas en évidence de nouveau signal.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité de l'étude SURPASS-CVOT ayant démontré la non-infériorité du tirzépate versus le dulaglutide sur le critère de jugement composite MACE-3 et des données de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MOUNJARO (tirzépate) sur la morbi-mortalité. En l'absence de donnée fournie, il n'est pas démontré d'impact de MOUNJARO (tirzépate) sur la qualité de vie, ni sur l'organisation des soins, néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude sur des critères cardiovasculaires, un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie est attendu avec MOUNJARO (tirzépate).

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 :

La Commission estime que la place de MOUNJARO (tirzépate), agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1, dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas modifiée, compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude SURPASS-CVOT de la non-infériorité, mais pas la supériorité, du tirzépate à la dose maximale tolérée par rapport au dulaglutide 1,5 mg/semaine, en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal) chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire),
- des nombreuses limites de cette étude atténuant la portée de ce résultat et ne permettant pas d'établir avec robustesse un bénéfice cardio-vasculaire du tirzépate, en raison notamment du choix du comparateur dulaglutide à la dose de 1,5 mg/semaine (cf. rubrique 4 : Synthèse et discussion).

A ce jour, deux analogues du GLP-1, le dulaglutide dans l'étude REWIND et le liraglutide dans l'étude LEADER ont démontré une réduction du critère 3P-MACE par rapport au placebo.

En complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, socle de la prise en charge du diabète de type 2, MOUNJARO (tirzépate), 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'hypo-glycémies 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.

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

En l'absence de données cliniques pertinentes, 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 :
 - des données initiales d'efficacité du tirzépate reposant 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,
 - des nouvelles données issues de l'étude de phase III SURPASS-CVOT, de non-infériorité, mais pas de supériorité du tirzépate versus le dulaglutide, en termes de réduction du critère MACE-3 chez des patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire, comportant des limites atténuant la portée de ce résultat,le rapport efficacité/effets indésirables de MOUNJARO (tirzépate) reste modéré. En monothérapie, le rapport efficacité/effets indésirables de MOUNJARO (tirzépate) reste 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 d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles, compte tenu des données nouvelles d'efficacité avec le tirzépate dans l'étude SURPASS-CVOT, lequel s'est montré non-inférieur, mais pas supérieur, au dulaglutide en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE avec des limites atténuant la portée de ce résultat ; et des données nouvelles de tolérance ne mettant pas en évidence de nouveau signal, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MOUNJARO (tirzépate) sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins et sur la qualité de vie de MOUNJARO (tirzépate),

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), solution injectable en stylo pré-rempli, reste :

- **modéré 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,
- **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), solution injectable en stylo pré-rempli, 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), solution injectable en stylo pré-rempli, 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

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.

Compte tenu :

- des données initiales d'efficacité du tirzépatide reposant 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,
- des résultats de l'étude SURPASS-CVOT ayant démontré la non-infériorité, mais pas la supériorité du tirzépatide à la dose maximale tolérée par rapport au dulaglutide 1,5 mg/semaine en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite MACE-3 (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal), avec une marge de non-infériorité de 1,05, chez des patients atteints de DT2, avec une maladie cardiovasculaire établie (analyse sur la population ITTm),
- des limites de cette démonstration qui ne permettent pas d'établir avec robustesse un bénéfice cardio-vasculaire du tirzépatide, en raison notamment du choix du comparateur dulaglutide à la dose de 1,5 mg/semaine alors que la dose maximale est de 4,5 mg/semaine, de l'analyse de non-infériorité uniquement sur une population ITTm, des modalités de détermination de la marge de non-infériorité non optimales, et du fait que le dulaglutide a démontré un bénéfice cardiovasculaire chez des patients majoritairement en prévention primaire dans l'étude REWIND,
- de l'absence de mise en évidence de supériorité du tirzépatide par rapport au dulaglutide utilisé à une posologie non optimale qui questionne dans la mesure où le tirzépatide a démontré un bénéfice sur l'HbA1c ainsi que sur la perte de poids,
- du profil de tolérance du tirzépatide, caractérisé par des troubles gastro-intestinaux, sans mise en évidence de nouveau signal pour cette molécule à composante agoniste des récepteurs du GLP-1 ainsi que du GIP,

la Commission considère que MOUNJARO (tirzépatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRULICITY (dulaglutide).

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

5.5 Population cible

La population cible de MOUNJARO (tirzépatide) correspond aux patients ayant un DT2 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.

Dans son avis du 17 juillet 2024, la Commission avait évalué la population cible à 213 000 patients.

En France, 3,5 millions de patients étaient traités pour un diabète de type 2 en 2023⁶. Les données d'ENTRED de 2019, publiées en 2022, permettent d'estimer :

- 71 % des patients sont traités par médicaments oraux (monothérapie et associations),
- 6,0 % des patients sont traités par médicament par voie orale associé à un analogue du GLP-1,
- 18 % des patients sont traités par insuline associée à des ADO et/ ou un analogue du GLP-1,
- 4,5 % des patients sont traités par insuline seule.

Une publication³⁰ de 2023 portant sur les données du SNDS estime que :

- 63,4 % des patients sont traités par médicaments oraux (monothérapie et associations),
- 4,0 % des patients sont traités par un analogue du GLP-1 seul ou en association (excepté avec l'insuline),
- 6,9 % des patients sont traités par insuline seule (en injections multiples ou par pompe),
- 12,6 % des patients sont traités par insuline en association,
- 13 % des patients ne recevaient pas de traitement.

La population de patients diabétiques de type 2 traités par analogue du GLP-1 en association peut être estimée entre 581 000 et 840 000 patients.

La population cible est estimée entre 581 000 et 840 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

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 pour certains dans le traitement de l'obésité ou du surpoids, mais 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

³⁰ Fagherazzi G, Serusclat P, Roux B, Bretin O, Casarotto E, Rabiéga P, et al. Nationwide Trends in Type 1 and Type 2 Diabetes in France (2010–2019): A Population-Based Study Using a Machine Learning Classification Algorithm. *Diabetes Ther.* oct 2025;16(10):1973-91.

de la délivrance des analogues du GLP-1 ainsi que du tirzépatide qui est un agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP indiqué dans le DT2 et le contrôle du poids³¹.

³¹ ANSM. Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. Publié le 05/07/2024, mis à jour le 07/01/2026.