HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
21 JUILLET 2021

dulaglutide
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, solution injectable

exénatide
BYETTA 5 µg, 10 µg, solution injectable
BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

liraglutide
VICTOZA 6 mg/mL, solution injectable
liraglutide/insuline dégludec
XULTOPHY 100 unités/mL, solution injectable

lixisénatide
LYXUMIA, 10 µg, 20 µg, solution injectable
lixisénatide/insuline glargine
SULIQUA 100 unités/mL+ 33 microgrammes, 100 unités/ml+50 microgrammes, solution injectable

sémaglutide
OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, solution injectable
RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg, comprimé

Réévaluation

L'essentiel

La Commission a réévalué 9 spécialités, dont 2 associations fixes avec des insulines, à base de 5 molécules différentes d'analogues du GLP-1, ayant l'indication dans le traitement du diabète de type 2 (cf RCP), et recommandées, pour certaines d'entre elles, dans des situations particulières :

- si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c,

- et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants,

- et uniquement en association à d'autres antidiabétiques (en bithérapie ou en trithérapie).

La Commission a maintenu un avis favorable au maintien du remboursement dans les indications antérieurement recommandées pour les analogues du GLP-1 suivants :

*** le dulaglutide (TRULICITY), hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant**

*** l'exénatide (BYDUREON / BYETTA), hormis en trithérapie avec l'insuline et la metformine pour BYDUREON**

*** le liraglutide (VICTOZA) et l'association fixe liraglutide/insuline dégludec (XULTOPHY)**

*** le sémaglutide injectable (OZEMPIC), hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec l'insuline et la metformine**

Le service médical rendu (SMR) de ces spécialités reste important, sauf pour le sémaglutide injectable (OZEMPIC) qui a désormais un SMR modéré.

Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu un avis défavorable au remboursement en monothérapie ou en bithérapie avec insuline.

Enfin, l'avis défavorable au remboursement du lixisénatide (LYXUMIA), du lixisénatide/insuline glargine (SULIQUA) et du sémaglutide oral (RYBELSUS) a été maintenu.

Quel progrès ?

Les spécialités ayant un avis favorable au remboursement apportent :

- un progrès dans la prise en charge du diabète de type 2 pour TRULICITY (dulaglutide), VICTOZA (liraglutide) et XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

- pas de progrès dans la prise en charge du diabète de type 2 pour BYDUREON (exénatide), BYETTA (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La Commission souligne également l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.
En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1ère intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.
Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée

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

Place du médicament

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

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

Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :
- en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants,
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes,
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine,
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes.

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

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

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

En l'absence de nouvelles données probantes, RYBELSUS (sémaglutide par voie orale), LYXUMIA (lixisénatide) et SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

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

Le liraglutide (VICTOZA) et le dulaglutide (TRULICITY) peuvent être prescrits chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, contrairement à l'exénatide à libération prolongée

(BYDUREON) non recommandé chez les patients avec une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min). L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

- **TRULICITY (dulaglutide)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	**TRULICITY (dulaglutide)** est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 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[1]. - Association avec d'autres hypoglycémiants, 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[2]. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les évènements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP.
SMR	**IMPORTANT** dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, 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, uniquement : - en bithérapie en association avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : - 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 - en bithérapie en association avec l'insuline - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du dulaglutide en une injection hebdomadaire par rapport au placebo, dans l'étude REWIND sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,88, IC95 % [0,79 ; 0,99], - des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie, - des nouvelles données de tolérance du dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré : - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude REWIND, La Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide**

[1] SMR insuffisant en monothérapie.
[2] TRULICITY (dulaglutide) a une prise en charge restreinte par rapport à son AMM, uniquement en association avec d'autres hypoglycémiants, en bithérapie avec la metformine, ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline ou metformine et sulfamide hypoglycémiant.

	(VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, 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 uniquement : - **en bithérapie avec la metformine,** - **en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**
ISP	**TRULICITY (dulaglutide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). En l'absence de données cliniques pertinentes en monothérapie et en association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
Population cible	La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à environ 213 000 patients.

Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques, - mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

- **VICTOZA (liraglutide)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	VICTOZA est indiqué 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[3]. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les évènements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP.
SMR	**IMPORTANT** dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, 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, uniquement : - en bithérapie en association avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie en association avec un sulfamide, - en trithérapie en association avec la metformine et une insuline, - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : - 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 - en bithérapie avec l'insuline.

[3] VICTOZA (liraglutide) a une prise en charge restreinte par rapport à son AMM, uniquement en association avec d'autres hypoglycémiants, en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline ou metformine et sulfamide hypoglycémiant.

ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection quotidienne par rapport au placebo, dans l'étude LEADER sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 ; 0,96], - des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie, - des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré : - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, La Commission estime que VICTOZA (liraglutide) apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le dulaglutide (TRULICITY) dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, 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 uniquement :** - **en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants,** - **en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant** - **en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**
ISP	**VICTOZA (liraglutide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est

	insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
Population cible	La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à environ 213 000 patients.
Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques, - mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

- **XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	XULTOPHY est indiqué dans le 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. 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.

SMR	**IMPORTANT** - chez les patients dont le traitement par l'association libre de metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé - chez les patients non contrôlés par l'association de metformine et d'insuline basale, **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : - chez les patients avec un diabète insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection quotidienne par rapport au placebo, dans l'étude LEADER sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 ; 0,96] - des données initiales ayant démontré l'efficacité du liraglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie, - des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré : - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER, La Commission estime que XULTOPHY (liraglutide/ insuline dégludec) apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 chez les patients dont le traitement par l'association libre metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé et chez les patients non contrôlés par l'association metformine/insuline basale.**
ISP	**XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est susceptible d'avoir un impact** supplémentaire **sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à

	l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
Population cible	La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à environ 213 000 patients.
Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques, - mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

- **BYDUREON (exénatide) / BYETTA (exénatide)***

Les conclusions des deux produits sont présentées séparément dans la rubrique 11 Conclusions de la Commission

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	**BYETTA (exénatide)** est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiants - aux thiazolidinediones

	- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA (exénatide) est également indiqué 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. **BYDUREON (exénatide)** est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 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[4].
SMR	**IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 en association : – En bithérapie en association avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants – En bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant, – En trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, – En trithérapie en association avec metformine et insuline uniquement pour BYETTA chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale - En bithérapie en association avec une insuline basale - En trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments uniquement pour BYDUREON
ASMR	Compte tenu : - de l'absence de démonstration de la supériorité de l'exénatide par rapport au placebo, dans l'étude EXSCEL sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, - les données initiales ayant démontré l'efficacité de l'exénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré - des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques robustes, - des nouvelles données de tolérance de l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, la Commission estime que **BYDUREON et BYETTA (exénatide) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2, en bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide**

[4] BYDUREON (exénatide) a une prise en charge restreinte par rapport à son AMM, uniquement en association avec d'autres hypoglycémiants, en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

	hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et une insuline seulement pour BYETTA (exénatide)
ISP	**BYDUREON et BYETTA (exénatide) ne sont pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). Parmi les analogues du GLP-1, BYDUREON et BYETTA (exénatide) sont donc des analogues du GLP-1 de seconde intention, en raison de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré. En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
Population cible	La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à **environ 213 000 patients.**
Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques,

	- mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

- **LYXUMIA (lixisénatide)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	LYXUMIA (lixisénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.
SMR	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	**LYXUMIA (lixisénatide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de l'absence de démonstration de la supériorité du lixisénatide par rapport au placebo, dans l'étude ELIXA sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite MACE+ comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et, l'hospitalisation pour angor instable, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, - des données initiales ayant démontré dans des études présentant des limites méthodologiques, une faible efficacité du lixisénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, LYXUMIA (lixisénatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 au regard des alternatives disponibles.
Population cible	-
Autres recommandations	-

- **SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	SULIQUA est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et en association à la metformine avec ou sans inhibiteurs de SGLT2 (pour les résultats des études concernant les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4 et 5.1 du RCP.
SMR	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet
ISP	**SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de - de l'absence de démonstration de la supériorité du lixisénatide par rapport au placebo, dans l'étude ELIXA sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite MACE+ comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et, l'hospitalisation pour angor instable, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, - des données initiales ayant démontré une faible efficacité du lixisénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, et malgré - la démonstration de non-infériorité versus comparateurs actifs dans les études SOLIMIX (versus schéma d'intensification insulinique) et Lixilan-G (versus autres analogues du GLP1), dont l'intérêt est limité dans le cadre de cette réévaluation, SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 au regard des alternatives disponibles.
Population cible	-
Autres recommandations	-

- **OZEMPIC (sémaglutide)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	OZEMPIC est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète[5].

[5] OZEMPIC (sémaglutide) a une prise en charge restreinte par rapport à son AMM, uniquement en association avec d'autres hypoglycémiants, en bithérapie avec la metformine, ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

SMR	**MODERE** - en bithérapie en association à la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale - en monothérapie - en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, - en bithérapie en association à une insuline basale - en trithérapie en association à une insuline basale et la metformine.
ASMR	Compte tenu, - des données précédemment évaluées par la Commission, avec notamment, - les données initiales ayant démontré l'efficacité du sémaglutide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, - l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, dans l'étude SUSTAIN 6 sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais de la seule démonstration de la non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme avec les autres molécules, - des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques, - de l'absence de nouveau signal de tolérance avec le sémaglutide, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant, la Commission estime **qu'OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide.**
ISP	**OZEMPIC (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules. Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection. Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à

	l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement : - en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, sauf pour TRULICITY (dulaglutide) car le remboursement n'était pas sollicité par le laboratoire, et pour OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes, - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - - en trithérapie avec la metformine et l'insuline, sauf pour BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide), faute de données probantes. Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté par l'étude cardiovasculaire (avec une marge de non-infériorité de 1,8), n'est pas à privilégier au sein de sa classe. En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association à l'insuline basale seule, les analogues du GLP-1 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.
Population cible	La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à environ 213 000 patients.
Autres recommandations	Compte tenu : - de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1 dans les études cliniques, - mais de résultats de méta-analyses suggérant un effet de classe sur le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, - de l'absence de données sur un bénéfice rénal des analogues du GLP-1, - de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 actuellement restreinte car réservée exclusivement à la 2ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, en cas d'écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

- **RYBELSUS (sémaglutide)**

Motif de l'examen	**Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'ASMR à la demande de la Commission**
Indication(s) concernée(s)	RYBELSUS est indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

	- En monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, - En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP.
SMR	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	**RYBELSUS (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	RYBELSUS (sémaglutide) est le 1er analogue du GLP-1 administré par voie orale. Compte tenu : - de la seule démonstration de la non-infériorité de sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE, avec une borne de non-infériorité jugée peu exigeante (1,8), - de l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur ce critère de jugement cardiovasculaire dans l'étude PIONEER 6, ce qui contraste avec les résultats positifs obtenus avec d'autres molécules antidiabétiques, appartenant soit à la même classe thérapeutique, soit à une autre classe thérapeutique, et met en évidence un niveau de preuve moindre de RYBELSUS (sémaglutide) en termes d'efficacité sur des critères cardio-vasculaires, - des résultats des autres études cliniques portant uniquement sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, dans des études versus comparateur actif ou versus placebo, ces dernières étant désormais considérées comme de moindre intérêt dans une maladie ou de nombreux comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles avec des données complémentaires sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, - de l'absence d'étude versus la forme injectable en sous-cutanée de sémaglutide (OZEMPIC) en administration hebdomadaire, - et malgré l'intérêt potentiel d'une voie orale dans la prise en charge des patients diabétiques pour améliorer la qualité de vie et l'adhérence au traitement, la Commission relève que la dose de sémaglutide nécessaire par voie orale est extrêmement élevée par rapport à la dose nécessaire par voie sous-cutanée, avec donc une biodisponibilité très faible, et une importante variabilité inter- et intra-individuelle, ce qui implique la prise du médicament à distance des repas, qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique, RYBELSUS (sémaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, au regard des alternatives disponibles.
Population cible	-
Autres recommandations	-

Synthèse des conclusions (SMR, ASMR) de la réévaluation des analogues du GLP-1 par la Commission de la Transparence

Tableau 1- Tableau de synthèse des conclusions de la Commission suite à la réévaluation pour les spécialités concernées

	Mono thérapie	Bithérapie + MET	Bithérapie +SULF	Bithérapie + INS	Trithérapie + MET + SULF	Trithérapie + INS + MET
Exénatide BYETTA	*Pas indiqué*	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V
Exénatide BYDUREON	*Pas indiqué*	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR insuffisant
Liraglutide VICTOZA	SMR insuffisant	SMR important ASMR IV	SMR important ASMR IV	SMR insuffisant	SMR important ASMR IV	SMR important ASMR IV
Lixisénatide LYXUMIA	*Pas indiqué*	SMR insuffisant				
Dulaglutide TRULICITY	SMR insuffisant	SMR important ASMR IV	SMR insuffisant	SMR insuffisant	SMR important ASMR IV	SMR important ASMR IV
Sémaglutide OZEMPIC	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant
Sémaglutide RYBELSUS voie orale	SMR insuffisant					

Tableau 2- Tableau de synthèse des conclusions de la Commission suite à la réévaluation pour les spécialités concernées, pour les associations fixes

SULIQUA solution injectable Lixisénatide/ insuline glargine	SMR insuffisant
XULTOPHY solution injectable Liraglutide/ insuline dégludec	SMR important / ASMR IV - chez les patients dont le traitement par l'association libre MET/INS basale/liraglutide est optimisé, - chez les patients non contrôlés par MET/Insuline basale SMR insuffisant chez les patients avec DT2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral

Table des matières

- **L'essentiel** 2
- **Quel progrès ?** 2
- **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?** 2
- **Synthèse des conclusions (SMR, ASMR) de la réévaluation des analogues du GLP-1 par la Commission de la Transparence** 19

01 Contexte - Périmètre de la réévaluation 23
01.1 Les analogues du GLP-1 23
01.2 Focus sur les études de sécurité cardiovasculaire requises par la FDA et l'EMA pour les nouvelles classes d'antidiabétiques 24
01.3 Evaluation antérieure des analogues du GLP-1 par la Commission 26
01.4 Périmètre de la réévaluation des analogues du GLP-1 27
02 Besoin médical 29
03 Indications thérapeutiques 32
03.1 TRULICITY (dulaglutide) 32
03.2 BYDUREON (exénatide) 32
03.3 BYETTA (exénatide) 32
03.4 VICTOZA (liraglutide) 33
03.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 33
03.6 LYXUMIA (lixisénatide) 33
03.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 33
03.8 OZEMPIC (sémaglutide) 33
03.9 RYBELSUS (sémaglutide) 34
04 Posologie 34
05 Comparateurs cliniquement pertinents 34
05.1 Médicaments 34
5.1.1 Analogues du GLP-1 injectables 34
5.1.2 Sémaglutide par voie orale (RYBELSUS) 35
05.2 Comparateurs non médicamenteux 39
06 Informations sur l'indication evaluée au niveau international 40
07 Rappel des précédentes évaluations 40
08 Analyse des données disponibles 40
08.1 Présentation synthétique des données disponibles (déjà analysées par la Commission et nouvelles données), molécule par molécule 41
8.1.1 TRULICITY (dulaglutide) 41
8.1.2 BYETTA (exénatide) 43
8.1.3 BYDUREON (exénatide) 44
8.1.4 VICTOZA (liraglutide) 45
8.1.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 47
8.1.6 LYXUMIA (lixisénatide) 48
8.1.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 50
8.1.8 OZEMPIC (sémaglutide) 50
8.1.9 RYBELSUS (sémaglutide) 53
8.1.10 Autres données identifiées 54
08.2 Efficacité 54
8.2.1 Synthèse des résultats des études sur des critères cardiovasculaires précédemment évaluées par la Commission 55
8.2.2 Résultats des nouvelles études cliniques sur le critère de jugement biologique intermédiaire de variation d'HbA1c 59
8.2.3 Données sur l'ensemble de ces molécules 88
08.3 Qualité de vie 98
8.3.1 Données issues de l'étude de non-infériorité dulaglutide versus insuline glargine chez l'insuffisant rénal modéré à sévère (AWARD-7) 98
8.3.2 Données issues de l'étude de non-infériorité lixisénatide/insuline glargine versus insuline (SOLIMIX) 98

8.3.3 Données issues de l'étude sémaglutide injectable versus canagliflozine en bithérapie avec la metformine (SUSTAIN 8) ... 98
08.4 Tolérance ... 98
8.4.1 Données issues des études cliniques ... 98
8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) ... 109
8.4.3 Données issues des PSUR ... 111
8.4.4 Données issues du RCP ... 113
8.4.5 Autres données ... 115
08.5 Données d'utilisation ... 118
8.5.1 Etude canadienne sur bases de données médico-administratives comparant les gliflozines aux gliptines ... 118
8.5.2 Etude observationnelle sur le risque cardiovasculaire ... 119
8.5.3 Données de remboursement en France ... 119
08.6 Programme d'études ... 120
8.6.1 OZEMPIC (sémaglutide) ... 120
8.6.2 RYBELSUS (sémaglutide) ... 121
09 Résumé et discussion ... 121
09.1 Périmètre de la réévaluation ... 122
09.2 Données d'efficacité disponibles ... 122
9.2.1 Etudes cardiovasculaires ... 122
9.2.2 Données sur le critère intermédiaire biologique de réduction d'HbA1c ... 124
09.3 Tolérance ... 126
09.4 Discussion ... 127
010 Place dans la stratégie thérapeutique ... 129
011 Conclusions de la Commission ... 132
011.1 TRULICITY (dulaglutide) ... 132
11.1.1 Service Médical Rendu ... 132
11.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 133
011.2 BYDUREON (exénatide) ... 134
11.2.1 Service Médical Rendu ... 134
11.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 136
011.3 BYETTA (exénatide) ... 136
11.3.1 Service Médical Rendu ... 136
11.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 138
011.4 VICTOZA (liraglutide) ... 139
Service Médical Rendu ... 139
11.4.1 Amélioration du Service Médical Rendu ... 140
011.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) ... 141
11.5.1 Service Médical Rendu ... 141
11.5.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 142
011.6 LYXUMIA (lixisénatide) ... 143
11.6.1 Service Médical Rendu ... 143
11.6.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 144
011.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) ... 144
11.7.1 Service Médical Rendu ... 144
11.7.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 145
011.8 OZEMPIC (sémaglutide) ... 145
11.8.1 Service Médical Rendu ... 145
11.8.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 147
011.9 RYBELSUS (sémaglutide) ... 147
11.9.1 Service Médical Rendu ... 147
11.9.2 Amélioration du Service Médical Rendu ... 148
012 Population cible ... 149
013 Autres Recommandations de la Commission ... 149
014 Informations administratives et réglementaires ... 150
014.1 TRULICITY (dulaglutide) ... 150
014.2 BYDUREON (exénatide) ... 151

014.3 BYETTA (exénatide) 152
014.4 VICTOZA (liraglutide) 152
014.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 153
014.6 LYXUMIA (lixisénatide) 154
014.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 155
014.8 OZEMPIC (sémaglutide) 156
014.9 RYBELSUS (sémaglutide) 157
015 ANNEXE 1 : Indications de l'AMM, indications remboursables et posologie des spécialités concernées par la réévaluation 158
016 ANNEXE 2 : Informations sur l'indication évaluée au niveau international 162
016.1 TRULICITY (dulaglutide) 162
016.2 BYETTA (exénatide) 163
016.3 BYDUREON (exénatide) 165
016.4 VICTOZA (liraglutide) 166
016.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 167
016.6 LYXUMIA (lixisénatide) 168
016.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 168
016.8 OZEMPIC (sémaglutide) 169
016.9 RYBELSUS (sémaglutide) 170
017 ANNEXE 3 : rappel des précédentes évaluations 170
017.1 TRULICITY (dulaglutide) 170
017.2 BYETTA (exénatide) 171
017.3 BYDUREON (exénatide) 173
017.4 VICTOZA (liraglutide) 174
017.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 176
017.6 LYXUMIA (lixisénatide) 177
017.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 178
017.8 OZEMPIC (sémaglutide) 178
017.9 RYBELSUS (sémaglutide) 179
018 ANNEXE 4 : Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c 180
018.1 TRULICITY (dulaglutide) 180
018.2 BYETTA (exénatide) 183
018.3 BYDUREON (exénatide) 186
018.4 VICTOZA (liraglutide) 188
018.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 193
018.6 LYXUMIA (lixisénatide) 195
018.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 197
018.8 OZEMPIC (sémaglutide) 197
018.9 RYBELSUS (sémaglutide) 199
019 ANNEXE 5 : Rappel des résultats des études ayant pour critère de jugement principal des critères cardiovasculaires 202
019.1 Etude REWIND avec le dulaglutide 202
019.2 Etude EXSCEL avec l'exénatide 203
019.3 Etude LEADER avec le liraglutide 203
019.4 Etude ELIXA avec le lixisénatide 205
019.5 Etude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable 206
019.6 Etude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral 206

01 CONTEXTE - PERIMETRE DE LA REEVALUATION

La Commission de la Transparence (CT) a réévalué les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2), ou gliflozines indiqués dans le diabète de type 2 dans des avis en date :

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

Compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour ces 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine, la Commission a souhaité réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP-4 ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines.
Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités concernées.

Pour rappel, une réévaluation de ces 2 classes de médicaments anti-diabétiques de type 2 avait été demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission de Transparence en juillet 2013[6], en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Cette demande avait été clôturée car aucune preuve n'étayait un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restaient néanmoins à surveiller[7].

Le présent rapport concerne uniquement la réévaluation des analogues du GLP-1, les gliptines font l'objet d'un rapport distinct.

01.1 Les analogues du GLP-1

Les analogues des récepteurs du GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et inhibent celle de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques de façon glucose-dépendante, contrôlant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales. Ils ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété, l'amplitude de ces effets variant selon l'analogue du GLP-1[8].

A ce jour, cette classe comporte 5 molécules ayant une AMM dans le diabète de type 2 en France : le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide, et le sémaglutide[9]. La réévaluation porte sur ces 5 molécules dans leur indication dans le diabète de type 2.
De plus, le liraglutide et le lixisénatide ont l'AMM en association fixe avec une insuline basale, ces spécialités en association font aussi l'objet de cette réévaluation.

Les spécialités à base d'analogues du GLP-1 ayant l'AMM dans le diabète de type 2[10] et déjà évaluées par la CT sont :

- **TRULICITY 0,75mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg (dulaglutide),** solution injectable en stylo prérempli
- **BYETTA 5 µg et 10 µg (exénatide),** solution injectable en stylo prérempli
- **BYDUREON 2 mg (exénatide),** poudre pour solution injectable

[6] HAS. Avis de la Commission de la Transparence. JANUVIA 50 mg, 100 mg. Renouvellement d'inscription, réévaluation du SMR de JANUVIA 50 mg à la demande du laboratoire. 17/06/2015.
[7] Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.
[8] SFD. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019.
[9] Le sémaglutide (SAXENDA 6 mg/ml) a aussi une AMM dans l'indication en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes obèses ou en surpoids en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Non commercialisé en France.
[10] La spécialité EPERZAN (albiglutide), déjà évaluée par la Commission, n'a plus d'AMM depuis le 29/10/2018.

- **VICTOZA 6 mg/ml (liraglutide),** solution injectable en stylo prérempli
- **XULTOPHY 100 unités/ml (liraglutide/insuline dégludec),** solution injectable en stylo prérempli
- **LYXUMIA 10 µg et 20 µg (lixisénatide),** solution injectable en stylo prérempli
- **SULIQUA 100 unités/ml+ 33 µg, 100 unités/ml + 50 µg (lixisénatide/insuline glargine),** solution injectable en stylo prérempli
- **OZEMPIC, 0,25mg, 0,5 mg et 1 mg (sémaglutide),** solution injectable en stylo prérempli
- **RYBELSUS 3 mg, 7 mg et 14 mg (sémaglutide),** comprimé pelliculé

Les indications de l'AMM, les indications remboursables et les posologies des spécialités concernées par la réévaluation des analogues du GLP-1 figurent en annexe 1.

Ces spécialités s'administrent toutes par voie injectable sous-cutanée, excepté RYBELSUS (sémaglutide), 1er analogue du GLP-1 sous forme orale.
Les schémas d'administration des spécialités administrées par voie sous-cutanée diffèrent avec :
- 2 injections par jour pour BYETTA (exénatide),
- 1 injection par jour pour VICTOZA (liraglutide), LYXUMIA (lixisénatide) et XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).
- et 1 injection hebdomadaire pour TRULICITY (dulaglutide), BYDUREON (exénatide) et OZEMPIC (sémaglutide)

01.2 Focus sur les études de sécurité cardiovasculaire requises par la FDA et l'EMA pour les nouvelles classes d'antidiabétiques

Bien qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les études portant sur la variation de ce critère de jugement biologique intermédiaire, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM. En complément, les résultats d'études sur des critères de jugement cardiovasculaires ont été générées et sont désormais disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les gliptines, les analogues du GLP1 et les gliflozines. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance cardiovasculaire avec la rosiglitazone (thiazolidinedione)[11], la FDA, depuis 2008[12], et l'EMA[13], depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention ou du maintien d'une AMM une étude de tolérance cardiovasculaire afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardiovasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE (« *3 points Major Adverse Cardiac Events* »). Le 3P-MACE comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. A noter l'utilisation du critère de jugement 4P-MACE, avec l'ajout du critère hospitalisation pour angor instable, en sus des critères du 3P-MACE.

Ces études prévoient une non-infériorité versus placebo (pour répondre aux exigences des autorités), et en cas de non-infériorité démontrée, une analyse de supériorité peut être prévue au protocole.
De telles études ont été réalisées pour 3 molécules de la classe des gliflozines avec :
- l'étude EMPA-REG OUTCOME pour l'empagliflozine[14],

[11] ANSM. Suspension de l'AMM des médicaments antidiabétiques contenant de la rosiglitazone (Avandia, Avandamet et Avaglim). 23/09/2010.
[12] US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.
[13] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits: "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."
[14] HAS. Avis de la commission de la Transparence. JARDIANCE SYNJARDY. 21/10/2020.

- le programme CANVAS[15,16,17,18] pour la canagliflozine[19],
- l'étude DECLARE-TIMI 58**Erreur ! Signet non défini.** pour la dapagliflozine[20].

Compte tenu des résultats de ces études et face à l'accumulation de nouvelles études scientifiques, toutes convergentes, démontrant l'intérêt des gliflozines sur la protection cardiovasculaire ainsi que sur la protection rénale pour la canagliflozine, la CT a fait évoluer ses évaluations chez les patients diabétiques de type 2, en prévention primaire ou en prévention secondaire.

De plus, la canagliflozine[21] a démontré un bénéfice chez le patient avec un diabète de type 2 compliqué d'une maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou ARA II dans l'étude CREDENCE[22] sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire ».

Dans la classe des gliptines, la Commission a précédemment évalué :

- l'étude EXAMINE[23] avec l'alogliptine[24] en 2014,
- l'étude SAVOR-TIMI 53**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.** avec la saxagliptine[25] en 2015,
- l'étude TECOS[26] avec la sitagliptine[27] en 2019.

Ces études ont toutes démontré la non-infériorité de la gliptine par rapport au placebo sur le critère composite cardiovasculaire 3P-MACE, aucune de ces études n'ayant mis en évidence une supériorité sur ce critère. La Commission n'a jamais évalué ce type d'étude avec la vildagliptine et la linagliptine. Par ailleurs, l'étude SAVOR-TIMI 53**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.**,**Erreur ! Signet non défini.** avait suggéré une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine.

Dans la classe des analogues du GLP-1, la Commission a précédemment évalué une étude portant sur des critères cardiovasculaires pour chacune de ces molécules, à savoir :

- l'étude ELIXA avec le lixisénatide[28],
- l'étude EXSCEL[29] avec l'exénatide[30],
- l'étude LEADER avec le liraglutide[31,32],

---

[15] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. American heart journal. 2013;166(2):217-223. e211.

[16] Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017;19(3):387-393.

[17] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644-657.

[18] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017;19(7):926-935.

[19] HAS. Avis de la commission de la Transparence. INVOKANA. 21/10/2020.

[20] HAS. Avis de la commission de la Transparence. FORXIGA XIGDUO. 18/11/2020.

[21] à la posologie de 100 mg/jour.

[22] Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. Am J Nephrol 2017.13;46(6):462-472.

[23] White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et col. EXamination of CArdiovascular OutcoMes with AlogliptIN versus Standard of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;162:620-626.

[24] HAS. Avis de la commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

[25] HAS. Avis de la commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

[26] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

[27] HAS; Avis de la commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

[28] HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

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

[30] HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/09/2018.

[31] HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

[32] HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 05/12/2018.

- l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable[33],
- l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral[34]
- et l'étude REWIND[35] avec le dulaglutide.

Dans la classe des analogues du GLP-1, seules les études LEADER avec le liraglutide[36,37] et l'étude REWIND[38] avec le dulaglutide ont démontré une supériorité sur le critère de jugement composite 3P-MACE. Les autres études précédemment évaluées par la Commission, l'étude ELIXA avec le lixisénatide[39], l'étude EXSCEL avec l'exénatide[40], l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable[41], l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral[42] ont seulement démontré une non-infériorité par rapport au placebo sur ce critère de jugement composite 3P-MACE ou 4P-MACE (étude ELIXA)[43].

01.3 Evaluation antérieure des analogues du GLP-1 par la Commission

Entre 2007, la 1ère molécule évaluée par la Commission de cette classe était l'exénatide (BYETTA) dans un avis du 28 février 2007 et la dernière molécule évaluée de cette classe était le sémaglutide administré par voie injectable (OZEMPIC) dans un avis du 20 février 2019 ou par voie orale (RYBELSUS) dans un avis en date du 16 décembre 2020.

Les 1ères évaluations de ces médicaments par la Commission de la Transparence ont toutes reposé sur des études de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), majoritairement versus placebo, avec quelques études versus comparateur actif (insuline et metformine principalement), qui avaient démontré une réduction de ce critère de jugement biologique intermédiaire avec une quantité d'effet importante (réduction de l'HbA1c de - 0,8 % à - 1,9 % versus placebo selon les molécules), et un profil de tolérance acceptable caractérisé par des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements). Les analogues du GLP-1 ont un effet favorable sur la perte pondérale.

A la demande du laboratoire, la Commission avait par ailleurs réévalué deux analogues du GLP-1, le liraglutide dans un avis du 5/12/2018 et le dulaglutide dans un avis du 2/12/2020, sur la base d'études cardiovasculaires (voir rubrique 01.2 Focus sur les études cardiovasculaires)

Une synthèse des conclusions de la Commission (SMR et ASMR) actuellement en vigueur pour les analogues du GLP-1 figure dans le tableau 1.

Les avis favorables au remboursement ont été rendus par la Commission avec des SMR importants dans des périmètres restreints uniquement en association bi- ou trithérapie avec d'autres antidiabétiques et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 a été attribuée uniquement pour BYETTA (exénatide) dans l'indication en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, VICTOZA (liraglutide) (excepté en trithérapie avec la metformine et l'insuline) et TRULICITY (dulaglutide).

Toutes les autres évaluations de la Commission de la Transparence ont conduit à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

---

[33] HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.
[34] HAS. Avis de la commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.
[35] 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.
[36] HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.
[37] HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.
[38] 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.
[39] HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.
[40] HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/09/2018.
[41] HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.
[42] HAS. Avis de la commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.
[43] Avec une marge de non infériorité de 1,6 pour le sémaglutide et une marge de 1,3 pour les autres molécules.

En monothérapie, le SMR de toutes ces spécialités est insuffisant ; les données fournies à l'appui, uniquement des études versus placebo, n'ayant pas permis l'octroi d'un SMR suffisant.

Actuellement, 6 spécialités à base d'analogue du GLP-1 sont remboursables : TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide), XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec), OZEMPIC (sémaglutide).

Certaines spécialités ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de leur AMM, il s'agit de LYXUMIA (lixisénatide) dans un avis du 08/06/2016, de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) dans un avis du 25/07/2018, de RYBELSUS (sémaglutide) dans un avis du 16/12/2020.

01.4 Périmètre de la réévaluation des analogues du GLP-1

Les spécialités concernées par la présente réévaluation des analogues du GLP-1 sont :

- TRULICITY 0,75mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg (dulaglutide), solution injectable en stylo prérempli
- BYETTA 5 µg et 10 µg (exénatide), solution injectable en stylo prérempli
- BYDUREON 2 mg (exénatide), poudre pour solution injectable
- VICTOZA 6 mg/ml (liraglutide), solution injectable en stylo prérempli
- XULTOPHY 100 unités/ml (liraglutide/insuline dégludec), solution injectable en stylo prérempli
- LYXUMIA 10 µg et 20 µg (lixisénatide), solution injectable en stylo prérempli
- SULIQUA 100 unités/ml+ 33 µg, 100 unités/ml + 50 µg (lixisénatide/insuline glargine), solution injectable en stylo prérempli
- OZEMPIC, 0,25mg, 0,5 mg et 1 mg (sémaglutide), solution injectable en stylo prérempli
- RYBELSUS 3 mg, 7 mg et 14 mg (sémaglutide), comprimé pelliculé

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 :

- en monothérapie uniquement pour TRULICITY (dulaglutide), VICTOZA (liraglutide), OZEMPIC (sémaglutide), RYBELSUS (sémaglutide).
- en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline pour toutes les spécialités concernées.

Le libellé précis de leurs indications AMM figure en annexe 1.

La Commission s'attachera particulièrement à l'analyse des résultats d'études portant sur des critères cardiovasculaires et rénaux. En effet, dans la mesure où aucune corrélation n'a démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les résultats d'études portant uniquement sur le critère biologique intermédiaire de variation d'HbA1c présentent aujourd'hui un intérêt plus limité.

De plus, un point sera fait sur leur tolérance, compte tenu notamment de l'historique de signaux d'alertes relatifs à d'éventuels événements pancréatiques liés à la prise de ces médicaments.

Tableau 3 : Synthèse des conclusions (SMR et ASMR) de la Commission pour les spécialités concernées par la réévaluation

	Monothérapie	Bithérapie +metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + MET + SULF	Trithérapie + INS + MET
Exénatide BYETTA solution injectable[44]	Pas indiqué	**SMR important**	**SMR important**	**SMR insuffisant**	**SMR important ASMR IV**	**SMR important ASMR V**
Exénatide BYDUREON solution injectable[45]	Pas indiqué	**SMR important ASMR V**	**SMR important ASMR V**	**SMR insuffisant**	**SMR important ASMR V**	**SMR insuffisant**
Liraglutide VICTOZA solution injectable[46]	Remboursement non sollicité	**SMR Important ASMR IV**	**SMR Important ASMR IV**	**SMR insuffisant**	**SMR Important ASMR IV**	**SMR Important ASMR V**
Lixisénatide LYXUMIA solution injectable[47]	Pas indiqué	**SMR insuffisant**				
Dulaglutide TRULICITY solution injectable[48]	**SMR insuffisant**	**SMR Important ASMR IV**	Remboursement non sollicité	**SMR insuffisant**	**SMR Important ASMR IV**	**SMR Important ASMR IV**
Sémaglutide OZEMPIC solution injectable[49]	**SMR insuffisant**	**SMR Important ASMR V**	**SMR insuffisant**	**SMR insuffisant**	**SMR Important ASMR V**	**SMR insuffisant**
Sémaglutide RYBELSUS comp.[50]	**SMR insuffisant**					
Associations fixe avec une insuline basale						
Lixisénatide/insuline glargine SULIQUA solution injectable[51]	**SMR insuffisant**					
Liraglutide/insuline dégludec XULTOPHY solution injectable[52]	**SMR important/ ASMR V** dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé. **SMR important/ ASMR V** dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients non contrôlés par metformine + insuline basale. **SMR insuffisant** dans chez les patients avec DT2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral					

[44] Date de l'avis d'inscription : 28/02/2007
[45] Date de l'avis d'inscription : 22/10/2014
[46] Date de l'avis d'inscription : 2/12/2009
[47] Date de l'avis d'inscription ; 7/05/2014
[48] Date de l'avis d'inscription : 29/04/2015
[49] Date de l'avis d'inscription : 20/02/2019
[50] Date de l'avis d'inscription : 16/12/2020
[51] Date de l'avis d'inscription : 25/07/2018
[52] Date de l'avis d'inscription : 20/01/2015

02 BESOIN MEDICAL

Le diabète est un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est de plus en plus souvent appliqué au diabète de type 2 (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés[53]. Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes[54]. 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 1ère 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, etc[55].

Le diabète réduit l'espérance de vie, l'âge médian au décès en France était de 75 ans chez les hommes en 2007 et 85 ans chez les femmes (étude ENTRED)[56].
Les données du registre suédois publiées en 2015[57] montrent un excès de mortalité plus marqué pour les tranches d'âge les plus jeunes, et associé à un moins bon contrôle des glycémies, aux complications rénales et à la dysfonction rénale. L'excès de mortalité était essentiellement dû aux complications cardiovasculaires.

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

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

D'après les recommandations de la HAS[58], en cours d'actualisation, la **cible glycémique** des patients ayant un DT2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. La cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients.
Pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, un objectif ≤ 6,5% est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

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

[53] 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.
[54] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2020 Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 https://doi.org/10.2337/dc20-S002
[55] A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.
[56] Laurence Mandereau-Bruno et al. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. BEH 37-38, 8 novembre 2016.
[57] Mauro Tancredi, M.Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.
[58] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

diabète (> 10 ans) et ceux pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.
Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif ≤ 7% est recommandé,
- évoluée[59], un objectif ≤ 8% est recommandé.

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

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

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

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

S'agissant du traitement médicamenteux, aucun essai randomisé prospectif n'a permis de montrer une réduction de la mortalité, ni même de la maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 avec les classes médicamenteuses les plus anciennes telles qu'insuline, sulfonylurée, metformine, inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales (IAG), thiazolidinediones (TZD). Les données épidémiologiques montrent généralement une association positive entre HbA1c et risque cardiovasculaire et mortalité, c'est pourquoi ce marqueur intermédiaire est utilisé dans les études cliniques. Il s'agit toutefois d'une association épidémiologique, observée entre individus, qui n'implique pas une relation entre la réduction de l'HbA1c et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire ou de mortalité.
Même si l'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, entre autres par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct, à ce jour, les études de démonstration du contrôle glycémique par la réduction de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, sans qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de ce critère et l'amélioration de la morbi-mortalité constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM.

La réévaluation des gliflozines indiqués dans le diabète de type 2 avait mis en évidence l'intérêt particulier de ces molécules chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire ; les études sur des critères cardiovasculaires ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du critère 3P-MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine[60].

- **Stratégie thérapeutique**

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1ère intention ou, **en cas d'intolérance ou de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant** est recommandé, en complément de ces mesures.
Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une **gliflozine** peut être choisie en 1ère intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant[60]. Une gliflozine peut également être prescrite en

[59] Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).
[60] Avis en date du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

3ème ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

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

- **Conclusions précédentes de la Commission sur la place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du diabète de type 2**

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

Au stade de la bithérapie, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c :
- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) ou en cas d'échec de la bithérapie orale : un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants :
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1%,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :
- l'ajout d'un analogue du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour), dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire),
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

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

L'analogue du GLP-1 par voie orale RYBELSUS (sémaglutide) n'a actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

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

Il a été mis en évidence une supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE uniquement avec le liraglutide[61,62] et avec le dulaglutide[63]. Par conséquent, si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, TRULICITY (dulaglutide) ou VICTOZA (liraglutide) peuvent être choisis en première intention[64].

- **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. De plus, la canagliflozine a 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, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 TRULICITY (dulaglutide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« TRULICITY 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.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les évènements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. »

03.2 BYDUREON (exénatide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« BYDUREON est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 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. »

03.3 BYETTA (exénatide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiants
- aux thiazolidinediones

[61] HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.
[62] HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.
[63] à la posologie de 1,5 mg/semaine.
[64] HAS, Avis de la Commission de la Transparence TRULICITY. 2/12/2020.

- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- à la metformine et une thiazolidinedione
- chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

BYETTA est également indiqué 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. »

03.4 VICTOZA (liraglutide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« VICTOZA est indiqué 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.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les évènements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. »

03.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« XULTOPHY est indiqué dans le 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. 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. »

03.6 LYXUMIA (lixisénatide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« LYXUMIA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. »

03.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« SULIQUA est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et en association à la metformine avec ou sans inhibiteurs de SGLT2 (pour les résultats des études concernant les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

03.8 OZEMPIC (sémaglutide)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« OZEMPIC est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. »

03.9 RYBELSUS (sémaglutide)

L'indication de l'AMM est la suivante :
« RYBELSUS 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.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP des spécialités concernées par la réévaluation.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

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

5.1.1 Analogues du GLP-1 injectables

Au stade de la prise en charge médicamenteuse, les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux utilisés en association dans le diabète de type 2, à savoir en bithérapie avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Leur utilisation étant envisageable dans des situations particulières, notamment en cas d'IMC ≥ 30 et d'écart à l'objectif d'HbA1c > 1 % (voir rubrique « 02 Besoin médical »), les comparateurs cliniquement pertinents sont :
- **en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide** : les autres analogues du GLP-1 ou une insuline basale ;
- **en trithérapie avec la metformine et l'insuline** : les autres analogues du GLP-1 et les insulines d'action rapide.

Parmi les analogues du GLP-1, seuls TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ont démontré une non-infériorité puis une supériorité versus placebo sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire pour VICTOZA (liraglutide) ou majoritairement sans antécédent cardiovasculaire pour TRULICITY (dulaglutide). Avec l'exénatide, le lixisénatide, le sémaglutide injectable et par voie

orale, seule une non-infériorité versus placebo a été démontrée, sans démonstration de supériorité sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE.

5.1.2 Sémaglutide par voie orale (RYBELSUS)

Au stade de la prise en charge médicamenteuse, les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux utilisés en monothérapie ou en association dans le diabète de type 2.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :
En monothérapie, les comparateurs cliniquement pertinents de RYBELSUS (sémaglutide) sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

En bithérapie avec la metformine chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine : gliflozine, sulfamide hypoglycémiant, glinide, gliptine, analogue du GLP-1 par voie injectable, insuline.

En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant chez des patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement par voie orale à base de sulfamide en monothérapie, et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée : gliflozine inhibiteur des alphaglucosidases intestinales, analogue du GLP-1 par voie injectable, gliptine.

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine + sulfamide hypoglycémiant : gliflozine, inhibiteur des alphaglucosidases intestinales, gliptine, analogue du GLP-1 par voie injectable.

En trithérapie avec l'insuline et la metformine chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine : gliflozine, gliptine, analogue du GLP-1, insuline rapide.

Dans l'indication de leur AMM dans le diabète de type 2 en monothérapie et en association, les comparateurs sont les médicaments du diabète de type 2 listés dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : comparateurs cliniquement pertinents

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Biguanide (voie orale)					
Metformine			**Important**		Oui
Insulinosécréteurs (voie orale)					
Sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, gliclazide, glipizide et glimépiride)			**Important**		Oui
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	7/03/2018 5/09/2012 (RI)	**Important**		Oui
Répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	4/03/2015 (RI)	**Important**		Oui
Analogues du GLP-1 (voie injectable)					
Dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	2/12/2020	**Insuffisant** en monothérapie et en bithérapie + insuline **Important** en bithérapie + metformine, en trithérapie + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant	IV	Oui
Exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	**Important** en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant, **Important** en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant **Insuffisant** en bithérapie : + insuline	IV V IV -	Oui
Exénatide	BYDUREON 2 mg (AstraZeneca)	22/10/2014 19/09/2018	**Important** en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant, **Important** en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant **Insuffisant** : +insuline ±metformine	V V -	Oui
Liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	5/12/2018	**Important** en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant **Important** en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant **Insuffisant** : + insuline	IV V IV -	Oui
Sémaglutide	OZEMPIC (Novo Nordisk)	20/02/2019	**Important** en bithérapie : + metformine **Important** en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V V -	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
			Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + sulfamide hypoglycémiant et + insuline basale, en trithérapie + metformine + insuline basale	- -	
Gliptines (voie orale)					
Sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	**Important** en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	
Vildagliptine et son association fixe avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	**Important** en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
Saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	**Important** en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Faible en trithérapie : + insuline + metformine	V	
Linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012 20/06/2012 20/03/2013	**Important** en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non
Alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	**Important** en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V	Non
			Insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	-	
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
Gliflozines (voie orale)					
Empagliflozine et son association fixe avec la metformine (SYNJARDY)	JARDIANCE 10 mg, 25 mg (Boehringer Ingelheim)	21/10/2020	**Important** en bithérapie : + metformine ou + sulfamide et en trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide **Insuffisant e**n monothérapie, en bithérapie : + insuline	IV	Oui
Dapagliflozine et son association fixe avec la metformine (XIGDUO)	FORXIGA 10 mg, comprimé (AstraZenecca)	18/11/2020	**Important :** Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide **Insuffisant** en monothérapie, en bithérapie : + insuline	IV	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Canagliflozine	INVOKANA 100 mg comprimé (Janssen Cilag)	21/10/2020	**Important :** Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Traitement des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard **Insuffisan**t en monothérapie, en bithérapie : + insuline	IV (bi et trithéra) III (maladie rénale)	Non
Canagliflozine et son association fixe avec la metformine (VOKANAMET)	INVOKANA 300 mg (Janssen Cilag)	05/11/2014	**Important** : Bithérapie : + metformine Trithérapie : + metformine + sulfamide **Modéré :** Trithérapie : + metformine + insuline **Insuffisant : m**onothérapie et bithérapie : + sulfamide ou + insuline	V	Non
Insulines d'action rapides et analogues					
Insuline NPH	ACTRAPID (Novo Nordisk)	03/02/2016	**Important**	-	Oui
Insuline NPH	INSUMAN RAPID (Sanofi-Aventis)	19/03/2014	**Important**	-	Oui
Insuline NPH	UMULINE RAPIDE (Lilly)	20/02/2013	**Important**	-	Oui
Insuline asparte	FIASP (Novonordisk)	19/07/2017	**Important**	V par rapport à NOVORAPID	Oui
Insuline lispro	HUMALOG (Lilly)	19/07/2017	**Important**	-	Oui
Insuline lispro	LYUMJEV (Lilly)	10/06/2020	**Important**	V par rapport à HUMALOG	Oui
Insuline glulisine	APIDRA (Sanofi-Aventis)	03/02/2016	**Important**	-	Oui
Insuline asparte	NOVORAPID (NovoNordisk)	17/06/2015	**Important**	-	Oui
Insulines d'action intermédiaire et analogue à longue durée d'action (injectable)					
Insuline NPH	INSULATARD (Novo Nordisk)	03/02/2016	**Important**		Oui
Insuline NPH	INSUMAN BASAL (Sanofi)	19/03/2014	**Important**		Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline NPH	UMULINE NPH (Lilly)	20/02/2013	**Important**		Oui
Insuline détémir	LEVEMIR (Novo Nordisk)	21/09/2016	**Important**	V	Oui
Insuline glargine	LANTUS (Sanofi)	07/05/2014	**Important**	V	Oui
Insuline glargine	ABASAGLAR (Lilly)	23/09/2015	**Important**	V	Oui
Insuline dégludec	TRESIBA (Novo Nordisk)	22/11/2017	**Important**	V	Oui

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, LYXUMIA (lixisénatide)[65], SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) et RYBELSUS (sémaglutide), STEGLATRO (ertugliflozine)[66] et ses associations fixes ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquements pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

[65] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 08/06/2016
[66] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2019.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des analogues du GLP-1 sont les médicaments cités dans les tableaux mentionnés au paragraphe 03.1, qui varient selon la ligne de traitement médicamenteux, lequel est systématiquement associé au régime et à l'exercice physique :

Pour les analogues du GLP-1 injectables :
- en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide : les autres analogues du GLP-1 ou une insuline basale
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline : les autres analogues du GLP-1 et les insulines d'action rapide.

Pour RYBELSUS (sémaglutide) par voie orale :
- en première ligne (monothérapie), les comparateurs cliniquement pertinents sont la metformine ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, les sulfamides hypoglycémiants,
- en seconde ligne (bithérapie), les comparateurs cliniquement pertinents sont en 1ère intention une gliflozine ou bien un autre analogue du GLP-1, une gliptine, un inhibiteur de l'alpha glucosidase ou insuline.
- en troisième ligne (trithérapie), les comparateurs cliniquement pertinents sont en 1ère intention une gliflozine ou bien une insuline rapide, une gliptine, un autre analogue du GLP-1 par voie injectable.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cf Annexe 2.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Cf annexe 3
Pour rappel, les conclusions en vigueur de la Commission sont synthétisées dans le tableau 3 page 28.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En préambule de la présentation détaillée des résultats des nouvelles études cliniques d'efficacité (au chapitre 08.2) puis de tolérance (au chapitre 8.4.1), l'ensemble des données disponibles est rappelé de manière synthétique dans le paragraphe 08.1, pour chaque molécule concernée par la réévaluation.
En premier lieu sont rappelées les études, précédemment évaluées par la Commission, pour chaque médicament. Il s'agit des études d'efficacité sur le critère intermédiaire biologique, variation de l'HbA1c ainsi que des études sur des critères de jugement cardiovasculaires. Les résultats des études précédemment évaluées par la Commission, extraits des précédents avis de la Commission, sur le critère de variation de l'HbA1c, sont rappelés en annexe 4 et ceux portant sur des critères cardiovasculaires, sont rappelés de façon synthétique au paragraphe 8.2.1 et détaillée en annexe 5.

En second lieu, sont présentées les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation. Les nouvelles données cliniques fournies par les laboratoires sont d'abord

listées synthétiquement, puis les résultats de chaque étude sont détaillés dans les chapitres efficacité et tolérance.

Aucune donnée de qualité de vie pertinente n'a été fournie.

Enfin, les méta-analyses réalisées pour l'ensemble de la classe des analogues du GLP-1 sont présentées au paragraphe 8.2.3.

Il n'a pas été procédé à une recherche bibliographique pour cette réévaluation.

08.1 Présentation synthétique des données disponibles (déjà analysées par la Commission et nouvelles données), molécule par molécule

8.1.1 TRULICITY (dulaglutide)

8.1.1.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 25 avril 2015, la Commission avait évalué 5 études de phase III.

L'étude AWARD 3 est une étude randomisée, en groupes parallèles, double aveugle et double placebo, d'une durée totale de 52 semaines, qui a comparé une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg à **la metformine** en monothérapie chez des patients avec DT2 non contrôlés par mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO à dose non optimale. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité, **à 26 semaines**, du contrôle glycémique (mesuré par l'évolution du taux d'HbA1c) obtenu par une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg, à celui obtenu par la metformine.

L'étude AWARD 6, une étude randomisée, ouverte et en groupe parallèle qui a évalué la non-infériorité du dulaglutide + metformine **versus liraglutide 1,8 mg** + metformine chez 814 patients diabétiques de type 2. Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à **26 semaines.**

L'étude AWARD 5 est une étude randomisée en groupe parallèle, en double aveugle et double placebo, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg **par rapport à la sitagliptine** sur le contrôle glycémique (évolution de l'HbA1c) à 1 an par rapport à l'initiation chez des patients avec DT2 traités par metformine.

L'étude AWARD 2 est une étude randomisée, en groupe parallèle, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du dulaglutide (en trithérapie) sur le contrôle glycémique avec une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg, **versus l'insuline glargine,** chez 810 patients avec DT2, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, à 52 semaines.

L'étude AWARD 4 est une étude randomisée en groupe parallèle, ouverte dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du dulaglutide en bi ou trithérapie (en association à l'insuline lispro ± metformine) **versus insuline glargine** ± metformine après 26 semaines de traitement ; le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c.

Dans l'avis d'extension d'indication en date du 7 juin 2017, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, pour laquelle le laboratoire n'avait pas demandé le remboursement de cette indication, la Commission avait évalué l'étude AWARD 8.

Dans l'avis de réévaluation de l'ASMR en date du 2 décembre 2020, la Commission avait évalué l'étude REWIND[67], une étude clinique de phase III contrôlée **versus placebo**, randomisée, en double aveugle, de supériorité ayant inclus 9 901 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par leur traitement antidiabétique sur la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires sur le critère 3P-MACE (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal).

La demande d'inscription des dosages à 3 mg et 4,5 mg reposait sur l'étude AWARD 11, une étude clinique de phase III, de supériorité, contrôlée, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du dulaglutide 4,5 mg ou du dulaglutide 3 mg, ou des deux, par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique défini par la variation de l'HbA1c par rapport à la randomisation, après 36 semaines de traitement, chez les patients adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par metformine seule.

8.1.1.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni :

- 2 nouvelles études cliniques du programme AWARD :
  - L'étude AWARD 7[68] de non-infériorité : qui a évalué l'efficacité sur le contrôle glycémique et la tolérance du dulaglutide **versus insuline glargine** chez les **patients insuffisants rénaux**.
  - L'étude AWARD 10[69] : qui a comparé l'efficacité sur le contrôle glycémique et la tolérance du dulaglutide, **par rapport au placebo**, en association à une gliflozine ± metformine. Une majorité de patients (95,3 %) étaient en traités par metformine à l'inclusion. Cette étude qui ne s'inscrit pas dans le schéma de la stratégie thérapeutique et versus placebo ne sera pas décrite dans le présent rapport.

- une étude de transposabilité des résultats sur des critères cardiovasculaires de l'étude REWIND à la population française. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, avec recueil de données à partir du logiciel LPD (Longitudinal Patient data), qui permet de recueillir des données issues de cabinets de médecins généralistes. Le panel de médecins participant était constitué de 1 200 médecins généralistes représentatif des médecins de soins primaires selon trois critères l'âge, le sexe et la répartition géographique. Au total, 87 670 patients avec DT2 ont été identifiés dans le panel pendant la période d'inclusion (du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019) et 63927 patients ont été inclus. Un taux de 59,4 % de la population des patients avec DT2 identifiés dans la base LPD EMR avaient un profil pouvant répondre aux critères d'inclusion de l'étude REWIND. Au total, 12,4 % répondaient aux critères d'inclusion définissant les patients en prévention secondaire et 47 % des patients pouvaient répondre aux critères d'inclusion définissant la prévention primaire. S'agissant d'une étude issue d'une analyse d'une base de données à partir d'un panel de médecin Les résultats de cette étude ne sont pas davantage détaillés dans le présent rapport.

- une étude observationnelle TROPHIES, multinationale prospective mise en place par le laboratoire entre octobre 2017 et juin 2021. Cette étude a été réalisée chez des patients avec un diabète de type 2 qui n'ont jamais reçu de traitements injectables pour leur diabète et qui débutent un traitement par dulaglutide ou liraglutide, avec une observation pendant 24 mois.

---

[67] 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.

[68] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Aug;6(8):605-617

[69] Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, García-Pérez LE, Woodward DB, Milicevic Z. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):370-381

L'objectif principal de cette étude était d'estimer, chez des patients diabétiques de type 2 débutant un premier traitement injectable par dulaglutide ou liraglutide, le temps passé sous ce traitement jusqu'au premier changement significatif de traitement. L'étude décrit les caractéristiques des patients inclus, l'évaluation des schémas thérapeutiques, la persistance sous traitement, les effets cliniques et les effets symptomatiques et psychosociaux rapportés par les patients (PRO, comprenant notamment des mesures de qualité de vie). Cette étude a été réalisée en France, Allemagne et Italie. Au total 2 337 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi les 6 317 médecins sollicités en France, 283 (4 %) (244 spécialistes, 39 médecins généralistes) ont exprimé un intérêt à participer. Les résultats de cette étude sur un panel de médecins non représentatifs ne sont pas détaillés dans le présent rapport.

- une étude DIVINO[70] de persistance du traitement à partir de la base de données IQVIA LifeLink Longitudinal Prescription Database (LRx) en Europe (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas) et au Canada qui visait à identifier les modalités de traitement des patients initiant le dulaglutide, l'exénatide biquotidien, l'exénatide hebdomadaire, et le liraglutide, en vie réelle. L'étude permettait également d'évaluer la persistance et la dose moyenne journalière / hebdomadaire des analogues du GLP-1. Les résultats de cette étude sur base de données ne sont pas présentés dans le présent rapport.

Les résultats d'efficacité de l'étude AWARD 7 sont détaillés au paragraphe 8.2.2.1. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.1.

8.1.2 BYETTA (exénatide)

8.1.2.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription du 28 février 2007, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en prise quotidienne, en bithérapie et trithérapie à la posologie de 5 µg et 10 µg, 2 fois par jour (soit la posologie de l'AMM) dans le diabète de type 2 dans **6 études** de phase III, sur le critère principal de variation d'HbA1c :

- 3 études de phase III en bi ou trithérapie (en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant ou les deux), **versus placebo (études 112, 113, 115)**
- 3 études de phase III en bi ou trithérapie (en association à la metformine et/ou à un sulfamide) **versus insuline (études GWAA, GWAD, GWAO)**

Dans son avis d'extension d'indication (en trithérapie : metformine en association avec une insuline basale) **en date du 5 novembre 2014**, la Commission a évalué les résultats de **2 études de phase III**, avec comme critère de jugement principal la variation d'HbA1c **:**

- une étude, GWCO[71] randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en bithérapie (en association à l'insuline basale) ou en trithérapie (en association à l'insuline basale et à un antidiabétique oral : metformine ou pioglitazone, contrôlée **versus placebo**, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ou par l'insuline basale associée à un antidiabétique oral.
- une étude[72] ouverte, randomisée, de non-infériorité **versus insuline lispro**, chez des patients non contrôlés sous insuline glargine + metformine.

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 20 mai 2015, la Commission avait évalué :

[70] Divino V, Boye KS, Lebrec J, DeKoven M, Norrbacka K. GLP-1 RA Treatment and Dosing Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Six Countries: A Retrospective Analysis of Pharmacy Claims Data. Diabetes Ther. juin 2019;10(3):1067-88.

[71] Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011;154:103-12

[72] Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in diabetes. Diabetes Care publish ahead of print, published online July 10, 2014.

- l'étude LEAD 6[73,74] dont l'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide en association à la metformine ± un sulfamide **par rapport à l'exénatide.**

8.1.2.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats de **3 méta-analyses et d'une étude rétrospective :**

- Une méta-analyse en réseaux d'Alfayez *et al.* 2020[75] dont l'objectif était de comparer différents analogues du GLP-1 sur des critères d'événements cardiovasculaires majeurs (3P-MACE, mortalité et autres événements cardiovasculaires).
- Une méta-analyse en réseaux de Tsapas *et al.* 2020[76] dont l'objectif était de comparer l'efficacité de différents médicaments hypoglycémiants sur des critères de contrôle glycémique, d'événements cardiovasculaires et de mortalité,
- Une méta-analyse de Liu et al. 2019[77] dont l'objectif principal était d'évaluer l'incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des analogues du GLP-1.
- Une étude rétrospective sur base de données américaines de Liang *et al.* 2019[78], dont l'objectif était d'évaluer l'incidence des cancers du pancréas et de la thyroïde associée à l'utilisation de l'exénatide.

Les résultats d'efficacité sont détaillés au paragraphe 8.2.3. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.2.

8.1.3 BYDUREON (exénatide)

8.1.3.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 22 octobre 2014, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en prise hebdomadaire, à la posologie de 2 mg (soit la posologie de l'AMM) dans 5 études :

- Deux études de non-infériorité, comparatives **versus exénatide en administration quotidienne** (BYETTA), en association avec les mesures hygiéno-diététiques ou la metformine (MET) ou un sulfamide (SU) ou une thiazolidinedione (TZD) ou une bithérapie (MET+SU, MET+TZD, SU+TZD) chez des patients insuffisamment contrôlés par ces traitements (DURATION 1 et DURATION 5),
- Une étude de supériorité, comparative **versus sitagliptine** (JANUVIA) et versus pioglitazone, en association avec la metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (DURATION 2[79])**,**
- Une étude de non-infériorité, comparative **versus liraglutide** (VICTOZA), en association aux mesures hygiéno-diététiques et la metformine ou un sulfamide ou une bithérapie (MET+SU,

[73] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47.

[74] Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M et al. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. Diabet Med 2011;28:715-23.

[75] Alfayez et al. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol (2020) 19:96

[76] A Tsapas, I Avgerinos, T Karagiannis, Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Network Meta-analysis, Ann Intern Med. 2020;173:278-286

[77] Liu Y, Zhang X, Chai S, et al. Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Journal of Diabetes Research Volume 2019, Article ID 1534365

[78] Liang C, Bertoia ML, Ding Y, et al. Exenatide use and Incidence of Pancreatic and Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study. Diabetes Obes Metab. 2019 Apr;21(4):1037-1042.

[79] Bergensthal et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 431–39.

MET+TZD), chez des patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie ou une bithérapie (DURATION 6[80]),
- Une étude de supériorité, comparative **versus insuline glargine** (LANTUS), en association avec la metformine ou la bithérapie MET+SU, chez des patients insuffisamment contrôlés par MET ou MET+SU (DURATION 3[81])

Dans l'avis d'extension d'indication en date du 19 septembre 2018 (en association à de l'insuline basale ± metformine), la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide **versus placebo** en association à l'insuline basale ± metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ± metformine.

La Commission avait également évalué l'étude EXSCEL sur des critères cardiovasculaires, dont les résultats sont détaillés en annexe 3.

8.1.3.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont les mêmes que pour BYETTA (exénatide).

8.1.4 VICTOZA (liraglutide)

8.1.4.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 2 décembre 2009, la Commission avait évalué 6 études :
- 2 études, LEAD 1[82] et LEAD 2[83] évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride,
- 1 étude, LEAD 3 évaluant le liraglutide en monothérapie (utilisation non recommandée par l'AMM),
- 2 études, LEAD 4[84] et LEAD 5 évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en trithérapie en association à la metformine + le glimépiride ou en association à la metformine + la rosiglitazone,
- 1 étude, LEAD 6**Erreur ! Signet non défini.** comparant l'efficacité et la tolérance du liraglutide à celles de l'**exénatide** en bithérapie et trithérapie.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 18 mars 2015, la Commission avait évalué une étude 3918 en trithérapie **versus insuline asparte,** et une étude 3917 **versus placebo.**

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 15 avril 2015, la Commission avait évalué une étude post inscription, le suivi d'une étude soumise dans le cadre de la demande d'inscription en décembre 2009, une nouvelle étude NN2211-1860 évaluant le liraglutide **versus sitagliptine** en bithérapie avec la metformine, ainsi qu'une étude en bithérapie **versus placebo** chez les patients insuffisants rénaux.

---

[80] Buse et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. Lancet 2013 ;381:117-24

[81] Diamant et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 375: 2234–43

[82] Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabetic Medicine 2009;26: 268–278

[83] Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:84-90

[84] ZINMAN B, J. GERICH,. BUSE JB, LEWIN A, SCHWARTZ S, RASKIN P, HALE PM, ZDRAVKOVIC M, BLONDE L. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care ; published ahead of print March 16, 2009, doi:10.2337/dc08-2124

Dans son avis de réévaluation en date du 5 décembre 2018, la Commission avait évalué l'étude LEADER[85],[86],[87],[88],[89],[90],[91],[92],[93],[94],[95] sur des critères cardiovasculaires.

8.1.4.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une étude observationnelle[96] sur le risque cardiovasculaire associé au liraglutide par rapport aux gliptines reposant sur des données de registres nationaux au Danemark et en Suède (étude fournie également dans le dossier XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec), dont les résultats sont présentés au paragraphe 8.5.2.

- une méta-analyse en réseau Ida et al 2020[97] évaluant l'impact des antidiabétiques oraux et des analogues du GLP-1 sur l'insuffisance cardiaque, dont les résultats sont présentés au paragraphe 8.2.3.6

- une méta-analyse de Palmer et al 2021[98] évaluant le bénéfice cardiovasculaire des antidiabétiques dont les analogues du GLP-1 et les gliflozines, dont les résultats sont présentés au paragraphe 8.2.3.4,

- une méta-analyse de méta-analyses et revues systématiques de Zhu et al 2020[99], en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs 3P-MACE, de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, et d'insuffisance cardiaque chez des patients

---

[85] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.

[86] Supplement to: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;374:311-22.

[87] Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J. 2013 ; 166:823-30.e5.

[88] Daniels GH, Hegedüs L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. Diabetes Obes Metab. 2015;17:477-86.

[89] Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, et al. LEADER 3--lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. Pancreas. 2014 ;43:1223-31.

[90] Petrie JR, Marso SP, Bain SC, et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. J Hypertens. 2016; 34:1140-50.

[91] Satman I, R Rea R, Eriksson M, et al. LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. J Diabetes Complications. 2016 ; 30:1631-9.

[92] Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. Cardiovasc Diabetol. 2016 ;15:29.

[93] Rutten GE, Tack CJ, Pieber TR, et al. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. Diabetol Metab Syndr. 2016; 8:37.

[94] Franek E, Rutten GEHM, Ørsted DD, et al. Leader 8: Type 2 Diabetes Patients: A Comparison of Baseline Characteristics of Eastern and Western European Participants with Established Cardiovascular Disease in the LEADER Trial. J Diabetes Metab. 2016; 7: 646.

[95] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N* Engl J Med. 2017 ; 377:839-48.

[96] Henrik Svanström, Peter Ueda, Mads Melbye et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. Lancet Diabetes Endocrinol. December 5, 2018. Assessment report Xultophy_26 avril 2018_page 71.

[97] Ida S, Kaneko R, Imataka K, Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020 Feb 21.

[98] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, and al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4573

[99] Zhu, Jianhong & Yu, Xiaoxia & Zheng, et al. (2020). Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. The Lancet Diabetes & Endocrinology.

diabétiques, prédiabétiques ou à haut risque de diabète, dont les résultats sont présentés au paragraphe 8.2.3.6

8.1.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

8.1.5.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans son avis d'inscription en date du 20 janvier 2016, la Commission avait évalué 4 études de phase III d'efficacité et de tolérance, dont le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c :

- En remplacement d'une insuline basale :

- Etude DUAL II (3912)[100] de comparaison de XULTOPHY + metformine par rapport à **l'insuline dégludec seule** + metformine,
- Etude DUAL V (3952)[101] de non-infériorité de XULTOPHY + metformine par rapport à **l'insuline glargine** + metformine.

- **En ajout aux hypoglycémiants oraux :**

- Etude DUAL I (3697)[102] de comparaison de XULTOPHY +metformine (± pioglitazone) par rapport à l'insuline dégludec +metformine (± pioglitazone) et par rapport au liraglutide +metformine (± pioglitazone).
- Etude DUAL IV (3951) de comparaison de XULTOPHY +sulfamide ± metformine **versus placebo** +sulfamide ± metformine, chez des patients avec DT2 insuffisamment contrôlés par sulfamide ± metformine.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 5 avril 2017, la Commission avait évalué une étude de phase III (étude DUAL III), comparant l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY **versus analogue du GLP-1 (liraglutide et exénatide)** chez des adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux).

Dans son avis de réévaluation en date du 6 décembre 2017[103], la Commission avait évalué une étude de phase III, DUAL VII, qui comparait XULTOPHY **versus le schéma basal/bolus** sur le critère principal de la variation d'HbA1c, chez des patients qui étaient insuffisamment contrôlés par insuline basale et metformine.

8.1.5.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une étude de phase III (DUAL VIII), **versus insuline glargine**, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) en ajout des ADO chez les patients insuffisamment contrôlés par les ADO, dont les résultats d'efficacité sont présentés au paragraphe 8.2.2.2.1. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.4.1.

---

[100] John B. Buse, Tina Vilsbøll, Jerry Thurman, et al on behalf of the NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014 ; 37(11):2926-33.

[101] Ildiko Lingvay; Federico Pérez Manghi; Pedro García-Hernández et al, for the DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes, The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(9):898-907.

[102] Stephen C L Gough, Bruce Bode, Vincent Woo, et al, on behalf of the NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with itscomponents given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 ;2(11):885-93.*

[103] HAS. Avis de la Commission de la Transparence, XULTOPHY 6 décembre 2017

- une étude EXTRA en vie réelle[104], rétrospective, sur la variation d'HbA1c avec XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) reposant sur l'analyse des dossiers de patients diabétiques de type 2 ayant reçu une 1ère prescription de XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) depuis au moins 6 mois. Cette étude avait pour objectif de collecter et analyser des données sur l'utilisation de XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) en pratique clinique dans cinq pays d'Europe (Allemagne, Royaume-Uni, Suisse, Autriche et Suède) entre avril et octobre 2016. Les résultats ne sont pas décrits dans le présent rapport.

- les résultats de l'étude DEVOTE, de tolérance cardiovasculaire qui a randomisé 7 637 patients (1 :1) entre les 2 groupes insuline dégludec (3 818 patients) ou insuline glargine U100. Cette étude, ayant déjà été évaluée par la Commission dans l'avis de TRESIBA (insuline dégludec) en date du 6 février 2019, n'est pas détaillée dans le présent rapport.

8.1.6 LYXUMIA (lixisénatide)

8.1.6.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 7 janvier 2015, la Commission avait évalué cinq études de phase III ayant évalué le lixisénatide en association à des antidiabétiques oraux (ADO) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les ADO pour lesquelles le critère principal était la variation du taux d'HbA1c :

- Etude 6014 GET GOAL-M[105] d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide en association à la metformine **versus placebo** sur une période de 24 semaines, chez 680 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

- Etude 6015 GET GOAL-S[106] d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide **versus placebo** chez des patients diabétiques de type 2 en add-on d'un sulfamide avec ou sans metformine pendant 24 semaines de traitement.

- Etude 6019 GET GOAL-X[107], ouverte, en association ou non à la metformine, d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide **versus exénatide** sur une période de 24 semaines chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par metformine.

- Etude 10780, exploratoire, d'évaluation de l'efficacité du lixisénatide **en comparaison à la sitagliptine** et en association à la metformine sur un critère composite (pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7% ET perte de poids d'au moins 5% entre l'inclusion et la fin de traitement à 24 semaines) chez 319 patients diabétiques de type 2, obèses, âgés de moins de 50 ans.

Dans ces 4 études, le lixisénatide a été administré selon le schéma de titration ne correspondant pas à celui retenu par l'AMM : 10 µg/j en une injection pendant 1 semaine, puis 15 µg/j en une injection pendant 1 semaine, suivie d'une dose d'entretien de 20 µg/j en une injection.

---

[104] Price et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study Diabetes Obes Metab. 2018;20.

[105] Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2543-50. doi: 10.2337/dc12-2006. Epub 2013 Mar 27.

[106] Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, Zhou T, Muehlen-Bartmer I, Ratner RE. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). J Diabetes Complications. 2014 May-Jun;28(3):386-92. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.012. Epub 2014 Jan 28.

[107] Rosenstock J, Raccah D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):2945-51. doi: 10.2337/dc12-2709. Epub 2013 May 22.

- Etude 10743 GET GOAL-F1[108], d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide administré selon 2 schémas de titration **versus placebo** en adjonction à la metformine sur 24 semaines de traitement chez 484 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

Trois études de phase III ayant évalué le lixisénatide en association à une insuline basale chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une insuline basale (± ADO) :

- Etude 6016 GET GOAL-L[109] d'évaluation de l'efficacité du lixisénatide **versus placebo**, en association à une insuline basale ± metformine sur une période de 24 semaines, chez 496 patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale.

- Etude 10887 GET GOAL-L Asia[110] d'évaluation de l'efficacité du lixisénatide **versus placebo** en add-on d'un traitement par insuline basale ± sulfamide après 24 semaines de traitement chez 311 patients diabétiques de type 2. L'association lixisénatide, sulfamide et insuline basale n'est pas recommandée selon l'AMM du lixisénatide en raison du risque majoré d'hypoglycémies.

- Etude 10781 GET GOAL-Duo1[111], d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide **versus placebo** en association à l'insuline glargine ± metformine ± glitazone chez 446 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par insuline glargine et metformine.

Dans ces 3 études, le lixisénatide a été administré en association à une insuline basale selon un schéma différent de celui de l'AMM, à savoir : 10 µg/j en une injection pendant 1 semaine, puis 15 µg/j en une injection pendant 1 semaine, suivie d'une dose d'entretien de 20 µg/j en une injection jusqu'à la fin de l'étude.

Dans l'avis d'inscription du 8 juin 2016, la Commission avait évalué une étude, l'étude GET GOAL Duo-2[112], en ouvert, chez 894 patients avec DT2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale seule, en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux (ADO) comparant le lixisénatide à **l'insuline glulisine (APIDRA),** sur la variation d'HbA1c et du poids **à 26 semaines.**

La Commission avait également évalué l'étude ELIXA[113] [114] sur des critères cardiovasculaires, dont les résultats figurent en annexe 5.

---

[108] Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, Hanefeld M. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). Diabet Med. 2014 Feb;31(2):176-84. doi: 10.1111/dme.12328. Epub 2013 Oct 24.

[109] Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, Ping L, Ye J, Rosenstock J. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2489-96. doi: 10.2337/dc12-2454. Epub 2013 Apr 29.

[110] Seino Y., Min K.W., Niemoeller E., Takani A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisénatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012; 14: 910-917

[111] Riddle M.C. et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine : a 24 week, randomized, placebo-controlled study (GET GOAL-Duo1). Accepté pour publication dans Diabetes Care

[112] Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S; GetGoal Duo-2 Trial Investigators. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. Diabetes Care. 2016 Aug;39(8):1318-28. doi: 10.2337/dc16-0014. Epub 2016 May 23.

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

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

8.1.6.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse PRISMA[115] qui a évalué l'efficacité en termes de variation d'HbA1c et de poids ainsi que la tolérance du lixisénatide par rapport au placebo chez les patients atteints de DT2. Cette méta-analyse dont le critère de jugement principal est un critère biologique, qui a comparé le lixisénatide versus placebo n'est pas décrite dans le présent rapport.

8.1.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

8.1.7.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 25 juillet 2018, la Commission avait évalué une étude de phase III, l'étude LIXILAN-L[116], ouverte avec 2 groupes parallèles chez 737 patients diabétiques de type 2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale, en association avec 1 à 2 antidiabétiques oraux (ADO), a comparé l'association fixe insuline glargine/lixisénatide **par rapport à l'insuline glargine,** avec ou sans metformine

8.1.7.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni :

- Une étude de phase IIIb, SOLIMIX, en ouvert, multicentrique, internationale, randomisée, comparative, en groupes parallèles dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) **par rapport à un schéma insulinique d'intensification par une insuline prémix** (70/30) administrée deux fois par jour sur la réduction de l'HbA1c ou la supériorité sur la variation de poids après 26 semaines de traitement chez des patients atteints de diabète de type 2 non contrôlés par une insuline basale en association à un ou deux antidiabétiques oraux. Les résultats d'efficacité sont présentés au paragraphe 8.2.2.3.1. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.6.1.

- Une étude de phase III, LIXILAN-G[117], en ouvert, multicentrique, internationale, randomisée en groupe parallèle dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du passage à lixisénatide/insuline glargine par rapport à la poursuite du traitement par analogue du GLP-1. Les résultats d'efficacité sont présentés au paragraphe 8.2.2.3.2. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.6.2.

8.1.8 OZEMPIC (sémaglutide)

8.1.8.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 20 février 2019, la Commission avait évalué les données de 7 études de phase III randomisées, réalisées chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou un traitement antidiabétique.

---

[115] Wei ZG, Wang MC, Zhang HH, et al. PRISMA-efficacy and safety of lixisenatide for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(51):e13710. doi: 10.1097/MD.0000000000013710. PMID: 30572502; PMCID: PMC6320179

[116] Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016; 39:1972–80.

[117] Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2019 Nov;42(11):2108-2116.

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

- Etude SUSTAIN1[118], en double aveugle, en monothérapie
Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide (0,5 mg et 1 mg) en monothérapie **par rapport au placebo** chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules

- Etude SUSTAIN7[119], en ouvert, en association avec la metformine
Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide (0,5 mg et 1 mg) **par rapport au dulaglutide** (un autre analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire), en association à la metformine, chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé par metformine seule.

- Etude SUSTAIN2[120], en double aveugle, en association à la metformine et/ou la pioglitazone
Dans cette étude, le sémaglutide 0,5 et 1 mg a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 95 % des patients ; les 5 % restants étant traités par l' association de la metformine à la pioglitazone dont l' utilisation a été suspendue en France.

- Etude SUSTAIN4[121], en ouvert, en association à la metformine avec ou sans sulfamide
Dans cette étude, le sémaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 48 % des patients, et de trithérapie avec metformine et sulfamide pour les 52 % restants.

- Etude SUSTAIN3[122], en ouvert, en association à 1 ou 2 ADO
Dans cette étude, le sémaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 46 % des patients, de trithérapie avec metformine et sulfamide 44 %, les patients restants étant traités par metformine, sulfamide ou pioglitazone dont les combinaisons sont inconnues.

- Etude SUSTAIN5, en double aveugle, en association à l'insuline basale avec ou sans metformine
Dans cette étude, le sémaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec insuline glargine pour 17 % des patients, et de trithérapie avec insuline glargine et metformine pour 83 %.

La Commission avait également évalué l'étude SUSTAIN 6 sur des critères cardiovasculaires, dont les résultats sont présentés en annexe 5.

---

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

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

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

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

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

8.1.8.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni :

- une étude SUSTAIN 8[123] de phase IIIb, randomisée, contrôlée en groupe parallèles, afin d'évaluer l'efficacité sur le critère de jugement principal variation d'HbA1c et la tolérance du sémaglutide 1 mg en sous cutané **versus la canagliflozine 300 mg** en association à la metformine, sur une période de traitement de 52 semaines. Les résultats d'efficacité sont présentés au paragraphe 8.2.2.4.1. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 8.4.1.7.1.

- 2 méta-analyses de Palmer et al 2021[98] et Zhu et al 2020[99] évaluant le bénéfice cardiovasculaire des analogues du GLP-1, également fournies dans le dossier de VICTOZA (liraglutide) et XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

- une comparaison indirecte ajustée sur la population, via des scores de propension entre les études SUSTAIN 6 et REWIND avec le dulaglutide[124]. L'étude était composée de deux objectifs principaux : l'évaluation de la tolérance cardiovasculaire des patients traités par le sémaglutide versus placebo (dans une population ajustée à celle de REWIND) et l'évaluation de la tolérance cardiovasculaire des patients traités par sémaglutide versus dulaglutide. Pour ces deux analyses, les données individuelles des patients inclus dans l'étude SUSTAIN 6 ont été appariées avec des données agrégées de l'étude REWIND, en utilisant une méthode de scores de propension pour équilibrer les caractéristiques des patients à l'inclusion (modèle de régression de Cox pondéré). Le critère de jugement principal était la survenue d'évènements cardiovasculaires sur le critère composite 3P-MACE incluant : le décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM non fatal et l'AVC non fatal. Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin de tester la robustesse de l'analyse principale. Le sémaglutide 1 mg s.c. était associé à une réduction statistiquement significative de 35% du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires par rapport au placebo sur le critère composite 3P-MACE. Cette réduction a été analysée dans un groupe de patients à risque cardiovasculaire plus faible que dans la population totale de SUSTAIN 6 et est supérieure à celle observée dans la population totale. Le sémaglutide 1 mg s.c. était associé à une réduction non significative de 26% du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires par rapport au dulaglutide sur le critère composite 3P-MACE

- une analyse post-hoc issue de l'analyse groupée des résultats des études SUSTAIN 6 avec le sémaglutide par voie injectable et PIONEER 6 avec le sémaglutide oral, présentée au paragraphe 8.2.2.4.2[125]

- une analyse complémentaire comparative de Singh and al. (2017)[126], portant sur 7 essais cliniques de non-infériorité : 3 essais pour les gliptines (SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, EXAMINE avec l'alogliptine et TECOS avec la sitagliptine), 1 essai pour les gliflozines (EMPA-REG avec empagliflozine) et 3 essais pour les analogues du GLP-1 (ELIXA avec le lixisenatide, LEADER avec le liraglutide et SUSTAIN 6 avec le sémaglutide) qui ne sera pas détaillée car elle ne comprend pas l'exhaustivité des études.

---

[123] Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly sémaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov;7(11):834-844. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540867.

[124] Evans and al. A population-adjusted indirect comparison of cardiovascular benefits of once weekly subcutaneous semaglutide and dulaglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes, with or without established cardiovascular disease. Manuscrit soumis à EDM.

[125] Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):442-451.

[126] Awadhesh Kumar Singh, Ritu Singh. Recent cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs: A comparative analysis. Indian J Endocr Metab [serial online] 2017 [cited 2021 Mar 2];21:4-10. Available from: https://www.ijem.in/text.asp?2017/21/1/4/196026

8.1.9 RYBELSUS (sémaglutide)

8.1.9.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription en date du 16 décembre 2020, la Commission avait évalué 8 études cliniques de phase III ayant inclus des patients adultes avec un diabète de type 2 réalisées en monothérapie ou en association, ayant comparé le sémaglutide par voie orale à un placebo (4 études) ou à un comparateur actif (4 études). Sept études de ce programme de développement avaient comme objectif principal une diminution de l'HbA1c, et une étude portait sur la survenue de critères cardiovasculaires.

✓ 4 études versus placebo
- **une étude portant sur des critères de jugement cardiovasculaires,** l'étude PIONEER 6[127] **versus placebo** ayant inclus des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire dont l'objectif principal était de démontrer qu'un traitement par sémaglutide n'augmente pas le risque de **survenue d'événements cardiovasculaires**, en comparaison à un placebo, étude conçue pour répondre aux exigences des autorités d'enregistrement. L'objectif secondaire de cette étude était une démonstration d'efficacité sur le critère MACE.

- une étude PIONEER 1[128] **en monothérapie versus placebo** chez des patients à un stade précoce de la maladie et naïfs de tout traitement antidiabétique.

- une étude PIONEER 5[129] **portant sur une population particulière de patients avec une insuffisance rénale modérée versus placebo** chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule, metformine + sulfamide hypoglycémiant ou par insuline basale + metformine et un DFG moyen de 48 ml/min/1,73m^2,

- une étude PIONEER 8[130] **en bithérapie avec l'insuline ou en trithérapie avec insuline et metformine versus placebo** chez des patients insulinotraités ± metformine.

- **4 études versus comparateurs actifs :**

- une étude PIONEER 2[131] **en bithérapie avec la metformine versus l'empagliflozine** 25 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine,
- une étude PIONEER 3[132] en **bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant versus sitagliptine** 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine ± un sulfamide hypoglycémiant,
- une étude PIONEER 4[133] **en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et une gliflozine versus un autre analogue du GLP-1 injectable, le liraglutide** en sous-cutané dosé à 1,8 mg (non-infériorité) et versus placebo (supériorité) chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine ± une gliflozine,

---

[127] Husain M, B. A., & Investigators, P. 6. (2019, Aug). Oral Sémaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. N Engl J Med, pp. 381(9):841-851.
[128] V R Aroda, J. R. (2019, sept). PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Sémaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, pp. 42(9):1724-1732.
[129] Mosenzon O, B. T., & Investigators., P. 5. (2019, July). Efficacy and Safety of Oral Sémaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (PIONEER 5): A Placebo-Controlled, Randomised, Phase 3a Trial. Lancet Diabetes Endocrinol, pp. 7(7):515-27.
[130] Bernard Zinman, V. R.-J. (2019, Dec). Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Sémaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. Diabetes Care, pp. 42(12):2262-2271.
[131] H W Rodbard, J. R. (2019, Dec). Oral Sémaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care, pp. 42(12):2272-2281.
[132] J Rosenstock, D. A. (2019, April). Effect of Additional Oral Sémaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA, p. 16;321(15):146.
[133] Richard Pratley, A. A. (2019, July 6). Oral Sémaglutide Versus Subcutaneous Liraglutide and Placebo in Type 2 Diabetes (PIONEER 4): A Randomised, Double-Blind, Phase 3a Trial. Lancet, pp. 394(10192):39-50.

- une étude PIONEER 7[134] **versus sitagliptine 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine, sulfamide, thiazolidinedione ou gliflozine**, et sa phase d'extension.

Le critère de jugement principal, commun aux études PIONEER 1, 2, 3, 4, 5, 7 et 8 était un critère de jugement intermédiaire biologique, à savoir la variation de l'HbA1c après 26 semaines de traitement (pour l'étude PIONEER 7 il s'agissait de l'atteinte d'un taux d'HbA1c < 7,0 % à la semaine 52). Certaines de ces études comportaient un groupe traité par RYBELSUS 3 mg/jour, soit la posologie d'initiation de l'AMM prévue sur 1 mois ; après un mois de traitement, la dose devant être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour (les résultats de ce groupe ne sont donc pas présentés).

8.1.9.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni :

- des données de biodisponibilité qui ne sont pas décrites dans le présent rapport,
- des données d'efficacité du sémaglutide oral et une comparaison entre le sémaglutide oral et injectable reposant sur des données d'une étude de cohorte rétrospective et observationnelle aux Etats-Unis[135] qui ne sont pas décrits dans le présent rapport.

8.1.10 Autres données identifiées

En complément des données déposées par les laboratoires, il a été identifié la méta-analyse de Zheng et al, 2018[136] ayant analysé les effets sur la mortalité et les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines, des gliptines et des analogues de GLP-1 (cf paragraphe 8.2.3.1).

08.2 Efficacité

Dans ce chapitre seront présentés :

- une synthèse des résultats des 6 études sur des critères cardiovasculaires précédemment évaluées par la Commission de la Transparence avec le dulaglutide, l'exénatide, le lixisénatide, le liraglutide, le sémaglutide injectable et le sémaglutide oral, leurs résultats détaillés extraits des avis de la Commission correspondants figurant en annexe 5,
- les résultats des nouvelles études sur le critère de jugement biologique variation de l'HbA1c avec le dulaglutide, le liraglutide/insuline dégludec, le lixisénatide/insuline glargine, le sémaglutide injectable et le sémaglutide oral (les résultats sur les études déjà évaluées par la Commission figurent en annexe 4),
- les résultats de méta-analyses de comparaison indirecte sur l'ensemble des molécules :
    - méta-analyse de Zheng[136] sur des critères cardiovasculaires,
    - méta-analyse en réseau d'Alfayez[75] sur des critères cardiovasculaires,
    - méta-analyse en réseau de Tsapas[76] sur des critères de contrôle glycémique, d'événements cardiovasculaires et de mortalité,
    - méta-analyse de Palmer[98] sur des critères cardiovasculaires,
    - méta-analyse de méta-analyse de Zhu[99] sur des critères cardiovasculaires,
    - méta-analyse en réseau d'Ida[97] d'impact des antidiabétiques oraux et des analogues du GLP-1 sur l'insuffisance cardiaque.

---

[134] Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al; Efficacy and safety of oral sémaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jul;7(7):528-539. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7(9):e21.

[135] Vanita Aroda, Mads Faurby, Søren Lophaven, et al. Evidence on early initiators of oral semaglutide in routine clinical practice in the USA: A retrospective cohort study. *Draft.* 2021

[136] Sean L. Zheng et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024.

8.2.1 Synthèse des résultats des études sur des critères cardiovasculaires précédemment évaluées par la Commission

Les études cardiovasculaires ayant comme critère de jugement principal le critère de jugement composite 3P-MACE, synthétisées dans le tableau ci-après sont celles précédemment évaluées par la Commission et dont les conclusions sont rappelées. Il s'agit des études suivantes :

- l'étude ELIXA avec le lixisénatide[137],
- l'étude EXSCEL[138] avec l'exénatide[139],
- l'étude LEADER avec le liraglutide[140,141],
- l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable[142],
- l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral[143]
- et l'étude REWIND[144] avec le dulaglutide.

Seules les études LEADER avec le liraglutide et REWIND avec le dulaglutide ont montré une supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE.

Les résultats sur les études cliniques sur des critères cardiovasculaires avec les analogues du GLP-1 sont présentées dans le tableau 5.

[137] HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.
[138] Rury R. Holman M. Angelyn Bethel, Robert J. Mentz et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017 ; 377:1228-39.
[139] HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/09/2018.
[140] HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.
[141] HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 05/12/2018.
[142] HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.
[143] HAS. Avis de la commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.
[144] 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.

Tableau 5 : Etudes cliniques sur des critères cardiovasculaires avec les analogues du GLP-1

Etude	Méthodologie	Types de patients inclus	Effectifs Durée de suivi	Résultats sur le critère de jugement principal
REWIND **Dulaglutide** **TRULICITY**	Randomisée, double-aveugle, versus placebo	N = 3 114 (31,5%) avec antécédent de maladie cardiovasculaire	Total = 9 901 Dulaglutide = 4 949 Placebo = 4 952 Durée de suivi : 5,4 ans	**Critère de jugement principal 3P-MACE** : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel **Etude de supériorité (pas de non-infériorité testée)** Dulaglutide : 12,0% Placebo : 13,4% HR 0,88, 95% CI 0,79–0,99 ; p=0,026 **Supériorité démontrée** *(Cette étude prévoyait de tester la non-infériorité si la supériorité n'était pas démontrée)* **Décès CV** HR = 0,91, 95% CI 0,78–1,06 p=0,21 *NS* **Décès toutes causes** HR = 0,90, 95% CI 0,80–1,01 p=0,067 *NS* **IM non mortel** HR = 0,96 95% CI 0,79–1,16 p=0,65 *NS* **AVC non fatal** HR = 0,76, 95% CI 0,61–0,96 p=0,017
LEADER **Liraglutide** **VICTOZA**	Randomisée, double-aveugle, versus placebo	Patients DT2 non contrôlés, à haut risque cardiovasculaire N = 7 598 patients (81,3%) en prévention secondaire	Total = 9 340 Liraglutide = 4 668 Placebo = 4 672 Durée de suivi médian : 3,84 ans	**Critère de jugement principal** 3P-MACE : décès CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel **Etude de non-infériorité (marge de 1,3)** (test de supériorité prévu) Liraglutide = 13,0% Placebo = 14,9% HR = **0,868 IC 95%** [0,778 ; 0,968] p< 0,001 **non-infériorité** Puis de **supériorité**, p = 0,005. **Non infériorité puis supériorité démontrée** **Décès CV** HR = 0,78 [0,66 ; 0,93] p=0,007 **Infarctus du myocarde non fatal** HR = 0,88 [0,75 ; 1,03] *NS* **AVC non fatal** 0,89 [0,72 ; 1,11] *NS*

Etude	Méthodologie	Types de patients inclus	Effectifs Durée de suivi	Résultats sur le critère de jugement principal
ELIXA **Lixisénatide** **LYXUMIA**	Randomisée, double-aveugle, versus placebo	Patients avec antécédent de syndrome coronarien aigu récent : IDM ST+: n= 2666 (44,0%) IDM ST- : n= 2348 (38,7%) Angor instable (17,2%) : n= 1042	Total = 6068 Lixisénatide = 3034 Placebo = 3034 Durée médiane de suivi : 25,8 mois	**Critère de jugement principal** MACE+ : décès CV, infarctus du myocarde, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable **Etude de non-infériorité** (marge de 1,3) (test de supériorité prévu) lixisénatide : n=13,4 Placebo : n=13,2 HR=1,017 (IC95% [0,886 ; 1,168, p=0,8542 non-infériorité) **Non-infériorité démontrée pas la supériorité (NS)** **Décès CV** HR=0,98 IC95% [0,78 ; 1,22] **Infarctus du myocarde** HR=1,03 IC95% [0,87 ; 1,23] **AVC** HR=1,12 IC95% [0,79 ; 1,58] **Hospitalisation pour angor instable** HR=1,11 IC95% [0,47 ; 2,62]
EXSCEL **Exénatide** **BYETTA**	Randomisée, double-aveugle, versus placebo	73,1% de patients avec antécédent de maladie cardiovasculaire	Total = 14 752 Exénatide = 7356 Placebo = 7396	**Critère de jugement principal** 3P-MACE : décès CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel **Etude de non-infériorité** (marge de 1,3) (test de supériorité prévu) Exénatide = 11,4% Placebo = 12,2% HR = 0,91 [IC95% : 0,83 ; 1,00], p<0,001 (non-infériorité, marge de 1,3), pas de supériorité démontrée **Non-infériorité démontrée pas la supériorité (NS)**

Etude	Méthodologie	Types de patients inclus	Effectifs Durée de suivi	Résultats sur le critère de jugement principal
SUSTAIN **Sémaglutide injectable** **OZEMPIC**	Randomisée, double-aveugle, versus placebo	83% de patients avec preuve de maladie cardiovasculaire	Total = 3297 Sémaglutide = 1 648 Placebo = 1 649 Durée de suivi : 104 semaines	**Critère de jugement principal** 3P-MACE : décès CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel **Etude de non-infériorité (marge de 1,8)** (test de supériorité prévu) Sémaglutide = 6,6 % Placebo = 8,9 % HR = 0,74 (IC 95 % [0,58;0,95]) **Non-infériorité démontrée pas la supériorité (NS)** **Infarctus du myocarde non fatal** HR = 0,74; 95% CI, 0,51 – 1,08; p = 0,12 **AVC non fatal** HR = 0,61; 95% CI, 0,38 to 0,99; p = 0.04 **Décès CV** HR = 0,98; 95% CI,0,65 – 1,48; p = 0,92
PIONEER **Sémaglutide oral** **RYBELSUS**	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo	84,7% de patients à haut risque cardio vasculaire	Total= 3183 patients Sémaglutide = 1591 Placebo= 1592 Durée de suivi 83 semaines	**Critère de jugement principal 3P-MACE** : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC non fatal **Etude de non-infériorité (marge de 1,8)** (test de supériorité prévu) Sémaglutide = 3,8 % Placebo = 4,8 % HR= 0,79 (IC 95% [0,57 ; 1,11] **Non-infériorité démontrée pas la supériorité (NS)** **Décès CV** HR=0,49 (IC 95 % [0,27 ; 0,92]) **Infarctus du myocarde** HR=1,18 (IC 95 % [0,73 ; 1,90]) **AVC non fatal** HR=0,74 (IC 95 % [0,35 ; 1,57])

8.2.2 Résultats des nouvelles études cliniques sur le critère de jugement biologique intermédiaire de variation d'HbA1c

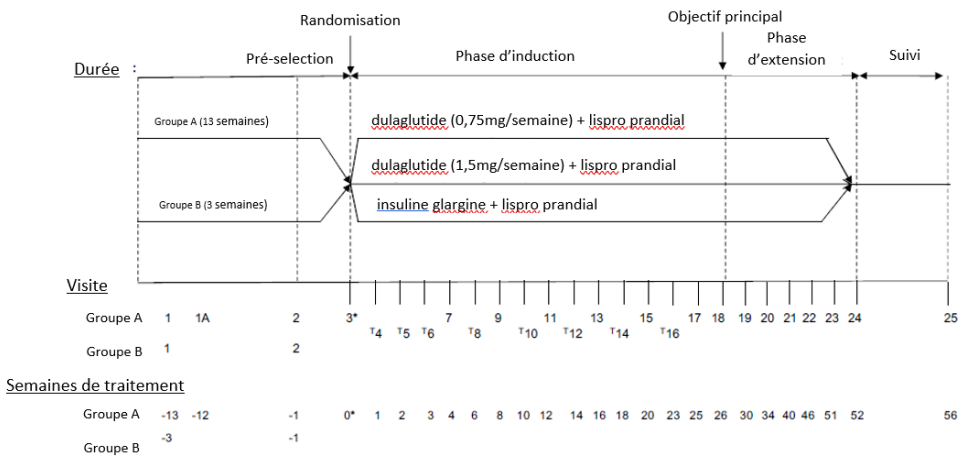
8.2.2.1 *TRULICITY (dulaglutide)*

8.2.2.1.1 Etude de non-infériorité versus insuline glargine chez le patient avec insuffisance rénale modérée à sévère (AWARD-7).

Référence	**Etude AWARD-7**Erreur ! Signet non défini.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01621178
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du dulaglutide par rapport à l'insuline glargine en termes d'efficacité glycémique (variation de l'HbA1c mesurée entre la randomisation et 26 semaines), chez les patients diabétiques de type 2 atteints de maladie rénale chronique modérée à sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert en groupes parallèles, comparant le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg à l'insuline glargine, en association à l'insuline lispro. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1. Les critères de stratification étaient : - Le stade de la maladie rénale chronique (3a, 3b ou 4), contrôlé selon un ratio 2 :1 (respectivement maladie rénale chronique modérée, stade 3a et 3b, et maladie rénale chronique, stade 4) - La macroalbuminurie : oui / non (macroalbuminurie définie par un rapport albuminurie/créatininurie > 300 mg/g) - La zone géographique (5 zones géographiques)

Principaux critères d'inclusion	- Adultes ≥ 18 ans
	- Diabète de type 2
	- Taux d'HbA1c, selon le traitement antidiabétique du patient au cours de la phase de pré-sélection :
	  ○ Patients traités par <u>insuline en association avec un antidiabétique oral (ADO) et/ou du pramlintide</u> : ces patients suivaient une période préparatoire de 13 semaines (Groupe A).
	  L'HbA1c devait être ≥ 7,5 % et ≤ 10,5 % à la semaine -13 (Visite 1). A la semaine -12 (Visite 1A), les ADO et/ou le pramlintide étaient arrêtés et le traitement par insuline était optimisé tout au long de la période préparatoire.
	  A la semaine -1 (Visite 2), l'HbA1c devait être ≥ 7,5% pour que le patient soit randomisé dans l'étude
	  ○ Patients <u>traités uniquement par insuline</u> (et absence d'augmentation ou de diminution des doses > 10 % dans les 4 dernières semaines) : ces patients suivaient une période préparatoire de 3 semaines (Groupe B).
	  HbA1c ≥ 7,5% et ≤ 10,5% à la semaine -3 (Visite 1) pour que le patient soit randomisé dans l'étude. Les doses d'insuline devaient rester stables au cours de la période de préparation
	  ○ Une fois les patients randomisés, plus aucune distinction n'était faite entre les groupes A et B.
	- Patients avec une néphropathie diabétique présumée avec ou sans néphrosclérose hypertensive, diagnostiquée avec une maladie rénale chronique (MRC) modérée ou sévère (respectivement stades 3 ou 4, définis par un DFGe < 60 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²)
	- Le patient devait recevoir un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou un antagoniste du récepteur à l'angiotensine à la dose maximale appropriée pour le traitement de la néphropathie diabétique ou de l'hypertension (sauf si le patient présentait une faible pression sanguine ou une hypotension), et la dose ne devait pas avoir été modifiée pendant un mois avant la sélection du patient.
	  ○ De plus, aucun changement de dose ne devait advenir pendant la sélection, la randomisation et le traitement du patient
	  ○ Les patients intolérants à ces molécules pouvaient participer à l'étude.

	- Les traitements de l'hypertension artérielle (autres que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) devaient être stables depuis au moins un mois avant la sélection du patient. - IMC entre 23 et 45 kg/m².
Principaux critères de non-inclusion	- Insuffisance rénale chronique de stade 5 (définie par un DFGe < 15 mL/min/1,73m², par la nécessité d'une dialyse ou par une insuffisance rénale aigue) survenue à tout moment dans les 2 mois précédant la randomisation, - Insuffisance rénale de progression rapide avec risque d'un recours à la dialyse ou à la transplantation rénale au cours des 6 mois suivants, - Antécédent de greffe d'organe, y compris de greffe de rein, ou utilisation actuelle d'agents immunosuppresseurs néphrotoxiques, - Diabète de type 1, - Au moment de la sélection du patient, pression artérielle systolique ≥ 150 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg avec ou sans anti-hypertenseurs, - Prise actuelle, ou dans le mois précédant la sélection du patient, de médicaments destinés à la perte de poids - Traitement par un analogue du GLP-1 ou une gliptine dans le mois précédant la sélection du patient - Dose totale quotidienne d'insuline à longue durée d'action (NPH, lente, glargine ou détémir) ≥ 70 unités - Traitement chronique (> 14 jours) par glucocorticoïdes systémiques ou prise d'un tel traitement dans le mois précédant la sélection du patient, - Episode d'acidocétose ou d'état/coma hyperosmolaire dans les 6 mois précédant la sélection du patient ou hypoglycémie sévère dans les 3 mois précédant l'inclusion, - Rétinopathie proliférative non traitée, - Toute maladie cardiovasculaire dans les 12 mois précédant la randomisation parmi : infarctus du myocarde aigu, insuffisance cardiaque (classe III ou IV), AVC, - Hépatite chronique ou aigue ou toute autre maladie hépatique ou niveau des ALAT ≥ 3 fois la limite normale, - Signes, symptômes ou antécédents de pancréatite chronique ou aigue.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Hémodialyse pendant la période de traitement, avec un maintien du traitement par hémodialyse pendant 30 jours ou plus, - Evènement indésirable grave ou anomalies biologiques justifiant le retrait du patient de l'étude sur décision de l'investigateur pour mettre en place des traitements adéquats

Schéma de l'étude	 *T : visite par téléphone* * : *Une fois la randomisation effectuée, plus aucune différence n'était faite entre les groupes A et B.* L'étude était composée de 4 périodes : une période de sélection / préparatoire de 3 à 13 semaines selon le traitement antidiabétique du patient, une période principale de 26 semaines de traitement, une seconde période de traitement de 26 semaines (phase d'extension) et une période de suivi de 4 semaines. La durée de la période de sélection / préparatoire dépendait du traitement antidiabétique des patients : - Groupe A : 13 semaines de période de sélection / préparatoire (semaines - 13 à 0) pour les patients traités par antidiabétiques oraux ± pramlintide[145] en association à l'insuline - Groupe B : 3 semaines de période de sélection / préparatoire (semaines - 3 à 0) pour les patients traités par insuline uniquement. Une fois la randomisation effectuée, plus aucune différence n'était faite entre ces groupes de patients.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir les traitements suivants : **Groupe dulaglutide 1,5 mg :** 1,5 mg administré par voie sous cutanée, une fois par semaine **Groupe dulaglutide 0,75 mg :** 0,75 mg administré par voie sous cutanée, une fois par semaine **Groupe insuline glargine :** dosée pour une cible de glycémie à jeun de 100-150 mg/dL (5,6-8,3 mmol/L), administrée par voie sous-cutanée, une fois par jour (au coucher). Traitements concomitants : Tous les patients randomisés recevaient de l'insuline lispro de façon à contrôler l'hyperglycémie liée au repas. Au cours des 52 semaines de traitement, à l'exception de la titration du traitement par insuline, aucun ajustement du traitement antidiabétique n'était effectué. Seuls des traitements de secours pouvaient être utilisés dans les conditions prévues au protocole. Titration de l'insuline La titration reposait sur des cibles glycémiques déterminées de la façon suivante : une HbA1c de 7,0 % est corrélée à une glycémie moyenne < 154 mg/dL. L'intervalle de glycémie à jeun attendu pour cette population était de 100 à 150 mg/dL. Les cibles préprandiales étaient de 120 à 180 mg/dL. Si le patient ne nécessitait pas d'insuline prandiale, l'algorithme de titration autorisait à ce qu'elle ne soit pas utilisée.

[145] Non commercialisé en France

Critère de jugement principal	**<u>Variation du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation</u>** L'analyse principale reposait sur la population en ITTm (intention de traiter modifiée), comprenant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (dulaglutide ou insuline glargine) et ayant eu au moins une mesure de leur HbA1c après leur randomisation dans l'étude. *L'analyse de ce critère comprenait l'évaluation d'hypothèses successives, en considérant un risque alpha unilatéral de 0,025.*
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement secondaire faisant l'objet d'un ajustement du risque alpha</u> : - Variation du taux d'HbA1c à la semaine 52 par rapport à la randomisation. *L'analyse de ce critère, qui considérait un risque alpha unilatéral de 0,025, était indépendante de l'analyse du critère principal.* L'étude comportait 7 autres critères de jugement secondaires exploratoires sans ajustement du risque alpha. <u>Qualité de vie</u> - *Adult blood sugar survey* (ALBSS) : 33 items évalués selon une échelle de Likert (5 points). Ce questionnaire capture les changement comportementaux associés à l'anxiété et à la survenue d'hypoglycémies. - *Diabetes treatment satisfaction questionnaire* (DTSQ) : permettait d'évaluer la satisfaction des patients par rapport à leur traitement ainsi que leur perception de la fréquence des hyperglycémies et des hypoglycémies. **<u>Critères de tolérance (liés aux objectifs secondaires de l'étude)</u>** : dans le but d'évaluer la tolérance rénale du dulaglutide hebdomadaire en comparaison à l'insuline après 26 et 52 semaines.
Taille de l'échantillon	Considérant : - L'hypothèse de l'absence de différence entre le dulaglutide 1,5 mg et l'insuline glargine en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la randomisation et un écart-type de 1,1 %, - Une puissance de 88 % pour démontrer la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline en termes de variation d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation, avec une marge de non-infériorité de 0,4 % (4,4 mmol/mol), - Un risque alpha bilatéral égal à 0,05, Un échantillon de 450 patients (150 patients par groupe) était nécessaire à la semaine 26. En considérant un taux de sortie d'étude prématurée pour 20 % des patients, l'étude devait permettre la randomisation de 564 patients selon un ratio 1 :1 :1, soit 188 patients par groupe. A la semaine 52, il était attendu qu'il reste 360 patients dans l'étude (20 % de sortie d'étude entre les semaines 26 et 52).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal</u> : L'analyse principale de la variation de l'HbA1c à 26 semaines portait sur la population ITTm Le critère principal a été analysé selon un modèle mixte pour mesures répétées, selon une estimation par maximum de vraisemblance restreint (REML). Ce modèle incluait les cofacteurs suivants : stade de sévérité de l'insuffisance rénale chronique à la randomisation, MA-région (regroupant la macroalbuminurie et la zone géographique au sein d'un même facteur de stratification), le traitement, les visites, l'interaction traitement-visite, l'HbA1c à la randomisation et le DFGe logarithmique à la randomisation. L'analyse n'incluait pas les données capturées après l'utilisation d'un traitement de secours ou après l'arrêt du traitement étudié. L'analyse du critère de jugement principal reposait sur une procédure séquentielle de test qui visait à contrôler le risque alpha global utilisé pour les tests successifs de non-infériorité et de

	supériorité. La stratégie de cette approche séquentielle reposait sur la méthodologie de Westfall et Krishen[146]. Le seuil global unilatéral de significativité était de 0,025. Séquence hiérarchique d'analyse : 1. Non-infériorité (marge de 0,4 %) du dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine à 26 semaines 2. Non-infériorité (marge de 0,4 %) du dulaglutide 0,75 mg versus insuline glargine à 26 semaines 3. Non-infériorité (marge de 0,3 %) du dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine à 26 semaines 4. Supériorité du dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine à 26 semaines 5. Non-infériorité (marge de 0,3 %) du dulaglutide 0,75 mg versus insuline glargine à 26 semaines 6. Supériorité du dulaglutide 0,75 mg versus insuline glargine à 26 semaines Il était attendu que des données devant être incluses dans l'analyse principale puissent être manquantes (données manquantes de type MAR). Pour cette raison, une série d'analyses de sensibilité ont été menées, dans lesquelles l'absence des données n'était pas considérée comme due au hasard (approche MNAR). La robustesse de l'analyse primaire a été évaluée en comparant les résultats obtenus au cours de l'analyse principale et au cours de analyses de sensibilité. <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> : La variation d'HbA1c à 52 semaines (qui était indépendante de l'analyse à 26 semaines et qui constituait une nouvelle analyse avec un risque alpha unilatéral de 0,025), a été analysée selon les mêmes modalités que le critère principal (population ITTm, séquence hiérarchique identique et modèle mixte pour mesures répétées). Les proportions de patients atteignant les cibles glycémiques ont été analysées d'après un modèle GEE pour mesures répétées qui incluait les cofacteurs suivants : stade de sévérité de l'insuffisance rénale chronique à la randomisation, MA-région (regroupant la macroalbuminurie et la zone géographique au sein d'un même facteur de stratification), le traitement, les visites, l'interaction traitement-visite, l'HbA1c à la randomisation et le DFGe logarithmique à l'inclusion. Les profils SMPG à 8 points, la glycémie à jeun et les doses d'insulines lispro utilisées ont été analysées au travers d'un modèle mixte pour mesures répétées qui incluait comme cofacteur la valeur de la variable à la randomisation, l'HbA1c à la randomisation, la MA-region (regroupant la macroalbuminurie et la zone géographique au sein d'un même facteur de stratification), le stade de sévérité de l'insuffisance rénale chronique à la randomisation et le DFGe logarithmique à l'inclusion, le traitement, les visites et l'interaction traitement-visite.

[146] Westfall PH, Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence, and gatekeeping multiple testing procedures. J Stat Planning and Inference. 2001;99(1):25-40.

	Populations d'analyse Patients randomisés : Tous les patients randomisés dans un groupe de traitement Population ITTm : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement assigné à leur groupe et qui présentaient au moins une mesure de l'HbA1c après la randomisation Population PP1 : Tous les patients de la population ITT répondant aux critères suivants : - Absence de déviation importante au protocole, - Patients avec une valeur d'HbA1c à la visite 18, - Observance totale d'au moins 75 %, mesurée sur l'ensemble des visites jusqu'à la semaine 26. Population PP2 : Tous les patients de la population ITT répondant aux critères suivants : - Absence de déviation importante au protocole, - Patients appartenant à la population PP1 et avec une valeur d'HbA1c à la visite 24 - Observance totale d'au moins 75 %, mesurée sur l'ensemble des visites jusqu'à la semaine 52. Population de tolérance : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement assigné à leur groupe et pour lesquels des données postérieures à cette dose étaient disponibles. Les patients étaient classés selon le traitement qu'ils recevaient. Patients ayant terminé l'étude : Tous les patients randomisés ayant terminé l'étude, que le protocole de l'étude ait été respecté ou non. Les patients présentant une valeur d'HbA1c à la visite 24 étaient considérés comme ayant complété l'étude.

Résultats

Effectifs

Au total, 577 patients ont été randomisés. Parmi eux, 576 ont reçu au moins une dose du traitement assigné à leur groupe respectif. Ces patients constituaient la population de tolérance.
L'analyse primaire portait sur la population ITTm, qui comprenait l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement et pour lesquels au moins une mesure de l'HbA1c post-randomisation était disponible. Au total, la population ITTm était constituée de 549 patients.
Un total de 509 patients (88,2 %) et 480 patients (83,2 %) randomisés ont atteint les visites prévues à 26 semaines et à 52 semaines, respectivement.

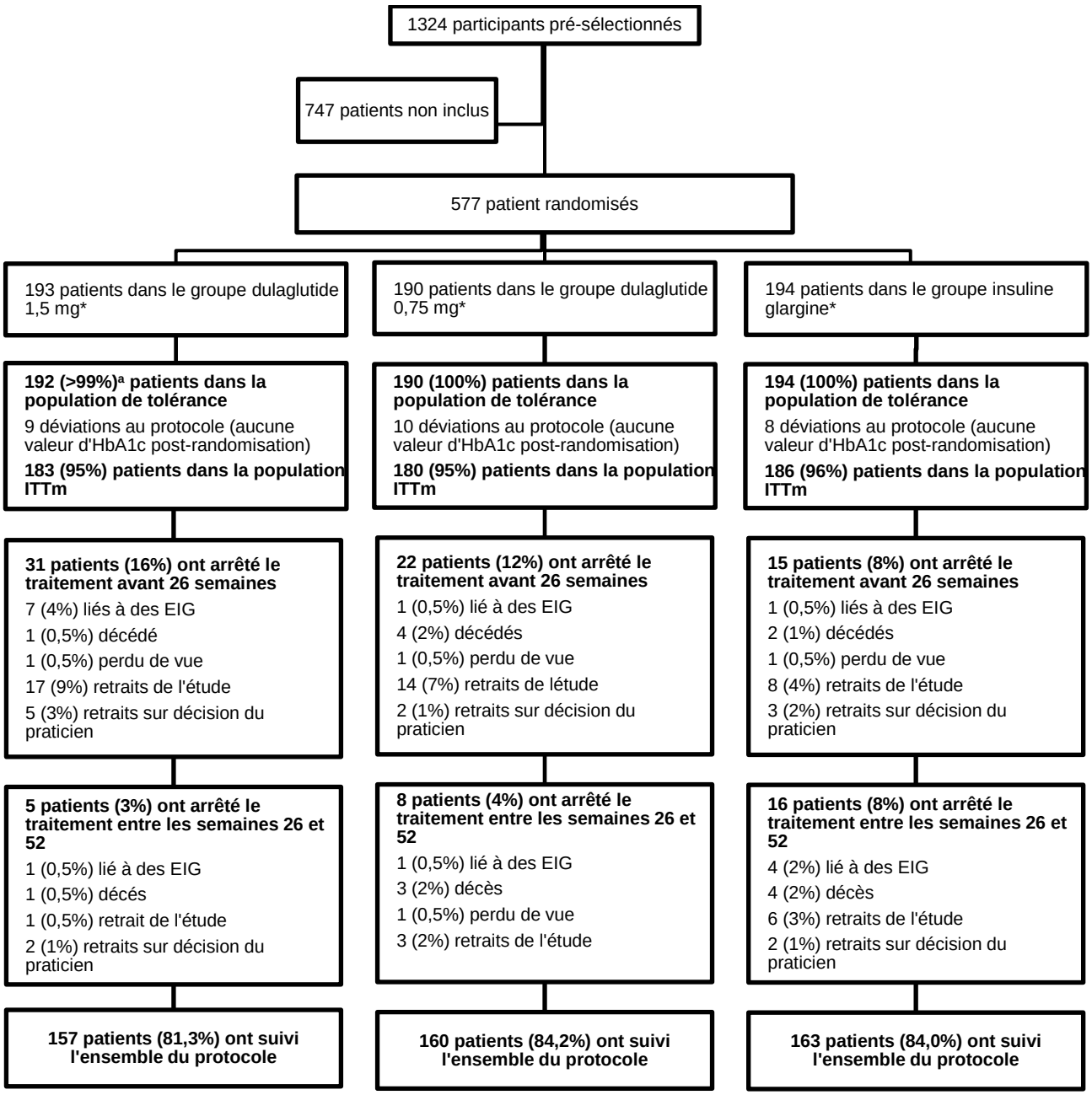


Figure 1 Disposition des patients dans l'étude AWARD-7

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 64,5 ± 8,51 ans. La majorité d'entre eux était des hommes (51,9 %). Le taux d'HbA1c moyen était de 8,58 ± 0,98 %. Les patients présentaient un IMC moyen de 32,48 ± 5,24 kg/m². Le diabète de type 2 était diagnostiqué depuis 18,1 ± 8,8 ans. Les patients avaient une insuffisance rénale chronique (stade 3a, 3b ou 4) depuis 3,9 ans (4,9 ans). Plus de la moitié des patients avaient un DFG compris entre ≥ 15 et < 45 mL/min/1,73m². Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude AWARD-7

	Groupe dulaglutide 1,5 mg (N = 183)	Groupe dulaglutide 0,75 mg (N = 180)	Groupe Insuline glargine (N = 186)	Total (N = 549)
Sexe, n (%)				
Femmes (%)	83 (45,4 %)	83 (46,1 %)	98 (52,7 %)	264 (48,1 %)
Hommes (%)	100 (54,6 %)	97 (53,9 %)	88 (47,3 %)	285 (51,9 %)
Age (années)				
Moyenne (ET)	64,6 (8,76)	64,6 (8,43)	64,3 (8,40)	64,5 (8,51)
Ancienneté du diabète (années)				
Moyenne (ET)	17,70 (8,79)	18,01 (8,92)	18,63 (8,80)	18,12 (8,83)
HbA1c (%)				
Moyenne (ET)	8,60 (0,86)	8,58 (1,10)	8,56 (0,97)	8,58 (0,98)
Poids (kg)				
Moyenne (ET)	88,00 (16,16)	90,54 (18,06)	88,10 (18,17)	88,87 (17,50)
IMC (kg/m²)				
Moyenne (ET)	32,03 (4,82)	32,97 (5,55)	32,45 (5,32)	32,48 (5,24)
Unités quotidienne d'insuline (UI/jour)				
Moyenne (ET)	59,2 (30,27)	56,5 (31,81)	59,4 (34,34)	58,4 (32,16)
Ancienneté de l'insuffisance rénale chronique (années)				
Moyenne (ET)	4,21 (5,72)	4,07 (4,96)	3,49 (4,02)	3,92 (4,94)
Niveau de DFG (mL/min/1,73m²)				
DFG ≥ 90	0	0	0	0
60≤ DFG <90	8 (4,4 %)	6 (3,3 %)	13 (7,0 %)	27 (4,9 %)
45≤ DFG <60	51 (27,9 %)	51 (28,3 %)	50 (26,9 %)	152 (27,7 %)
30≤ DFG <45	70 (38,3 %)	72 (40,0 %)	64 (34,4 %)	206 (37,5 %)
15≤ DFG <30	52 (28,4 %)	51 (28,3 %)	58 (31,2 %)	161 (29,3 %)
DFG <15	2 (1,1 %)	0	1 (0,5 %)	3 (0,5 %)
Ratio albumine/créatinine (g/kg)				
Moyenne (ET)	756,5 (1294,67)	839,0 (1383,57)	891,6 (1501,25)	829,3 (1394,99)
Traitement par IEC ou ARA2				
n (%)	165 (90 %)	170 (94 %)	174 (94 %)	509 (93 %)

Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation, évaluée dans la population ITTm

Les analyses de la variation d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la randomisation, prévues dans la séquence hiérarchique, ont montré les résultats ci-dessous :

- Non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %, p unilatéral < 0,001,
- Non-infériorité du dulaglutide 0,75 mg par rapport à l'insuline glargine, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %, p unilatéral < 0,001,
- Non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine, avec une marge de non-infériorité de 0,3 %, p unilatéral < 0,001,
- Le dulaglutide 1,5 mg n'atteignait pas la supériorité en comparaison à l'insuline glargine (NS).

En l'absence de démonstration de la supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine, l'analyse séquentielle de la variation d'HbA1c garantissant le contrôle de l'inflation du risque alpha ne pouvait être poursuivie.
Les résultats sur le critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 - Résultats sur le critère de jugement principal – AWARD-7

	Groupe dulaglutide 1,5 mg (N = 183)	Groupe dulaglutide 0,75mg (N = 180)	Groupe Insuline glargine (N = 186)
HbA1c, %			
Nombre de patients à la randomisation	183	180	186
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,60 (0,85)	8,58 (1,10)	8,56 (0,97)
Nombre de patients à la semaine 26	138	149	175
HbA1c moyenne à la semaine 26 (écart-type)	7,35 (0,97)	7,38 (1,05)	7,36 (0,92)
Variation par rapport à la randomisation (%)			
Moyenne (écart-type)	-1,29 (1,00)	- 1,19 (1,30)	- 1,20 (1,14)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	**-1,19 (0,13)**	**- 1,12 (0,12)**	**- 1,13 (0,12)**
Comparaison vs. insuline glargine			
Différence de la moyenne des moindres carrés[a]	- 0,05	0,02	-
IC95%[a]	(- 0,26 ; 0,15)	(- 0,18 ; 0,22)	-
p-value[a,b]	**< 0,001**	**< 0,001**	**-**

[a] Analyse par modèle mixte pour mesures répétées avec approche REML
[b] p-value unilatérale, d'après la séquence d'analyse hiérarchisée. Cette p-value concerne la non-infériorité avec une marge de 0,4 %.

Critère de jugement secondaire avec ajustement du risque alpha : variation d'HbA1c à 52 semaines

L'évaluation de la variation d'HbA1c à la semaine 52 était comparable à celle réalisée à la semaine 26. Elle s'appuyait sur un modèle mixte pour mesures répétées, une analyse hiérarchisée et la population ITTm.
Les résultats de la variation d'HbA1c sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Variation de l'HbA1c après 52 semaines de traitement, population ITTm

	Groupe dulaglutide 1,5 mg (N = 183)	Groupe dulaglutide 0,75 mg (N = 180)	Groupe insuline glargine (N = 186)
HbA1c, %			
Nombre de patients à la randomisation	183	180	186
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,60 (0,85)	8,58 (1,10)	8,56 (0,97)
Nombre de patients à la semaine 52	130	132	153
HbA1c moyenne à la semaine 52 (écart-type)	7,46 (1,01)	7,40 (1,07)	7,55 (1,07)
Variation à la semaine 52 par rapport à la randomisation, %			
Moyenne (écart-type)	- 1,20 (1,08)	- 1,19 (1,35)	- 1,00 (1,31)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	- 1,10 (0,13)	- 1,10 (0,12)	- 1,00 (0,12)
Comparaison vs. insuline glargine			
Différence de la moyenne des moindres carrés [a]	- 0,10	- 0,10	-
IC95%[a]	(- 0,34 ; 0,14)	(- 0,33 ; 0,13)	-
p-value [a,b]	**< 0,001**	**< 0,001**	**-**

[a] Analyse par modèle mixte pour mesures répétées avec approche REML
[b] p-value unilatérale, d'après la séquence d'analyse hiérarchisée. Cette p-value concerne la non-infériorité avec une marge de 0,4 %

A la semaine 52, d'après l'analyse séquentielle qui considérait un risque alpha unilatéral de 0,025, le dulaglutide 1,5 mg et le dulaglutide 0,75 mg étaient non-inférieurs (marge de 0,4 % et de 0,3 % pour le dulaglutide 1,5 mg, marge de 0,3 % pour le dulaglutide 0,75 mg) à l'insuline glargine en termes de variation d'HbA1c.

8.2.2.2 *XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)*

8.2.2.2.1 Etude DUAL VIII versus insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés par antidiabétique oral

Référence	Etude DUAL VIII : NN9068-4228
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02501161
Objectif principal de l'étude	Evaluer et confirmer l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY association d'insuline dégludec et de liraglutide (IDegLira) par rapport à l'insuline glargine U100 (iGlar) en ajout des ADO chez les patients insuffisamment contrôlés par les ADO pendant 104 semaines.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparative versus insuline glargine
Date et durée de l'étude	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30 octobre 2018 Etude conduite dans 130 centres dans 15 pays (dont aucun centre en France)

Principaux critères d'inclusion	- Patients diabétiques de type 2
	- Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans
	- Taux d'HbA1c compris entre 7 et 11%
	- IMC compris ≥ 20 kg/m^2
	- Naïfs d'insuline (sauf cas particuliers de traitement de <14 jours)
	- Traitement :
	  o Dose stable de biguanides (metformine ≥ 1500mg ou maximum de la dose tolérée) depuis au moins 90 jours
	  o Dose stable de iDPP4, sulfonylurées, glinides et/ou pioglitazone (≥ moitié de la dose maximale recommandée ou tolérée) depuis au moins 90 jours. Les iDPP4 et les glinides ne doivent pas être associés ni utilisés en monothérapie.

Schéma de l'étude	
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (1 :1) pour recevoir : **Groupe IDegLira :** Les patients débutaient par une dose d'initiation de 10 doses unitaires (10 U d'insuline dégludec + 0,36 mg de liraglutide), dose recommandée par le RCP pour les patients naïfs d'insuline. Le traitement était administré une fois par jour. Une titration était réalisée deux fois par semaine, avec une dose maximale journalière de 50 doses unitaires. **Groupe IGlar :** Les patients débutaient avec une dose de 10U, administrée une fois par jour. Une titration était réalisée deux fois par semaine et aucune dose maximale n'était fixée. **Schémas de titration :** Pour ajuster la dose de IDegLira et de l'insuline glargine du schéma basal/bolus, un objectif de 4-5mmol/L (72-90 mg/dL) était fixé pour la glycémie à jeun (GAJ). En fonction de cette GAJ, la dose d'insuline basale était ajustée deux fois par semaine, à raison de +2 ou -2U selon le résultat. La dose maximale de IDegLira était de 50 doses unitaires tandis qu'aucune dose maximale n'avait été fixée pour l'insuline glargine.

<table>
<tr><td>Critère de jugement principal</td><td>Taux de patients ayant nécessité une intensification de traitement</td></tr>
<tr><td>Critères de jugement secondaires</td><td>Critères de jugement secondaires à 26 et 104 semaines
Au total, l’étude comportait 13 critères de jugements, dont 3/13 ont été jugés d’intérêt par la Commission et seront présentés succinctement, il s’agit de :
- Variation de l’HbA1c
- Variation du poids
- Dose d’insuline totale</td></tr>
<tr><td>Taille de l’échantillon</td><td>La taille de l'échantillon était basée sur le temps écoulé entre la randomisation et la nécessité d'intensifier le traitement, un schéma de randomisation 1 : 1, un niveau de signification de 5% et une survie exponentielle.
Sur la base de l'expérience du programme de développement de phase 3a pour IDegLira, il était supposé qu'environ 45% des sujets du bras IDegLira auraient besoin d'une intensification du traitement contre environ 55% dans le bras IGlar pendant la période de traitement de 2 ans.
Le tableau ci-dessous montre les calculs de puissance pour différentes tailles
<table>
<tr><td>Pourcentage de sujets ayant besoin d’une intensification de traitement avant la fin de l’essai</td><td>IDegLira :40%
IGlar : 55%
HR : 0,65</td><td>IDegLira : 45%
IGlar : 55%
HR : 0,75</td><td>IDegLira : 50%
IGlar : 55%
HR : 0,86</td><td>IDegLira : 55%
IGlar : 65%
HR : 0,72</td></tr>
<tr><td>800 patients</td><td>99%</td><td>83%</td><td>31%</td><td>85%</td></tr>
<tr><td>1000 patients</td><td>>99%</td><td>90%</td><td>37%</td><td>92%</td></tr>
</table>
d’échantillon.

À partir de ces hypothèses, la taille de l'échantillon a été fixée à 500 patients par groupe de traitement, soit 1000 patients randomisés. Les calculs basés sur un test log-rank ont montré que pour détecter un rapport de risque de 0,75 IDegLira/iGlar (soit une réduction de 25% du risque de nécessite une intensification de traitement), la puissance serait de 90%.</td></tr>
<tr><td>Méthode d’analyse des résultats</td><td><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u>
Le critère principal de temps entre la randomisation et le contrôle glycémique inadéquat et le besoin d'intensification du traitement a été analysé à l'aide d'un test de log-rank stratifié où le traitement,
Le groupe HbA1c et le traitement antérieur OAD ont été inclus en tant que strates dans le modèle.
La variable « groupe HbA1c de base » était une variable HbA1c de base dichotomisée avec 2 catégories : HbA1c <8,5% ou HbA1c ≥ 8,5%.
La variable « traitement antérieur OAD » était une variable catégorielle avec 2 catégories : SU ± OAD (s) ou OAD (s).
Les patients se retirant de l'essai ou arrêtant le traitement ont contribué à l'analyse principale comme ayant besoin d'un traitement de secours à partir du moment du retrait / arrêt. Les données étaient censurées par intervalle, puisque l'HbA1c n'a été mesurée que lors des visites programmées, alors que les patients pouvaient avoir atteint l'HbA1c ≥ 7,0% à tout moment entre 2 visites (y compris la semaine 26 si l'HbA1c était ≥ 7% à la semaine 12).

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées en tenant compte du caractère censuré par intervalle des données.
Les temps d'échec possibles ont été considérés comme des variables continues qui ne peuvent être observées que dans l'intervalle entre la visite lorsque l'échec du traitement est établi et la précédente visite prévue.
La première analyse de sensibilité a pris en compte la nature censurée par intervalle des données en utilisant un modèle de régression à risques proportionnels pour les données censurées par intervalle avec un risque de base constant par morceaux. Le groupe HbA1c de base et le traitement antérieur de l'OAD ont été inclus dans le modèle par stratification, tandis que le traitement et la région ont été inclus en tant que facteurs dans le modèle. Le rapport de risque de traitement estimé (IDegLira vs IGlar) est présenté avec l'intervalle de confiance bilatéral à 95% et la valeur p bilatérale correspondante. Pour cette analyse de sensibilité, des corrections à la</td></tr>
</table>

	paramétrisation du danger de référence ont été apportées dans le PAS par rapport au protocole. Dans la seconde analyse de sensibilité, le temps de contrôle glycémique inadéquat et la nécessité d'intensifier le traitement ont été comparés entre le bras IDegLira et le bras IGlar à l'aide d'un test bilatéral non paramétrique à un niveau de signification de 5%. Le test était un test de log rank généralisé pour les données de temps d'échec censurées par intervalle. L'analyse n'était basée sur aucune hypothèse de modèle telle que les risques proportionnels. Population d'analyse *Full Analysis Set (population ITT) :* La population FAS comprend l'ensemble des patients randomisés dans l'étude. Les analyses statistiques sur la population FAS ont été réalisées en ITT. *Safety Analysis Set (population d'analyse de la tolérance) :* L'analyse de la tolérance a porté sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude.

Résultats :

Effectifs

Au total, 1012 patients ont été randomisés dans l'étude et plus de 95% des patients ont terminé l'étude. Un total de 526 patients, soit 52% des patients randomisés ont terminé l'étude sans arrêt de traitement, avec des résultats différents dans les deux groupes (66,2% dans le groupe IDegLira et 37,7% dans le groupe IGlar).
Les données de suivi des patients sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Suivi des patients dans l'étude DUAL VIII

	IDegLira n (%)	IGlar n (%)	Total n (%)
Patients randomisés	506 (100,0)	506 (100,0)	1012 (100,0)
Patients exposés	506 (100,0)	504 (99,6)	1010 (99,8)
Patients sortis d'étude ou arrêt définitif de traitement	171 (33,8)	315 (62,3)	486 (48,0)
Patients ayant arrêté le traitement	171 (33,8)	315 (62,3)	486 (48,0)
Patients ayant terminé l'étude	**484 (95,7)**	**481(95,1)**	**965 (95,4)**
Patients ayant terminé l'étude (sans arrêt de traitement)	335 (66,2)	191 (37,7)	526 (52,0)
Full Analysis Set	506 (100,0)	506 (100,0)	1012 (100,0)
Safety Analysis Set	506 (100,0)	504 (99,6)	1010 (99,8)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les profils de patients inclus dans les deux groupes de traitement étaient relativement similaires avec 54,8% d'hommes et 45,2% de femmes, âgés en moyenne de 56,6 ans. Le profil général correspond au profil d'un patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par insuline basale (10 ans de diabète, surpoids/obésité, complications, âge supérieur à 55 ans).
Les caractéristiques des patients de cette étude sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude Dual VIII

	IDegLira	IGlar	Total
Nombre de patients	506	506	1012
Age (années) (SD)	56,8 (10,0)	56,4 (10,1)	56,6 (10,0)
Poids (kg) (SD)	89,7 (20,5)	89,0 (20,1)	89,4 (20,3)
IMC (kg/m²) (SD)	32,0 (6,2)	31,9 (5,8)	32,0 (6,0)
HbA1c (%) (SD)	8,38 (1,04)	8,60 (1,00)	8,49 (1,03)
GAJ (mmol/L) (SD)	9,85 (2,93)	10,17 (2,85)	10,01 (2,89)
Ancienneté diabète (années) (SD)	9,97 (6,20)	10,23 (6,05)	10,10 (6,12)

	IDegLira	IGlar	Total
Classes d'ADOs – n (%)			
Metformine	495 (97,8)	494 (97,6)	989 (97,8)
SU	320 (63,2)	334 (66,0)	654 (64,6)
Pioglitazone	38 (8)	42 (8,3)	80 (7,9)
iDPP4	171 (33,8)	145 (28,7)	316 (31,2)
Glinides	7 (1,4)	7 (1,4)	14 (1,4)
α-GI	1 (0,2)	0	1 (0,1)

A l'inclusion, 97,8% des patients étaient traités par metformine, 64,6% par sulfonylurées et 31,2 par gliptine.

Les traitements les plus fréquents étaient les suivants :
- metformine + SUs : 42,3%
- metformine seule : 20,6%
- metformine + SUs + iDPP4 : 15,5%

Le traitement restait inchangé sauf si le patient était traité par iDPP4 et glinides en association ou en monothérapie.

Critère de jugement principal : Taux de patients ayant nécessité une intensification de traitement

Après 104 semaines de traitement, 37,4% des patients sous liraglutide + insuline dégludec versus 66,2% des patients sous insuline glargine ont nécessité une intensification thérapeutique (HR=0,45 IC95% [0,38 ;0,54], p<0,0001).
Les analyses de sensibilité ont confirmé ces résultats.

Critères de jugement secondaires exploratoires

- **Variation du taux d'HbA1c**

Entre l'inclusion et la semaine 26, le taux d'HbA1 est passé de 8,38 % à 6,37 % dans le groupe liraglutide/insuline et de 8,60 % à 6,91 % dans le groupe insuline, soit une différence intergroupe de -0.47% (IC 95 % [0.58; -0.36]), p<0.0001.
Entre l'inclusion et la semaine 104, le taux d'HbA1c est passé de 8,38 % à 6,37 % dans le groupe liraglutide/insuline et de 8,60 % à 6,54 % dans le groupe insuline.

- **Variation de poids**

Entre l'inclusion et la semaine 26, le poids moyen des patients a augmenté ; il est passé de 89,7 kg à 90,2 kg dans le groupe liraglutide/insuline et de 89 kg à 90,3 kg dans le groupe insuline. La différence intergroupe était de 1,57 kg (IC95 % [-2 ; -1,13]) p<0,0001.
Entre l'inclusion et la semaine 104, le poids est passé de 89,7 kg à 91,4 kg dans le groupe liraglutide/insuline et de 89 kg à 91,8 kg dans le groupe insuline. La différence intergroupe était de -1,70 kg (IC 95 % [-2,47 ; -0,93]) p<0<0001.

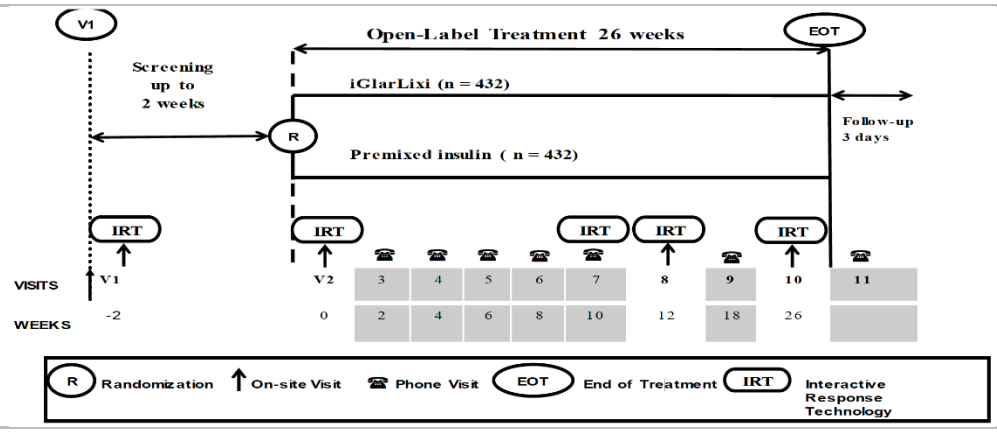
- **Dose d'insuline**

A la semaine 26, les doses d'insuline moyennes quotidiennes étaient plus faibles dans le groupe liraglutide/insuline 34,6 unités, que dans le groupe insuline 48,6 unités. La différence intergroupe était de -13,01 unités (IC 95 % [-15,03 ; -10,99]) p<0,0001.
A la semaine 104, les doses d'insuline moyennes quotidiennes étaient plus faibles dans le groupe liraglutide/insuline 36,1 unités, que dans le groupe insuline, 50,6 unités. La différence intergroupe était de -14,94 unités (IC 95 % [-17,41 ; -12,47]) p<0,0001.

8.2.2.3 *SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)*

8.2.2.3.1 Etude de non-infériorité versus schéma insulinique d'intensification (SOLIMIX)

Référence	A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with basal insulin and oral antidiabetic agents
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : EudraCT 2017-003370-13
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à un schéma insulinique d'intensification par une insuline prémix (70/30) administrée deux fois par jour sur la réduction de l'HbA1c et la supériorité sur la variation de poids après 26 semaines de traitement chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par une insuline basale en association à un ou deux antidiabétiques oraux.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb randomisée, en ouvert, multicentrique, internationale, en groupes parallèles, comparative *versus* insuline prémix. La randomisation était stratifiée sur : – La valeur d'HbA1c à l'inclusion (< 8,0% *vs* ≥ 8,0%), – La dose d'insuline basale à la visite de sélection (< 30 U, ≥ 30 U), – L'utilisation de gliflozine à la visite de sélection (oui, non). Un nombre maximal de 20% de patients éligibles pouvaient bénéficier d'une gliflozine à la sélection.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1er patient inclus – dernier patient inclus) : 08/11/2018 - 02/12/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/09/2020 Etude conduite dans 89 centres dans 17 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	– Patients diabétiques de type 2 diagnostiqués depuis au moins 1 an avant la visite de sélection, – Diabète non contrôlé, défini par une valeur d'HbA1c ≥ 7,5% et ≤ 10% lors de la visite de sélection, – Patients traités par insuline basale en association à un ou deux antidiabétiques oraux (ADO) pouvant être metformine seule ou metformine + gliflozine à dose stable depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection (dose stable d'insuline définie par une variation maximum de ±20%).
Principaux critères de non-inclusion	– Patients mineurs, – Patients avec un IMC < 20kg/m² ou ≥ 40 kg/m², – Glycémie à jeun > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) à la visite de sélection (mesure effectuée par un laboratoire central) et confirmée par une nouvelle mesure avant la randomisation pour les patients ayant une insuline basale < 30 U à la visite de sélection, – Diabète de type 1 ou diabète autre que diabète de type 2, – Insuline basale < 20 U et > 50 U à la visite de sélection, – Utilisation d'antidiabétiques autre que l'insuline basale, metformine ou gliflozine dans les 3 mois précédant la visite de sélection, – Utilisation de médicaments amaigrissants dans les 12 semaines précédant la visite de sélection.
Schéma de l'étude	L'étude comprenait 3 périodes : – Une période de sélection allant jusqu'à deux semaines, – Une période de traitement randomisée, en ouvert de 26 semaines : à la fin de la période de sélection (visite 2, semaine 0), les patients ont été randomisés pour recevoir soit SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine ou iGlarLixi) soit de l'insuline prémix. Les patients ont changé d'insuline basale lors de la randomisation tout en maintenant leur traitement de fond pendant toute la durée de l'étude. – Une période de suivi de la tolérance de 3 jours. Les patients ayant arrêté prématurément ou définitivement le traitement au cours de la période randomisée n'effectuaient pas cette visite de suivi.



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

Groupe iGlarLixi :

- Une injection sous-cutanée par jour dans l'heure précédant le repas (de préférence, repas restant le même).

Deux stylos pré-remplis étaient à disposition :

- Stylo iGlarLixi (10-40) : 100 U/mL d'insuline glargine et 50 µg/mL de lixisénatide dans un ratio de 2 U : 1 µg. Les doses sont délivrées par étapes entre 10 U et 40 U, permettant l'administration de doses quotidiennes comprises entre 10 U/5 µg et 40 U/20 µg.
- Stylo iGlarLixi (30-60) : 100 U/mL d'insuline glargine et 33 µg/mL de lixisénatide dans un ratio de 3 U : 1 µg. Les doses sont délivrées par étapes entre 30 U et 60 U, permettant l'administration de doses quotidiennes comprises entre 30 U/10 µg et 60 U/20 µg.

La dose d'initiation et le choix du stylo dépendaient de la dose d'insuline glargine précédemment reçue :

- Si la dose était ≥ 20 et < 30 U, la dose d'initiation d'IGlarLixi était de 20 U/10 µg (avec le stylo 10-40),
- Si la dose était ≥ 30 et ≤ 50 U, la dose d'initiation d'IGlarLixi était de 30 U/10 µg (avec le stylo 30-60).

Groupe Insuline prémix 70/30 (insuline basale/insuline à courte durée d'action) :

- NovoMix, injecté en sous-cutanée deux fois par jour (soit la moitié de la dose le matin et la moitié avant le dîner, soit deux tiers le matin et un tiers avant le dîner).

Lors de la randomisation, l'insuline basale des patients était remplacée par NovoMix. Les doses d'initiation de NovoMix étaient calculées à partir des doses reçues d'insuline basale converties unité par unité.

Traitements concomitants :

Les patients continuaient de prendre leur traitement antidiabétique oral (metformine ± gliflozine) à des doses stables tout au long de l'étude, excepté en cas de problème de tolérance lié à ce traitement.

Chez les patients ayant atteint une dose d'insuline basale de 60 U avec une glycémie à jeun >200 mg/dL (11,1 mmol/L) ou une HbA1c > 8% répétée et confirmée après 4 semaines, le traitement de recours recommandé pouvait être :

- Insuline glargine,
- Insuline d'action rapide administrée une fois par jour et ajoutée à l'autre repas principal (pas le même repas que celui où iGlarLixi est administré).

Ajustement des doses de iGlarlixi

Glycémie à jeun (valeur médiane) lors des 3 dernières mesures	Ajustement de la dose d'insuline glargine (U/jour)
>140 mg/dL (>7,8 mmol/L)	+4U
>110 mg/dL et ≤140 mg/dL (>6,1 mmol/L et ≤7,8 mmol/L)	+2U

Glycémie cible : 80 mg/dL et 110 mg/dL (4,4 mmol/L et 6,1 mmol/L), inclus	Aucun changement
≥60 mg/dL et <80 mg/dL (≥3,3 mmol/L and <4,4 mmol/L)	-2U
<60 mg/dL (<3,3 mmol/L) ou survenue d'au moins 2 épisodes d'hypoglycémie symptomatique ou d'un épisode d'hypoglycémie sévère (nécessitant une assistance) documentée au cours de la semaine précédente	-2U à -4U à la discrétion de l'investigateur ou la personne médicale qualifiée

Ajustement des doses d'insuline prémix

Glycémie à jeun avant le repas		**Ajustement de la dose d'insuline prémix (U/jour)**
<80 mg/dL	<4,4 mmol/L	-2U
80 – 110 mg/dL	4,4 – 6,1 mmol/L	0
111 – 140 mg/dL	6,2 – 7,8 mmol/L	+2U
141 – 180 mg/dL	7,9 – 10 mmol/L	+4U
>180 mg/dL	>10 mmol/L	+6U

Critères de jugement principaux

Co-critères de jugement principaux

- Non-infériorité de iGlarlixi par rapport à insuline Premix sur la réduction de la valeur d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.
- Supériorité de iGlarlixi par rapport à insuline Premix sur la variation de poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion

Les co-critères de jugement principaux étaient analysés sur la population ITT. Pour la démonstration de la non-infériorité, des analyses de sensibilité sur la population PP étaient réalisées.

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% sans prise de poids à la semaine 26
- Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% sans hypoglycémie et sans prise de poids à la semaine 26
- Supériorité de iGlarlixi par rapport à insuline Premix sur la réduction d'HbA1c

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon était calculée sur les co-critères de jugement principaux en considérant les hypothèses suivantes :

- Écart-type de 1,1 % pour les variations du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26,
- Marge de non-infériorité de 0,3%,
- Différence vraie nulle en termes de réduction d'HbA1c entre iGlarLixi et insuline prémix,
- Écart-type de 3,46 kg en termes de variation de poids entre l'inclusion et la semaine 26,
- Taux d'abandon de 10%.

Un échantillon total de 864 patients randomisés (432 patients randomisés ou 388 patients évaluables par groupe) permettait d'avoir une puissance de plus de 95 % pour démontrer la non-infériorité de iGlarLixi par rapport à l'insuline prémix en termes de réduction d'HbA1c à la semaine 26 ou la supériorité de iGlarLixi par rapport à l'insuline prémix en termes de réduction du poids d'au moins 1 kg. Un niveau de significativité bilatérale de 0,025 a été supposé pour chacun des tests.

Si les deux critères de jugement principaux étaient atteints, une puissance d'environ 85 % permettait de démontrer la supériorité de iGlarLixi par rapport à l'insuline prémix en termes de pourcentage de patients avec une HbA1c< 7% sans prise de poids à la semaine 26.
Si un seul des deux critères de jugement principaux est atteint, la puissance est d'environ 77% pour démontrer la supériorité sur l'objectif secondaire clé.

Méthode d'analyse des résultats	**L'analyse des co-critères de jugement principaux** a été réalisée sur la population ITT à l'aide d'un modèle à mesures répétées à effets mixtes (MMRM). Les effets fixes de ce modèle étaient les groupes de stratification à la visite de sélection (HbA1c à l'inclusion (<8%, ≥8%), dose d'insuline basale à la visite de sélection, utilisation de gliflozine), le groupe de traitement, les visites, l'interaction entre « traitement » et « visite » et le pays d'origine ainsi que les covariables continues fixes des valeurs à l'inclusion pour chacun des critères principaux primaires, et l'interaction entre « valeur à l'inclusion » et « visite » correspondante.
	
	La non-infériorité était évaluée en utilisant la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 97,5 %. Si la borne supérieure de l'IC à 97,5 % est inférieure à 0,3 %, la non-infériorité de l'iGlarLixi par rapport à l'insuline prémix est démontrée.
	
	Des analyses de sensibilité ont été réalisées :
	– Analyse sur la population PP avec un modèle MMRM pour l'hypothèse de non-infériorité
	– Imputation multiple des données manquantes réalisée en deux parties :
	  ○ Patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude : un modèle estimé uniquement à partir des données observées chez d'autres patients ayant arrêté prématurément le traitement et ayant des valeurs d'HbA1c disponibles à la semaine 26.
	  ○ Patients ayant terminé la période de traitement randomisée : les données manquantes étaient imputées séparément, en utilisant un modèle estimé à partir des données observées chez d'autres patients ayant terminé le traitement de l'étude. Le modèle d'imputation incluait le groupe de traitement, la valeur d'HbA1c à la sélection (< 8,0 % *vs* ≥ 8,0 %), la dose d'insuline basale lors de la visite de sélection (< 30 U, ≥ 30 U) et l'utilisation d'une gliflozine (oui, non) lors de la visite de sélection, valeurs à l'inclusion pour chacun des critères principaux, ainsi que les variations d'HbA1c et de poids à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.
	
	Analyse des critères de jugement secondaires
	Les critères secondaires continus ont été analysés selon le modèle MMRM de l'analyse principale avec la valeur par visite correspondante comme covariable.
	
	Les critères secondaires catégoriels ont été analysés avec un modèle de régression logistique en tenant compte de chaque groupe de traitement, des strates de randomisation et des covariables à l'inclusion appropriées.
	
	Afin de contrôler le risque alpha, un ajustement par test hiérarchique a été mis en place. Deux familles de tests d'hypothèses ont été définies :
	– Famille 1 : deux hypothèses principales
	– Famille 2 : hypothèses secondaires.
	
	Pour les deux hypothèses principales au sein de famille 1, un ajustement Bonferroni (division du risque alpha en deux) a été utilisé : chacune des deux hypothèses principales a ou b a été testée à un niveau de 0,025 (bilatéral). Si a et b étaient tous les deux significatifs, le risque alpha de 5 % était transmis à la famille 2. Si une seule deux hypothèses était significative (a ou b), alors seule la moitié du risque l'alpha était transmise. Si ni a ni b n'étaient atteints, l'analyse s'arrêtait et aucun test n'était réalisé pour les hypothèses secondaires.
	Si l'analyse se poursuivait pour la famille 2, une procédure descendante était utilisée pour contrôler l'erreur de type I des critères secondaires analysés selon un ordre pré-spécifié :
	– Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% sans prise de poids à la semaine 26
	– Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% sans hypoglycémie et sans prise de poids à la semaine 26
	– Supériorité de iGlarlixi par rapport à insuline prémix sur la réduction d'HbA1c
	
	Chaque critère était évalué si le test statistique du critère précédent avait une valeur de p<0,05. La supériorité de iGlarlixi par rapport à insuline prémix sur la réduction d'HbA1c n'était testée que si la non-infériorité avait été démontrée.
	
	Populations d'analyse
	– Population ITT : ensemble des patients randomisés.
	– Population per-protocol (Population PP) : tous les patients de la population ITT ayant terminé la période randomisée de 26 semaines, ayant des valeurs d'HbA1c à l'inclusion et

	à la semaine 26 et sans violation majeure ou critique au protocole pouvant impacter les analyses d'efficacité. – Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les patients ont été analysés suivant le traitement effectivement reçu et non selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés. – Population ITT non infectée par la COVID-19 : tous les patients de la population ITT sans violation majeure ou critique au protocole dues à la pandémie de COVID-19 pouvant potentiellement impacter l'analyse principale d'efficacité
Principaux amendements au protocole	Amendement approuvé le 14 janvier 2019 : Modification du seuil du glycémie plasmatique définissant l'hypoglycémie (critère secondaire) conformément à la définition de l'ADA - Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 : hypoglycémie de niveau 1 = glycémie ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) et glycémie ≥ 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Résultats

Effectifs

Un total de 887 patients a été randomisé dont 443 dans le groupe lixisénatide/insuline et 444 dans le groupe insuline prémix.
Parmi ces patients, 428 (96,6%) du groupe lixisénatide/insuline et 416 (93,7%) du groupe insuline prémix ont terminé la période de traitement de 26 semaines. La raison principale d'arrêt de la période de traitement de 26 semaines était un choix du patient (1,8% dans le groupe lixisénatide/insuline et 2,7% dans le groupe insuline prémix).
La répartition des patients dans l'étude SOLIMIX est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Répartition des patients dans l'étude SOLIMIX

	iGlarLixi (N=443)	Insuline prémix (N=444)	Total (N=887)
Patients randomisés et non traités	1 (0,2%)	3 (0,7%)	4 (0,5%)
Patients randomisés et traités	442 (99,8%)	441 (99,3%)	883 (99,5%)
Patients ayant terminé la période de 26 semaines	428 (96,6%)	416 (93,7%)	844 (95,2%)
Patients n'ayant pas terminé la période de 26 semaines	14 (3,2%)	25 (5,6%)	39 (4,4%)
Raisons de l'arrêt			
Choix du patient	8 (1,8%)	12 (2,7%)	20 (2,3%)
Patients ayant terminé l'étude	429 (96,8%)	421 (94,8%)	850 (95,8%)
Patients ayant eu un traitement de recours et ayant terminé la période de 26 semaines	8 (1,8%)	10 (2,3%)	18 (2,0%)

Principales caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 59,8 ans (DS : 10,2). A l'inclusion, les patients avaient un IMC moyen de 29,9 kg/m^2.
Les caractéristiques cliniques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

La durée moyenne du DT2 avant le début de l'étude était de 13,2 ans. Plus de la moitié des patients avait un DT2 depuis 10 ans ou plus (groupe iGlarLixi : 65,5% et groupe insuline prémix : 65,8%).
Le taux moyen d'HbA1c était de 8,6%.

La dose quotidienne moyenne d'insuline basale (U/kg [U]) pour le groupe iGlarLixi et le groupe insuline prémix était de 0,434 U/kg (33,8 U) et 0,426 U/kg (33,8 U), respectivement.
L'insuline basale antérieure à l'inclusion était principalement une insuline glargine 100 U/mL pour 45,8% des patients, une insuline glargine 300 U/mL pour 21,6% des patients, une insuline NPH pour 20,7% des patients.
A l'inclusion, en plus du traitement par insuline, 76,4% des patients étaient traités par metformine seule et 23,0% par metformine associée à une gliflozine.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 12, et les populations d'analyse de l'étude SOLIMIX sont détaillées dans le tableau 13..

Tableau 12 ; Caractéristiques des patients à l'inclusion - étude SOLIMIX

	iGlarLixi (N=443)	Insuline prémix (N=444)	Total (N=887)
Sexe, n (%)			
Homme	224 (50,6%)	218 (49,1%)	442 (49,8%)
Femme	219 (49,4%)	226 (50,9%)	445 (50,2%)
Age, ans			
Moyenne (DS)	59,8 (10,3)	59,8 (10,0)	59,8 (10,2)
Médiane	61,0	60,0	61,0
Indice de masse corporelle (kg/m²)			
Moyenne (DS)	29,7 (4,7)	30,0 (5,1)	29,9 (4,9)
Médiane	29,1	29,2	29,1
Min – Max	20,2 – 42,6	20,2 – 39,8	20,2 - 42,6
Catégories d'IMC (kg/m²), n (%)			
< 25	70 (15,8%)	78 (17,6%)	148 (16,7%)
≥ 25 à < 30	180 (40,7%)	165 (37,2%)	345 (38,9%)
≥ 30 à < 35	125 (28,3%)	112 (25,2%)	237 (26,7%)
≥ 35	67 (15,2%)	89 (20,0%)	156 (17,6%)
HbA1c à la visite de sélection, n (%) (strate de randomisation)			
< 8%	92 (20,8%)	93 (20,9%)	185 (20,9%)
≥ 8%	351 (79,2%)	351 (79,1%)	702 (79,1%)
Dose d'insuline basale à la visite de sélection, n (%) (strate de randomisation)			
< 30 U	161 (36,3%)	160 (36,0%)	321 (36,2%)
≥ 30 U	282 (63,7%)	284 (64,0%)	566 (63,8%)
Utilisation de gliflozine à la visite de sélection, n (%) (strate de randomisation)			
Oui	103 (23,3%)	104 (23,4%)	207 (23,3%)
Non	340 (76,7%)	340 (76,6%)	680 (76,7%)

Tableau 13 : Populations d'analyse – étude SOLIMIX

	iGlarLixi	Insuline prémix	Total
Population randomisée	443 (100,0%)	444 (100,0%)	887 (100,0%)
Randomisée et non traitée	1 (0,2%)	3 (0,7%)	4 (0,5%)
Randomisée et traitée	442 (99,8%)	441 (99,3%)	883 (99,5%)
Population d'efficacité			
Population ITT	443 (100,0%)	444 (100,0%)	887 (100,0%)
Population ITT non infectée par la COVID-19	403 (91,0%)	404 (91,0%)	807 (91,0%)
Population PP	361 (81,5%)	344 (77,5%)	705 (79,5%)
Population de tolérance	442 (99,8%)	441 (99,3%)	883 (99,5%)

Co-critères de jugement principaux : variation du taux d'HbA1c et du poids à 26 semaines

- **Variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines**

Les taux moyens d'HbA1c ont diminué de -1,30(0,06) (IC95 % [-1,42 ; -1,18] p<0,001) dans le groupe iGlarLixi versus -1,05 (0,06) dans le groupe insuline prémix (IC95 % [-1,18 ; -0,93] p<0,001).

La non-infériorité de iGlarLixi par rapport à l'insuline prémix a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26. La différence moyenne des moindres carrés entre le groupe iGlarLixi et le groupe insuline prémix était de -0,24% (IC 97,5% [-0,41 ; -0,08] p<0,001), la borne supérieure de l'IC 97,5% étant inférieure à celle de la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3%.

Les résultats sur la variation d'HbA1c sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Variation moyenne des taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (population ITT)

HbA1c (%)	iGlarLixi (N=443)	Insuline prémix (N=444)
A l'inclusion		
Moyenne (DS)	8,61 (0,67)	8,57 (0,65)
Variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion		
Moyenne des moindres carrés combinés (ET)	-1,30 (0,06)	-1,05 (0,06)
IC 95% combiné	(-1,42 ; -1,18)	(-1,18 ; -0,93)
Différence de moyenne des moindres carrés (ET) vs insuline prémix	-0,24 (0,07)	
IC 95% combiné	(-0,39 ; -0,10)	
IC 97,5% combiné	(-0,41 ; -0,08)	
p-value de non-infériorité	< 0,001	
p-value de supériorité	< 0,001	

DS : standard déviation, ET : erreur type, IC : intervalle de confiance

- **Variation de poids à 26 semaines**

Une perte de poids de -0,70 (0,20) kg a été observée pour les patients du groupe iGlarLixi et une augmentation de poids de 1,15 (0,20) kg pour les patients du groupe insuline prémix, soit une différence de -1,86 kg (IC 97,5% [-2,34 ; -1,37]), p < 0,001.

La supériorité de iGlarLixi par rapport à insuline prémix a été démontrée en termes de variation de poids entre l'inclusion et la semaine 26.

Les résultats sur la variation de poids sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Variation moyenne du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (population ITT)

Poids (kg)	iGlarLixi (N=443)	Insuline prémix (N=444)
Poids à l'inclusion (kg)		
Moyenne (DS)	80,70 (16,55)	82,19 (18,46)
Variation du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion		
Moyenne des moindres carrés combinés (ET)	-0,70 (0,20)	1,15 (0,20)
IC 95% combiné	(-1,10 ; -0,31)	(0,76 ; 1,55)
Différence de moyenne des moindres carrés (ET) *vs* insuline prémix	-1,86 (0,22)	
IC 95% combiné	(-2,28 ; -1,43)	
IC 97,5% combiné	(-2,34 ; -1,37)	
p-value	< 0,001	

DS : standard déviation, ET : erreur type, IC : intervalle de confiance

Critères de jugement secondaires :

- **Pourcentage de patients avec une HbA1c <7 % sans prise de poids à la semaine 26**

Dans le groupe IGlarLixi, 27,5 %, (n=122/443) des patients avaient une HbA1c <7 % et n'avaient pas pris de poids à la semaine 26, contre 12,4 % (n=55/444) dans le groupe insuline. L'Odds ratio était de 2,83 (IC95 % [1,98 ; 4,04] p<0,001).

- **Pourcentage de patients avec une HbA1c <7 %, sans hypoglycémie et sans prise de poids à la semaine 26**

Dans le groupe IGlarLixi, 19,7 % des patients avaient une HbA1c <7 %, sans hypoglycémie et sans prise de poids à la semaine 26, contre 7 % dans le groupe insuline prémix. L'Odds ratio calculé était de 3,40 (IC 95 % [2,19 ; 5,28] p<0,001).

- **Supériorité de IGlarLixi par rapport à l'insuline prémix sur la variation d'HbA1c**

L'odds ratio calculé était de -0,24 % (IC 97,5 % [-0,41 ; -0,08] p<0,001).

8.2.2.3.2 Etude versus analogue des récepteurs du GLP-1 (LixiLan-G)

Référence	**LixiLan-G**Erreur ! Signet non défini.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02787551
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du passage à iGlarLixi par rapport à la poursuite du traitement par analogue du GLP-1.
Type de l'étude	Etude de phase III en ouvert, multicentrique, internationale, randomisée, en groupes parallèles, comparative versus analogue du GLP-1. La randomisation était stratifiée sur : – La valeur d'HbA1c à l'inclusion (< 8,0% *vs* ≥ 8,0%), – Type d'analogue du GLP-1 (administration journalière, bi-journalière ou hebdomadaire) – La dose d'insuline basale à la visite de sélection (< 30 U, ≥ 30 U), – L'utilisation d'une gliflozine à la visite de sélection (oui, non).
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 06/07/2016 Fin de la période de randomisation : 25/05/2018 Etude conduite dans 112 centres dans 9 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	– Patients diabétiques de type 2 diagnostiqués depuis au moins 1 an avant la visite de sélection, – Valeur d'HbA1c ≥ 7 % et ≤ 9 % lors de la visite de sélection, – Patients traités par analogue du GLP-1 à la dose maximale tolérée : o Durée de traitement ≥ 4 mois de traitement à une dose stable pendant ≥ 3 mois avant la visite de sélection avec du liraglutide une fois par jour ou de l'exénatide deux fois par jour, ou ≥ 6 mois de traitement avant la visite de sélection à une dose stable d'exénatide (forme libération prolongée) une fois par semaine, d'albiglutide une fois par semaine, ou dulaglutide une fois par semaine. o En association avec metformine ± pioglitazone ± gliflozine, à une dose stable ≥ 3 mois.
Principaux critères de non-inclusion	– Patients avec un IMC ≤ 20kg/m² ou > 40 kg/m², – Antécédent d'hypoglycémie avec perte de connaissance, – Traitement antérieur par insuline dans l'année précédant la visite de sélection, – Traitement antidiabétique dans les trois mois autres que ceux décrits (incluant les sulfamides hypoglycémiants) – Amylase ou lipase > 3 x LSN – Calcitonine ≥ 20 pg/mL
Schéma de l'étude	L'étude comprenait 3 périodes : – Une période de sélection allant jusqu'à deux semaines, – Une période de traitement randomisée, en ouvert de 26 semaines, – Une période d'extension simple bras (iGlarLixi) de 26 semaines.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : **<u>Groupe iGlarLixi</u> :** – Une injection sous-cutanée par jour avant le repas Deux stylos préremplis étaient à disposition : – Stylo iGlarLixi (10-40) : 10 U d'insuline glargine et 50 µg de lixisénatide dans un ratio de 2 U : 1 µg. Les doses sont délivrées par étapes entre 10 U et 40 U, permettant l'administration de doses quotidiennes comprises entre 10 U/5 µg et 40 U/20 µg. – Stylo iGlarLixi (30-60) : 10 U d'insuline glargine et 33 µg de lixisénatide dans un ratio de 3 U : 1 µg. Les doses sont délivrées par étapes entre 30 U et 60 U, permettant l'administration de doses quotidiennes comprises entre 30 U/10 µg et 60 U/20 µg. Le traitement était initié à une dose de 10 unités (10 unités iGlar/5 mg Lixi) et était ensuite titré pour atteindre et maintenir une glycémie à jeun auto-surveillée (SMPG) entre 80 et 100 mg/dL. Le patient pouvait passer au stylo 30-60 si nécessaire.

	<u>Groupe Analogue du GLP-1</u> : – Injection sous-cutanée à la même posologie qu'avant la randomisation. **Traitements concomitants :** Les patients continuaient de prendre leur traitement antidiabétique oral sans modification. Si l'HbA1c était > 8% à 12 semaines et confirmée par une nouvelle mesure, l'investigateur pouvait intégrer un traitement de recours selon son choix : – Dans le groupe iGlarLixi : un traitement de secours n'était recommandé que si un ajustement supplémentaire de la dose n'était pas possible (si la dose quotidienne maximale était déjà atteinte). L'insuline à action rapide (insuline glulisine lorsqu'elle est disponible) était suggérée où il était recommandé de commencer par une seule administration quotidienne au moment du repas principal de la journée. L'insuline basale n'était pas autorisée comme thérapie de recours. – Dans le groupe analogue du GLP-1, le traitement de secours suggéré était une insuline basale.
Critère de jugement principal	Réduction d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion. Le critère de jugement principal était analysé sur la population ITTm.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires exploratoires : – Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7% et ≤ 6,5% – Variation de la glycémie à jeun entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation des profils de glycémie à jeun en 7 points entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation des excursions glycémiques au cours d'un test de repas standard entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation de la glycémie post prandiale 2h après un repas standard entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation du poids entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation de dose de iGlarLixi entre la valeur d'inclusion et la semaine 26
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon était calculée sur le critère de jugement principal en considérant les hypothèses suivantes : – Écart-type de 1,1 % pour les variations du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26, – Une différence moyenne de 0,4% en termes de réduction d'HbA1c entre iGlarLixi et l'analogue du GLP-1, – Taux d'abandon de 20, – Test bilatéral à 5%, – Puissance d'au moins 90%. Un échantillon total de 500 patients randomisés (250 patients dans chaque groupe) était nécessaire.
Méthode d'analyse des résultats	**Analyse du critère de jugement principal** L'analyse du critère de jugement principal été réalisée sur la population ITTm à l'aide d'un modèle à mesures répétées à effets mixtes (MMRM) en utilisant le système des données manquantes au hasard. **Analyse des critères de jugement secondaires** Les critères secondaires continus (excepté les excursions glycémiques et de la GPP-2h) ont été analysés selon le modèle MMRM de l'analyse principale avec la valeur par visite correspondante comme covariable. Les excursions glycémiques et de la GPP-2h ont été analysées selon un modèle ANCOVA où les données manquantes à la semaine 26 étaient imputées en utilisant la dernière observation (LOCF). Les critères secondaires catégoriels ont été analysés avec la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel en tenant compte des strates de randomisation.

	Une procédure descendante a été utilisée pour contrôler l'erreur de type I. Les critères ont été analysés selon la séquence suivante : – Réduction d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), – Pourcentage de patients avec une HbA1c < 7%, – Variation de la glycémie à jeun entre la valeur d'inclusion et la semaine 26, – Variation des profils de glycémie à jeun en 7 points entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation de la glycémie post prandiale 2h après un repas standard entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 – Variation des excursions glycémiques au cours d'un test de repas standard entre la valeur d'inclusion et la semaine 26 Chaque critère était évalué si le test statistique du critère précédent avait une valeur de p<0,05. **Population d'analyse** – Population ITTm : ensemble des patients randomisés ayant une évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation post-inclusion de tout critère d'efficacité principal ou secondaire – Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les patients ont été analysés suivant le traitement effectivement reçu et non selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés.

Résultats

Effectifs

Un total de 514 patients a été randomisé (257 patients dans chaque groupe de traitement).
La population ITTm comprend les 252 patients du groupe iGlarLixi et 253 patients du groupe analogue du GLP-1.
Au total, 91 % des patients du groupe iGlarLixi et 97 % des patients du groupe analogue du GLP-1 ont terminé la période de traitement de 26 semaines.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 60,0 ans. Les patients avaient un IMC moyen d'environ 33 kg/m2 et 73% des patients avaient un IMC ≥ 30 kg/m2. La durée moyenne du diabète avant le début de l'étude était de 11,2 ans dans le groupe iGlarLixi et de 11,0 ans le groupe analogue du GLP-1. Le taux moyen d'HbA1c était de 7,9% et 58% avaient un taux moyen d'HbA1c < 8%.
Les patients bénéficiaient d'un analogue du GLP-1 depuis 1,9 ans dans chacun des groupes. Un total de 59,7 % des patients recevaient un analogue du GLP-1 administré une ou deux fois par jour, tandis que 40,3 % prenaient un analogue du GLP-1 une fois par semaine.
Les analogues du GLP-1 les plus fréquemment administrés étaient le liraglutide (54,5 %) et le dulaglutide (20,4 %).
Selon le protocole, tous les patients recevaient de la metformine au moment de la visite de sélection, 10,1 % étaient sous gliflozine et 6,6 % sous pioglitazone.
Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Caractéristiques démographiques des patients et caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population randomisée)

	iGlarLixi (N=257)	Analogue du GLP-1 (N=257)
Age (années)	59,2 ± 9,6	60,0 ± 10,3
Femme	131 (51,0)	113 (44,0)
HbA1c à la visite 1 (semaine 2) (%)	7,9 ± 0,6	7,9 ± 0,5
HbA1c à la visite de sélection, n (%) (strate de randomisation)		
< 8%	149 (58,0)	147 (57,2)

	iGlarLixi (N=257)	Analogue du GLP-1 (N=257)
≥ 8%	108 (42,0)	110 (42,8)
IMC (kg/m²)	32,8 ± 4,4	33,0 ± 4,4
Durée du diabète (années)	11,2 ± 7,4	11,0 ± 6,1
Durée du traitement par analogue du GLP-1 (années)	1,9 ± 1,8	1,9 ± 1,9
Type d'analogue du GLP-1 à la visite de sélection		
Formulation journalière/bi journalière	153 (59,5)	154 (59,9)
Formulation hebdomadaire	104 (40,5)	103 (40,1)
Liraglutide à l'inclusion	135 (52,5)	145 (56,4)
Exénatide à l'inclusion	18 (7,0)	9 (3,5)
Dulaglutide à l'inclusion	54 (21,0)	51 (19,8)
Exenatide à libération prolongée à l'inclusion	45 (17,5)	48 (18,7)
Albiglutide à l'inclusion	5 (1,9)	4 (1,6)
Utilisation de pioglitazone à la visite de sélection	12 (4,7)	22 (8,6)
Utilisation d'une gliflozine à la visite de sélection	26 (10,1)	26 (10,1)
Durée du traitement par metformine (années)	7,2 ± 5,3	8,1 ± 5,2
Dose journalière de metformine à l'inclusion (mg)	1 966,9 ± 434,6	2 030,7 ± 497,2

Les données sont exprimées en moyenne ± DS ou (%).

Critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines

Le taux d'HbA1c est passé de 7,8 (0,6) % à 6,7 (0,8) % dans le groupe iGlarLixi, soit une diminution de -1,0 (0,05) %, versus 7,8 (0,6) % à 7,4 (0,8) % dans le groupe analogue du GLP-1, soit une diminution de -0,4 (0,05) %. La différence de moyenne des moindres carrés est de -0,6 (0,07) (IC 95 % [-0,8 ; -0,5] p<0,0001).

Tableau 17 : Résultats sur les critères d'efficacité (population ITTm)

	iGlarLixi (N=252)	Analogue du GLP-1 (N=253)
HbA1c		
Valeur à l'inclusion (%)	7,8 ± 0,6	7,8 ± 0,6
Valeur à la semaine 26 (%)	6,7 ± 0,8	7,4 ± 0,8
Moyenne des moindres carrés ± ET	-1,0 ± 0,05	-0,4 ± 0,05
Différence de moyenne des moindres carrés ± ET	-0,6 ± 0,07	
IC 95%	-0,8 ; -0,5	
p-value	< 0,0001	

Critères de jugement secondaires exploratoires

- **Pourcentage de patients avec une HbA1c <7 %**

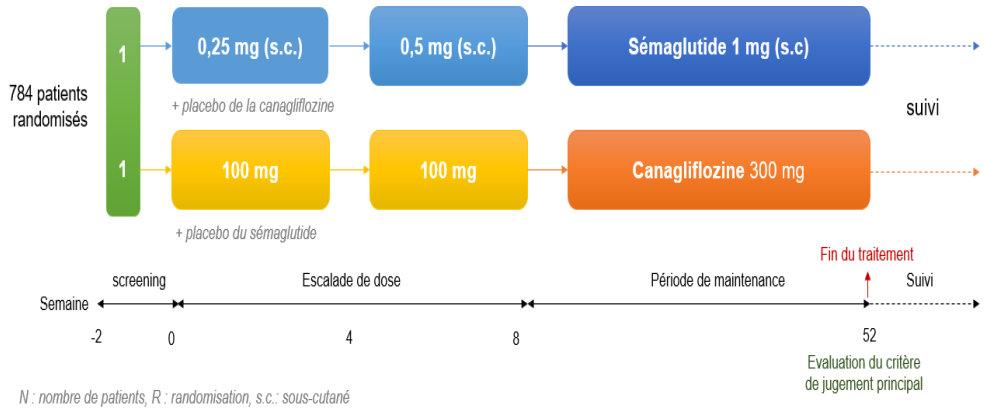
Après 26 semaines de traitement, 62 % des patients du groupe iGlarLixi ont obtenu une HbA1c <7%, contre 26 % dans le groupe analogue du GLP-1. La différence intergroupe a été de 36,1 % (IC 95 % [28,1 ; 44,0] p<0,0001)

- **Pourcentage de patients avec une HbA1c <6,5 %**

Après 26 semaines de traitement, 41 % des patients du groupe iGlarLixi ont obtenu une HbA1c <6,5 %, contre 10 % dans le groupe analogue du GLP-1. La différence intergroupe a été de 30,6 % (IC 95 % [23,6 ; 37,6] p<0,0001).

8.2.2.4 *OZEMPIC (sémaglutide)*

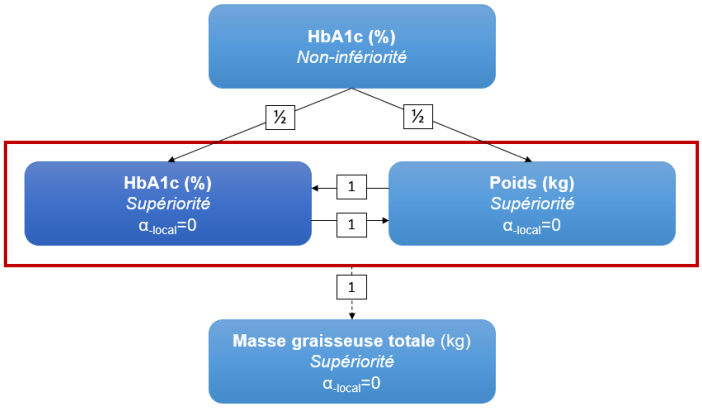
8.2.2.4.1 Etude en bithérapie avec la metformine versus canagliflozine - SUSTAIN 8

Référence	Etude SUSTAIN 8[147]
Clinicaltrials .gov	N° d'enregistrement : NCT03136484
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose hebdomadaire de sémaglutide 1,0 mg s.c. par rapport à une gliflozine, la canagliflozine orale 300 mg, en combinaison avec la metformine, sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 au terme de 52 semaines de traitement
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, multicentrique, confirmatoire, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, stratifiée, comparative versus la canagliflozine
Date et durée de l'étude	Date de début : 15 mars 2017 Essai complété : 16 novembre 2018 Date d'extraction des données pour l'analyse principale : 10 mai 2019 (base de données de sécurité ARGUS : 19 décembre 2018) Etude conduite dans 115 centres dans 11 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- Age ≥ 18 ans - Sujets diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule - ≥ 1500mg (ou dose maximale tolérée) - Taux d'HbA1c entre 7 et 10,5%
Principaux critères de non-inclusion	- Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours - Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrine multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique - Insuffisance rénale modérée (DFGe < 60mL/min/1,73m²) - Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Schéma de l'étude	Un total de 788 patients avec DT2 non contrôlés par la metformine, après 2 semaines de screening, ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir : - une dose hebdomadaire de sémaglutide 1 mg s.c. + une dose quotidienne du placebo-canagliflozine, - une dose quotidienne de canagliflozine 300 mg (per os) + une dose hebdomadaire du placebo-sémaglutide. La metformine était administrée en traitement de fond. L'essai était constitué de 52 semaines sous traitement puis 5 semaines supplémentaires de suivi (contact par téléphone pour le suivi). 
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : **Groupe sémaglutide :** - une dose hebdomadaire de sémaglutide s.c. 1 mg + une dose quotidienne du placebo-canagliflozine **Groupe canagliflozine :**

[147] Lingvay and al 2019. Efficacy and safety of once-weekly sémaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial

	- une dose quotidienne de canagliflozine 300 mg (per os) + une dose hebdomadaire du placebo-sémaglutide. Traitements concomitants : metformine La randomisation était stratifiée en fonction de la participation à la sous-étude sur la composition corporelle (oui ou non) afin d'assurer une répartition équilibrée des traitements au sein de la sous-étude.
Critère de jugement principal	Variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	**Critères de jugement secondaires** - Variation du poids corporel à 52 semaines par rapport à l'inclusion **Critères secondaires exploratoires** - Variation à 52 semaines du métabolisme du glucose (GAJ, glycémie capillaire), lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (IMC, tour de taille) - Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA1c (<7,0% et ≤6,5%), critère composite (HbA1c <7,0% sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie), des objectifs chiffrés de perte de poids (≥3%, ≥5% et ≥10%) et objectifs glycémiques et de perte de poids combinés.

Méthode d'analyse des résultats	**Populations d'analyse :**
	- **Full Analysis Set (FAS)** : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.
	- **DXA Analysis Set** : comprend tous les patients randomisés inclus dans la sous-étude.
	- **Safety Analysis Set (SAS)** : comprend tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Le SAS a été utilisé dans l'évaluation des critères de tolérance.
	- **Per Protocol Analysis Set (PP)** : comprend tous les patients de la population FAS qui ont rempli l'ensemble des critères suivants :
	  o doivent répondre à tous les critères d'inclusion et exclusion,
	  o doivent avoir une valeur d'HbA1c valide à l'inclusion,
	  o être dans l'essai jusqu'à la 8ème visite et avoir au moins 1 valeur l'HbA1c à la visite 8 et au-delà.
	  Le PP a été utilisé pour les analyses « as-treated » pour la population SAS.
	
	Périodes d'observation :
	Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.
	
	Taille de l'échantillon et puissance des tests :
	La taille de l'échantillon a été calculée de manière à garantir
	- une puissance marginale d'au moins 90% pour démontrer la supériorité en termes d'HbA1c du sémaglutide 1mg s.c. versus la canagliflozine 300 mg au cours des périodes : *Sous traitement sans médicament de secours* et *dans l'étude*
	- une puissance d'au moins 90% pour démontrer la supériorité de l'HbA1c parmi les 4 hypothèses (confirmatoires) prédéfinies
	En supposant une différence entre les traitements de -0,32% points pour la *Primary Estimand*, un effet au cours de la période *dans l'étude* de -0,256% points et un écart-type de 1,1. Pour cela, l'essai doit randomiser 392 patients dans chaque groupe de traitement.
	
	Pour démontrer une supériorité sur la perte de poids entre les deux traitements, une différence de -2,4 kg entre chaque groupe avec un écart-type de 4,0 a été supposée, soit une puissance marginale >99%.



Analyse statistique :

- **Critère de jugement primaire (variation de l'HbA1c, %)** : L'estimation primaire a été réalisée à l'aide de mesures post-inclusion jusqu'à la semaine 52 au cours de la période *sous traitement sans médicament de secours*. L'imputation des données manquantes a été traitée par imputation multiple en supposant que les données manquantes étaient manquantes au hasard. Les données manquantes ont été imputées à l'aide des données observées dans le même groupe défini par le traitement randomisé (sémaglutide/canagliflozine).
- **Critères de jugement secondaires confirmatoires (perte de poids et perte de masse graisseuse)** : modèle identique à celui du critère de jugement primaire.

Hypothèses :
Pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires confirmatoires, les hypothèses unilatérales de confirmation suivantes ont été testées pour le sémaglutide 1mg s.c. par rapport à la canagliflozine 300 mg (μ représente une différence moyenne d'effet de traitement) :

- Non-infériorité : marge de non-infériorité utilisée 0,3%- point
  - H_0 : μ ≥0.3%-point versus Ha: μ <0.3%-point
- Supériorité : μ ≥0.0%-point versus Ha: μ <0.0%-point

Analyses de sensibilité :
Trois analyses de sensibilité ont été menées sur le critère de jugement primaire :

- *Tipping-point analysis* : conduite pour confirmer l'hypothèse de supériorité
- *Retrieved drop-out analysis* : conduite pour confirmer l'hypothèse de supériorité
- *PP analysis* : conduite pour confirmer l'hypothèse de non-infériorité

Résultats :

Effectifs

Au total, 788 patients ont été randomisés dans l'étude ; 93,8% des patients ont terminé la période d'étude de 52 semaines (93,1% dans le groupe sémaglutide et 94,4% dans le groupe canagliflozine) et 85,4% des patients ont reçu le traitement complet (83,8% dans le groupe sémaglutide et 87,1% dans le groupe canagliflozine).
Un total de 113 patients a interrompu l'étude, dont 58 patients pour événements indésirables (EI gastro-intestinaux majoritairement), 37 patients pour une raison « autre » dont retrait du consentement et 10 perdus de vue pendant ou après la fin du traitement.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en moyenne de 56,6 ans (ET : 10,9) avec 53,8% d'hommes. L'ancienneté moyenne du diabète était de 7,4 ans (ET : 5,6) avec une HbA1c moyenne à l'inclusion de 8,3% (ET : 1,0) et médian de 8,1% (min ; max : 6,3 ; 12,6). L'IMC moyen des patients était de 32,3 kg/m^2 (ET : 22,6) et le DGF médian de 98,5 mL/min.1,73m^2.

Tableau 18 : Populations d'analyse de l'étude SUSTAIN 8

	Groupe sémaglutide	Groupe canagliflozine	Total
Nombre de patients randomisés	**394**	**394**	**788**
Population FAS n (%)	**394 (100)**	**394 (100)**	**788 (100)**
Population d'analyse de la tolérance	**392 (99,5)**	**394 (100)**	**786 (99,7)**
Population per protocole	**334 (84,8)**	**348 (88,3)**	**684 (86,5)**

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

A 52 semaines, le taux d'HbA1c a diminué de -1,5% dans le groupe sémaglutide et de -1,0% dans le groupe canagliflozine.
La différence estimée du traitement sémaglutide s.c. 1,0 mg versus canagliflozine 300 mg était de -0,49 [IC 95% : -0,65 ; -0,33] p<0,0001.
Les trois analyses de sensibilité (*tipping-point analysis, retrieved drop-out analysis* et *PP analysis*) confirmaient les résultats obtenus avec l'analyse principale, du sémaglutide s.c. 1,0 mg par rapport à la canagliflozine orale 300 mg.

Critère de jugement secondaire

- **Variation de poids à 52 semaines**

A 52 semaines, la perte de poids moyenne était de -5,3 kg dans le groupe sémaglutide versus -4,2 kg dans le groupe canagliflozine.
La différence estimée du traitement sémaglutide s.c. 1,0 mg vs. canagliflozine 300 mg était de -1,06 [IC 95% : -1,76 ; -0,36]

8.2.2.4.2 Analyse post-hoc des études groupées SUSTAIN 6 et PIONEER 6

Compte tenu du caractère post hoc, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats toutefois décrits à titre informatif.

Référence	**Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk.** Husain and al. 2019[125]
Clinicaltrials.gov	N.A.
Objectif principal de l'étude	Etudier les effets de la molécule sémaglutide par voie injectable et par voie orale par rapport au placebo sur le bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2, en association à un traitement concomitant.
Type de l'étude	Analyse en *post-hoc* : les études SUSTAIN 6 et PIONEER 6 (études de morbi-mortalité de la molécule sémaglutide oral) ont été groupées.
Date et durée de l'étude	N.A.
Principales caractéristiques du design des études incluses	**SUSTAIN 6 et PIONEER 6** : études de phase III, de non-infériorité, multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatives *versus* placebo. La randomisation était stratifiée sur la preuve clinique d'une maladie cardiovasculaire établie et/ou la présence d'une insuffisance rénale, ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaire uniquement.
Traitements étudiés	- Sémaglutide injectable et oral (combinés) - Placebo
Variables évaluées	**Le délai de survenue du premier évènement du critère composite 3P-MACE** défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des trois évènements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal.
Taille de l'échantillon	Un total de 6 480 patients a été inclus dans l'étude dont : - 3 239 patients dans le groupe sémaglutide (oral et injectable) - 3 241 patients dans le groupe placebo.

Méthode d'analyse des résultats	Des Hazard Ratio (HR) ont été calculés à partir d'un modèle de Cox stratifié, la période d'observation « in trial » a été utilisée pour les analyses. Des analyses en sous-groupes ont été effectuées.

Résultats

Effectifs

Au total, 6 480 patients ont été inclus dont 3 239 patients traités par sémaglutide (injectable et oral) et 3 241 traités par placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 65,4 ans (écart-type : 7,3 ans) dont 35,5% de femmes et avec une ancienneté du DT2 d'environ 14,4 ans.

	Sémaglutide N= 3 239	Placebo N= 3 241	Total N= 6480
Caractéristiques à l'inclusion, moyenne (écart-type), exception pour n (%)			
Age, années	65,3 (7,2)	65,5 (7,4)	65,4 (7,3)
Femmes, n(%)	1142 (35,3)	1160 (35,8)	2302 (35,5)
Durée du diabète, années	14,4 (8,4)	14,3 (8,3)	14,4 (8,3)
IMC, kg/m^2	32,5 (6,4)	32,5 (6,3)	32,5 (6,4)
HbA_{1c}, %	8,4 (1,5)	8,4 (1,6)	8,4 (1,6)
Cholestérol total, mmol/L (moyenne géométrique [CoV]	4,1 (26,9)	4,1 (26,5)	4,1 (26,7)
Fumeur actuel, n(%)	388 (12,0)	367 (11,3)	755 (11,7)
Maladie cardiovasculaire, n (%)			
Antécédent(s) d'infarctus du myocarde	1090 (33,7)	1131 (34,9)	2221 (34,3)
Antécédent(s) : Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire antérieur	499 (15,4)	522 (16,1)	1021 (15,8)
Revascularisation artérielle antérieure	1427 (44,1)	1489 (45,9)	2916 (45,0)
≥50% sténose à l'angiographie	991 (30,6)	1050 (32,4)	2041 (31,5)
Antécédents de maladie coronarienne symptomatique	606 (18,7)	611 (18,9)	1217 (18,8)
Ischémie cardiaque asymptomatique	172 (5,3)	163 (5,0)	335 (5,2)
Insuffisance cardiaque (NYHA Class II–III)	473 (14,6)	488 (15,1)	961 (14,8)
Insuffisance rénale chronique (DGF <60 mL/min/1,73 m^2)	849 (26,2)	844 (26,0)	1693 (26,1)
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)			
Microalbuminurie ou protéinurie	309 (9,5)	314 (9,7)	623 (9,6)
Hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche	204 (6,3)	185 (5,7)	389 (6,0)
Dysfonctionnement systolique ou diastolique du ventricule gauche Hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche	134 (4,1)	127 (3,9)	261 (4,0)
Indice cheville/brachial <0,9	59 (1,8)	56 (1,7)	115 (1,8)
NYHA, New York Heart Association;			

Analyse principale : résultats sur le critère 3P-MACE

Ces résultats suggèrent que le sémaglutide (injectable et oral) était associé à une réduction de 24% (HR = 0,76 [IC 95% : 0,62 ; 0,92]) du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires basé sur le critère 3P-MACE par rapport au placebo. Ce bénéfice cardiovasculaire était principalement observé sur la réduction d'AVC non fatal (HR = 0,65 [IC 95% : 0,43 ; 0,97]).
Les taux d'incidence de survenue d'un évènement cardiovasculaire (critère 3P-MACE) étaient de 3,1 et 4,2 événements pour 100 patients-années chez les patients traités par sémaglutide et par placebo respectivement.

8.2.3 Données sur l'ensemble de ces molécules

8.2.3.1 *Méta-analyse en réseau de Zheng et al, 2018*

Cette métanalyse[136] de comparaison indirecte a inclus des études randomisées ayant comparé une gliptine, un analogue du GLP-1 ou une gliflozine versus placebo ou traitement actif sur une durée d'au moins 12 semaines. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes. La méta-analyse a inclus 236 études cliniques randomisées portant sur 176 310 patients (dont 9 études sur des critères cardiovasculaires EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS totalisant 87 162 patients).
Les résultats suggèrent que :

- les gliflozines réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,80 IC95% [0,71 – 0,89]. Les gliflozines réduisent la mortalité cardiovasculaire HR = 0,79 IC95% [0,69 – 0,91], le risque d'AVC HR = 0,62 IC95% [0,54 – 0,72] et d'infarctus du myocarde HR = 0,86 IC95% [0,77 – 0,97],
- les analogues du GLP-1 réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,88 IC95% [0,81 – 0,94] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR=0,85 IC95% [0,77 - 0,94].
- les gliptines n'ont pas montré de supériorité sur la réduction de la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle (très majoritairement du placebo) (HR = 1,02 IC95% [0,94 to 1,11]).

Au regard du schéma de cette métaanalyse, de l'hétérogénéité tant sur les populations incluses que sur les critères de jugement, sur les traitements comparés, et du fait de ne pas avoir inclus l'exhaustivité des études disponibles sur des critères cardiovasculaires (notamment les études REWIND avec le dulaglutide, PIONEER 6 avec le sémaglutide, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine), aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats, néanmoins présentés à titre descriptif.

8.2.3.2 *Méta-analyse en réseau d'Alfayez et al. 2020 de comparaison indirecte sur des critères d'événements cardiovasculaires* *Erreur ! Signet non défini.*

Référence	**Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis**[75]
Clinicaltrials.gov	Sans objet
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de différents analogues du GLP-1 sur des critères d'événements cardiovasculaires majeurs (3P-MACE), de mortalité et d'autres événements cardiovasculaires.
Type de l'étude	Méta-analyse en réseau utilisant une approche bayésienne.
Principales caractéristiques du design des études incluses	Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur PubMed afin d'identifier les publications pertinentes pour la création de réseaux de comparaisons indirectes. Pour être incluses dans la méta-analyse, les études devaient répondre aux critères suivants : - date antérieure à novembre 2019, - étude contrôlée en double-aveugle *versus* placebo évaluant les analogues du GLP-1 sur des critères cardiovasculaires.
Traitements étudiés	Les analogues du GLP-1 inclus dans la méta-analyse en réseaux étaient les suivants : albiglutide, dulaglutide, exénatide, liraglutide, lixisénatide, sémaglutide sc, sémaglutide oral.
Critère de jugement principal	Evénements cardiovasculaires majeurs (3P-MACE) constitué du critère composite regroupant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals.
Critères de jugement secondaires	Les études ayant pour critère la mortalité totale, les AVC fatals et non fatals, les infarctus du myocarde fatals et non fatals et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont également été incluses.
Taille de l'échantillon	56 004 patients.

Méthode d'analyse des résultats	Cette méta-analyse en réseau avec approche bayésienne a été réalisée en utilisant un modèle de distribution binomial avec régression logistique non informative à priori pour l'analyse des variables dichotomiques. Des modèles à effets fixes et aléatoires ont été réalisés pour chaque critère, et le modèle le mieux adapté a été choisi sur la base de l'information de la déviance et de la déviance résiduelle postérieure moyenne. Pour évaluer la cohérence, des modèles d'incohérence ont été réalisés en utilisant l'incohérence résiduelle dans les graphiques.

Résultats

Effectifs

Au total, 7 études contrôlées randomisées en double-aveugle évaluant les analogues du GLP-1 *versus* placebo sur des critères cardiovasculaires ont été incluses dans la méta-analyse en réseau de comparaison indirecte. Chaque étude portait sur une molécule différente :

- exénatide (étude EXCSEL) administré une fois par semaine,
- dulaglutide (étude REWIND) administré une fois par semaine,
- liraglutide (étude LEADER) administré une fois par jour,
- sémaglutide (étude SUSTAIN-6) administré une fois par semaine,
- sémaglutide oral (étude PIONEER) administré une fois par jour par voie orale,
- lixisénatide (étude ELIXA) administré une fois par jour,
- albiglutide (étude HARMONY Outcomes) administré une fois par semaine.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Ces 7 études ont inclus un total de 56 004 patients avec un diabète de type 2 et une maladie ou un risque de maladie cardiovasculaire. L'âge moyen des patients était de 59,9 ans à 66,2 ans, en fonction des études. La médiane de suivi était au minimum de 1,3 à 5,4 ans maximum en fonction des études.

Critère de jugement principal composite : événements cardiovasculaires majeurs (3P-MACE)

Cette méta-analyse en réseau suggère une différence en termes de réduction du critère composite 3P-MACE :

- avec le sémaglutide injectable versus le lixisénatide (OR = 0,71 IC95% [0,52–0,96],
- avec le sémaglutide injectable, le liraglutide et le dulaglutide versus placebo.

Critères de jugement secondaires exploratoires

En termes de mortalité cardiovasculaire, une différence est suggérée en faveur du sémaglutide oral versus l'exénatide (OR=0,47, IC95% [0,21 ; 0,99]), versus le dulaglutide (OR 0,46 IC95% [0,20–0,97]), l'albiglutide (OR 0,45, IC95% [0,19–0,97]), et le lixisénatide (OR 0,43 IC95% [0,19–0,92]).
En termes de mortalité totale, une différence est suggérée en faveur du sémaglutide oral versus les autres analogues du GLP-1, excepté le liraglutide.
Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes d'infarctus du myocarde entre les analogues du GLP-1, excepté avec l'albiglutide versus exénatide et lixisénatide.
En termes d'AVC fatal et non fatal, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes d'infarctus du myocarde entre les analogues du GLP-1, excepté avec le sémaglutide injectable versus le lixisénatide (OR 0,54, IC95% [0,37–0,97]).
En termes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les analogues du GLP-1.

8.2.3.3 *Méta-analyse en réseau de Tsapas et al. 2020*

Référence	Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Network Meta-analysis[76]
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de différents médicaments du diabète de type 2 sur des critères de contrôle glycémique, d'événements cardiovasculaires et de mortalité.
Type de l'étude	Méta-analyse en réseau avec approche fréquentiste.
Date et durée de l'étude	Date d'extraction des données : entre le 18 décembre 2019 et le 10 avril 2020
Revue systématique de la littérature	Une revue systématique de la littérature a été réalisée à partir des bases de données de MEDLINE, EMBASE, et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, de leur création jusqu'au 18 décembre 2019. Une recherche des résumés de conférences d'intérêt et sur ClinicalTrials.gov a également été effectuée le 10 avril 2020. Pour être incluses, les études devaient être des études contrôlées randomisées d'une durée d'au moins 24 semaines évaluant des hypoglycémiants d'intérêt sur au moins un critère d'intérêt chez des patients diabétiques de type 2.
Traitements étudiés	Les traitements d'intérêts étaient les hypoglycémiants suivants : - metformine, - sulfamides hypoglycémiants, - pioglitazone[148], - gliptines, - analogues du GLP-1, - gliflozines, - insulines basales, - insulines en schéma basal–bolus, - insulines pré-mélangées, - inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, - meglitinides, - placebo.
Critères de jugement principaux	Les critères de jugement principaux étaient la variation du taux d'HbA1c et la mortalité totale.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires étaient les hypoglycémies sévères, la mortalité cardiovasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les rétinopathies diabétiques et les amputations.
Méthode d'analyse des résultats	Il s'agit d'une méta-analyse en réseaux à effets aléatoires avec approche fréquentiste. Les changements du taux d'HbA1c étaient exprimés avec une différence moyenne (DM) et les résultats dichotomiques sont exprimés avec un *odds ratio* (OR) et un intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$). Lorsque les réseaux étaient peu denses, un modèle à effet fixe a été utilisé. Les médicaments ont été évalués en tant que classes, sauf les analogues du GLP-1 et les gliflozines qui ont fait l'objet d'analyses par molécule. Les analyses ont été réalisées soit en monothérapie chez les patients naïfs de traitement, soit en complément d'un traitement à base de metformine. La mortalité et les critères cardiovasculaire ont été analysés en fonction du risque cardiovasculaire des patients (faible ou fort risque). Les analyses du taux d'HbA1c ont été réalisées indépendamment du risque cardiovasculaire.

Résultats

- **Effectifs**

Au total, 453 études ayant inclus 320 474 patients, et évalué 21 traitements antidiabétiques ont été inclus dans la méta-analyse en réseau. Pour 134 études (41 862 patients), les traitements antidiabétiques étaient administrés en monothérapie, dont 101 études réalisées chez des patients naïfs de traitement. Pour 296 études (264 087 patients), les traitements s'ajoutaient à la metformine seule ou en association. La durée médiane des études était de 26 semaines (interquartile range, 24 à 52 semaines).
Trois cents études ont été réalisées en double aveugle, 127 en ouvert et 5 en simple aveugle.

Co-critères de jugement principaux : variation du taux d'HbA1c et mortalité totale

- **Variation du taux d'HbA1c**

Chez les patients naïfs de traitement, la réduction de l'HbA1c par rapport au placebo semblait aller de -1,48 % (95% CI, -2,15 % to -0,81 %) pour le sémaglutide par voie sous-cutanée à -0,60 % (IC95% [-0,75 % à -0,46 %] pour les gliptines.

Chez les patients traités par metformine seule ou associée, la diminution du taux d'HbA1c la plus élevée était avec le sémaglutide en injection sous-cutanée *versus* placebo : -1,33, IC95% [-1,50 ; -1,16]).

- **Mortalité totale**

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé traités par la metformine seule ou associée, la mortalité toutes causes (21 études, 145 694 patients) semblait réduite par rapport au placebo avec le sémaglutide par voie orale (OR 0,50 [CI 0,31 - 0,83]), le liraglutide (OR 0,84 [CI 0,73 - 0,97]), l'exénatide libération prolongée (OR 0,86 [CI 0,76 – 0,98]), l'empagliflozine (OR 0,67 [CI 0,55 - 0,81]) et la dapagliflozine (OR 0,89 [CI 0,80 – 0,99]).

Critères de jugement secondaires exploratoires

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé traités par la metformine seule ou associée, comparé au placebo (20 études, 143 555 patients), les analogues du GLP-1 semblaient réduire l'incidence des AVC (OR 0,84 [CI 0,75 – 0,93]), avec pour le sémaglutide SC (OR 0,61 [CI 0,37 – 0,99]) et pour le dulaglutide (OR 0,76 [CI 0,62 – 0,94]).

Les gliflozines sembleraient réduire l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo (19 études, 142 149 patients) (OR 0,72 [CI 0,65 – 0,80]), canagliflozine (OR=0,72 IC95% [0,60 ; 0,87]), la dapagliflozine (OR=0,75, IC95% [0,64 ; 0,86]) et l'empagliflozine (OR=0,65, IC95% [0,50 ; 0,85]).

La survenue de rétinopathie diabétique (12 études, 95 664 patients) semblait comparable au placebo pour tous les traitements, excepté pour le sémaglutide SC (OR 1,75 IC95% 1,10 – 2,78]). Le risque d'amputation (11 études, 93 922 patients) semblait augmenté avec la canagliflozine versus placebo (OR 1,61 IC95% [1,27 – 2,05]) et réduit avec le liraglutide versus placebo (OR 0,65 IC95% [0,45 – 0,96]).

Chez les patients naïfs de traitement antidiabétique, tous les médicaments semblaient avoir un effet neutre sur la mortalité toutes causes (97 études, 31 489 patients), la mortalité cardiovasculaire (91 études, 24 212 patients), l'AVC (16 études, 10 744 patients), l'infarctus du myocarde (27 études, 15 286 patients), ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (8 études, 2560 patients).

Cette méta-analyse en réseau comporte comme limite une définition non homogène du risque cardiovasculaire entre les études, de plus un tiers des études incluses étaient des études réalisées en ouvert.

8.2.3.4 *Méta-analyse de Palmer et al 2021 évaluant le bénéfice cardiovasculaire des antidiabétiques dont les analogues du GLP-1*

Référence	Sodium-glucose cotransporter protein-2 (iSGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[98].
Clinicaltrials.gov	N.A.
Objectif principal de l'étude	En l'absence d'étude randomisée comparant directement les deux classes, l'objectif principal de cette méta-analyse en réseau était d'évaluer le bénéfice cardiovasculaire des gliflozines et des analogues du GLP-1 chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un risque cardiovasculaire et rénal.

Type d'étude	Méta-analyse en réseau
Date et durée de l'étude	Cette analyse a pris en compte les études publiées entre mars 2016 et le 11 aout 2020.
Principales caractéristiques du design des études incluses	Essais contrôlés randomisés comparant des gliflozines ou des analogues du GLP-1 avec un placebo, des soins standards ou un autre traitement hypoglycémiant chez des adultes atteints de diabète de type 2, avec un suivi de 24 semaines ou plus.
Traitements étudiés	Gliflozines et analogues du GLP-1
Variables évaluées	La revue a examiné tous les résultats importants pour le patient, tels que définis par le panel d'experts : mortalité toutes causes confondues, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, insuffisance rénale, admission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque, hypoglycémie sévère, cécité ou maladie oculaire nécessitant une intervention, qualité de vie liée à la santé, poids corporel, taux d'Hba1c, effets indésirables.
Taille de l'échantillon	Au total, 764 études ont été sélectionnées, incluant 421 346 patients traités par hypoglycémiants (11 traitements différents), placebo ou soins standards.
Méthode d'analyse des résultats	La recherche documentaire a été menée dans Medline, Embase et le Cochrane de mars 2016 au 11 août 2020 sans restriction linguistique. Les essais contrôlés randomisés en groupes parallèles étaient sélectionnés s'ils comparaient les gliflozines ou les analogues du GLP-1 entre eux ou avec d'autres traitements hypoglycémiants, placebo ou soins standards chez les adultes atteints de diabète de type 2. Les études devaient rapporter des résultats sur 24 semaines ou plus. Le traitement était administré en monothérapie ou en association à un traitement de fond. Au moins un critère présenté dans la rubrique « Variables évaluées » devait être évalué dans les études sélectionnées. Sur un total de 23 185 études, 764 ont été retenues. Méthode statistique : Pour chaque comparaison directe de deux traitements, une méta-analyse par paire a été réalisée en utilisant une estimation restreinte du maximum de vraisemblance. Les OR avec IC 95% et les différences moyennes, ont été rapportés respectivement pour les résultats dichotomiques et les résultats continus (poids corporel et hémoglobine glyquée A1c). La méthode statistique utilisée dans cette méta-analyse en réseaux permets d'estimer l'hétérogénéité des études sélectionnées. Le groupe d'experts a recommandé cinq catégories de risque de base pour estimer les effets absolus du traitement sur les résultats cardiovasculaires et rénaux dans différentes catégories de patients, reflétant des scénarios cliniques typiques dans la pratique. Les catégories de patients ont été définies comme suit : - risque très faible (aucun ou peu (<3) de facteurs de risque facteurs de risque cardiovasculaire), - risque faible (trois facteurs de risque cardiovasculaire ou plus), - risque modéré (maladie cardiovasculaire) - risque élevé (maladie rénale chronique (taux de filtration glomérulaire de filtration glomérulaire estimé à 45-75 ml/min par 1,73 m^2 avec albuminurie >300 mg/g (30 mg/mmol) ou taux de filtration glomérulaire taux de filtration glomérulaire estimé à 15-45 mL/min par 1,73 m^2)), - risque très élevé (maladie cardiovasculaire et maladie rénale chronique)). Le risque absolu de base pour 1000 patients traités pendant cinq ans, a été estimé à partir de données à plus court terme si nécessaire et en supposant un risque annuel constant du critère sélectionné pour chaque année jusqu'à cinq ans.

	Niveau de certitude : L'approche GRADE permet d'évaluer le degré de certitude des preuves, en utilisant une approche non contextualisée. L'évaluation de la certitude de la preuve prenait en compte le risque de biais d'incohérence, lié au caractère indirect de la preuve, d'imprécision et de publication.

Résultats

Effectifs

Au total, 764 études ont été sélectionnées, incluant 421 346 patients traités par hypoglycémiants (11 traitements différents), placebo ou soins standards.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 57,1 ans. Au début de l'essai, le taux médian d'HbA1c était de 8,1% et l'IMC de 30,1.
Les critères d'inclusions comprenaient une coronaropathie ou une maladie macrovasculaire dans 35 essais, une fibrillation auriculaire dans 1 essai, une insuffisance cardiaque dans 9 essais, une maladie rénale chronique et/ou une albuminurie dans 37 essais, et un risque élevé de maladie cardiovasculaire ou rénale dans 10 essais.
Le traitement par gliflozine ou analogue du GLP-1 était généralement associé à un traitement hypoglycémiant.

Principaux résultats

Les résultats suggèrent que les 2 classes de médicaments réduisent la mortalité toutes causes par rapport au placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 classes concernant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal.

Les résultats semblaient être en faveur :

- des gliflozines pour la mortalité toute cause, la réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la perte de poids.
- des analogues du GLP-1 pour les AVC non fatals et la variation du taux d'HbA1c.

Les résultats sont présentés dans le tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19 : Principaux résultats de la méta-analyse

	Effet gliflozine versus Placebo (OR)	Effet analogue GLP-1 versus Placebo (OR)	Comparaison gliflozine versus analogue GLP-1 (OR)
Mortalité toute cause	0,77 ; IC95% [0,71-0,83]	0,88 ; IC 95% [0,83-0,94]	0,88 ; IC 95% [0,79-0,97]
Mortalité cardiovasculaire	0,84 ; IC95% [0,76-0,92]	0,88 ; IC 95% [0,8-0,96]	0,96 ; IC 95% [0,84-1,09]
Infarctus du myocarde non fatal	0,87 ; IC95% [0,79-0,97]	0,92 ; IC 95% [0,85-0,99]	0,95 ; IC 95% [0,84-1,08]
AVC non fatal	1,01 ; IC95% [0,89-1,14]	0,84 ; IC 95% [0,76-0,93]	1,20 ; IC 95% [1,03-1,41]
Insuffisance rénale	0,71 ; IC95% [0,57-0,89]	0782 ; IC 95% [0,67-0,92]	0,91 ; IC 95% [0,69-1,20]
Admission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque	0,70 ; IC95% [0,63-0,77]	0,94 ; IC 95% [0,85-1,03]	0,74 ; IC 95% [0,65-0,85]
Qualité de vie	0,14 ; IC95% [-0,08-0,36]	0,13 ; IC 95% [0,03-0,23]	0,01 ; IC 95% [-0,19-0,20]
Poids (kg)	-1,92kg ; IC95% [-2,23- -1,62]	-1,45kg ; IC 95% [-1,72- -1,18]	-0,47kg ; IC 95% [-0,85- -0,09]
Baisse HbA1c	-0,60% ; IC95% [-0,67- -0,54]	-0,89% ; IC 95% [-0,95- -0,82]	-0,28% ; IC 95% [-0,37- -0,19]

8.2.3.5 *Méta-analyse de méta-analyses sur des critères cardiovasculaires*

Référence	Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map[99].
Clinicaltrials.gov	N.A.
Objectif principal de l'étude	L'objectif de cette étude était de réaliser une méta-analyse de méta-analyses afin de comparer dix classes de médicaments antidiabétiques versus un placebo ou un comparateur actif en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (« MACE »), de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, et d'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques, prédiabétiques ou à haut risque de diabète.
Type d'étude	Méta-analyse de méta-analyses et revues systématiques (umbrella review)
Date et durée de l'étude	Cette analyse a pris en compte les méta-analyses publiées jusqu'au 5 décembre 2019.
Principales caractéristiques du design des études incluses	Revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés évaluant la sécurité cardiovasculaire des traitements hypoglycémiants.
Traitements étudiés	gliptines, gliflozines, analogues du GLP-1, sulfonylurées, inhibiteurs de l'α-glucosidase, méglitinides, biguanides, thiazolidinediones, bromocriptine, insuline.
Variables évaluées	Les résultats cardiovasculaires examinés comprenaient les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, l'angine instable et la fibrillation auriculaire.
Taille de l'échantillon	Au total, 36 revues systématiques et 31 essais sur les résultats cardiovasculaires comprenant 232 méta-analyses ont été inclus.
Méthode d'analyse des résultats	La recherche documentaire a été menée dans PubMed, Embase et la Cochrane Library afin d'identifier des revues systématiques et des méta-analyses publiés jusqu'au 5 décembre 2019, d'essais contrôlés randomisés évaluant la sécurité cardiovasculaire des médicaments hypoglycémiants. Les résultats cardiovasculaires examinés comprenaient les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, angor instable et la fibrillation auriculaire. Sur 6362 études, 36 revues systématiques et 31 essais sur les résultats cardiovasculaires comprenant 232 méta-analyses ont été retenus. La qualité de toutes les méta-analyses incluses a été évaluée en utilisant l'outil AMSTAR, qui utilise 11 items pour mesurer la qualité méthodologique des revues systématiques. Méthode statistique : Chaque méta-analyse été réanalysée en utilisant un modèle à effet aléatoire, par extraction d'estimations. L'hétérogénéité de chaque méta-analyse a été quantifié grâce à la méthode statistique I^2, les valeurs I^2 supérieures à 50% suggérant une hétérogénéité significative. L'intervalle de prédiction à 95 % (IP 95 %) a été calculé pour les estimations d'occurrence d'effets aléatoires. Il s'agit d'un type d'intervalle de confiance utilisé pour les prédictions dans une analyse de régression basée sur les statistiques bayésiennes, il peut prédire la valeur d'une nouvelle observation sur la base d'un modèle existant. Si plus de dix études étaient incluses dans une méta-analyse, une estimation du biais de publication représenté par le test d'Egger était réalisée. Une valeur p inférieure à 0,1 était considérée comme significative pour le test d'Egger. Pour chaque méta-analyse, le risque relatif (RR) et l'IC à 95 % ont été estimés et une carte des preuves montrant les avantages ou les inconvénients plausibles de chaque intervention et le degré de certitude des résultats a été créé.

	Niveau de certitude : La classification du GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) a été utilisée pour évaluer la qualité des preuves pour chaque résultat inclus dans la méta-analyse.

Résultats

Effectifs

Au total, 36 revues systématiques et 31 essais sur les résultats cardiovasculaires comprenant 232 méta-analyses ont été inclus.

Principaux résultats de la méta-analyse par classe de médicament

Au regard du schéma de cette métaanalyse, de l'hétérogénéité tant sur les populations incluses que sur les critères de jugement, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats, néanmoins présentés à titre descriptif.
La classe des gliptines ne semble avoir aucun effet sur le risque cardiovasculaire mais la saxaglipine semble augmenter le risque d'insuffisance cardiaque (RR : 1,22 ; 95%IC [1,03-1,44]).

La classe des analogues du GLP-1 réduirait le risque d'événements cardiovasculaires (RR : 0,88 ; 95%IC [0,84-0,92]), de décès par maladie cardiovasculaire (RR : 0,87 ; 95%IC [0,81-0,94]), d'infarctus du myocarde (RR : 0,92 ; 95%IC [0,86-0,99]), d'accident vasculaire cérébral (RR : 0,84 ; 95%IC [0,77-0,93]), d'insuffisance cardiaque (RR : 0,90 ; 95%IC [0,83-0,99]) et de fibrillation auriculaire (RR : 0,85 ; 95%IC [0,73-0,99]).

La classe des gliflozines réduirait le risque d'événements cardiovasculaires (RR : 0,87 ; 95%IC [0,82-0,93]), de décès par maladie cardiovasculaire (RR : 0,82 ; 95%IC [0,75-0,90]), infarctus du myocarde (RR : 0,86 ; 95%IC [0,78-0,94]) et insuffisance cardiaque (RR : 0,68 ; 95%IC [0,63-0,73])

La classe des sulfonylurées semble n'avoir aucun effet sur le risque cardiovasculaire mais individuellement, la glipizide et le glimépiride semble augmenter le risque respectivement de décès par maladie cardiovasculaire et d'AVC.

La metformine semble être neutre ou avoir un effet modéré sur le risque d'événements cardiovasculaires (RR : 0,84 ; 95%IC [0,71-1]).

L'acarbose et les insulines semblent n'avoir aucun effet sur le risque cardiovasculaire.

8.2.3.6 *Méta-analyse en réseau d'Ida et al 2020 évaluant l'impact des antidiabétiques oraux et des analogues du GLP-1 sur l'insuffisance cardiaque*

Référence	Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[97].
Clinicaltrials.gov	N.A.
Objectif principal de l'étude	L'objectif de cette étude était de comparer les effets des antidiabétiques oraux (ADO) et des analogues du GLP-1 sur la fonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients atteints de diabète type 2.
Type d'étude	Méta-analyse en réseau
Date et durée de l'étude	Cette analyse a pris en compte tous les essais cliniques publiés jusqu'au 15 mai 2019.
Principales caractéristiques du design des études incluses	Revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés évaluant les effets des antidiabétiques oraux (ADO) et des analogues du récepteur du GLP-1 sur la fonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients atteints de diabète type 2.

Traitements étudiés	Glimépiride, sitagliptine, linagliptine, pioglitazone, rosiglitazone, voglibose et de deux analogues du GLP-1, l'exénatide et le liraglutide.
Variables évaluées	Diminution d'un rapport de vitesses de flux au travers des valves mitrales en échographie cardiaque
Taille de l'échantillon	Au total, 592 patients provenant de 8 essais cliniques ont rempli les critères d'inclusion et ont été inclus dans la méta-analyse.
Méthode d'analyse des résultats	La recherche documentaire a été menée dans Medline, la Cochrane Library des registres des essais cliniques et clinicaltials.gov afin d'identifier tous les essais contrôlés randomisés publiés entre 01 janvier 1980 et 15 mai 2010 qui combinaient plusieurs critères de recherche : Diabète de type 2, antidiabétique oraux et GLP-1. De plus, une recherche supplémentaire en utilisant Google Scholar a été utilisé pour effectuer une recherche manuelle sur les résumés de conférence et lettres aux éditeurs. Le critère d'inclusion était des essais cliniques qui évaluaient les effets des antidiabétiques oraux sur la fonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients atteints de diabète type 2, indépendamment du régime alimentaire ou de la pratique d'exercice physique. Les critères d'exclusion comprenaient des études animales, des études qui n'étaient pas des essais cliniques randomisés, des études chez des patientes atteintes de diabète gestationnel, études chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires (myocardique infarctus, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral, réduction cardiaque fonction avec FE <50% et maladie valvulaire), des études qui n'incluait pas suffisamment de données pour effectuer des analyses et dupliquer publications. Seules les publications en anglais ont été incluses. La mesure des résultats pour la fonction diastolique ventriculaire gauche était la valeur (E / e ') obtenue en divisant le pic vitesse de flux transmitrale diastolique précoce (E) par la vitesse de flux de l'anneau mitral diastolique précoce (e ') mesurés en échocardiographie doppler. E / e' est souvent proportionnel à la pression diastolique ventriculaire gauche et est considéré comme un bon indicateur de la fonction diastolique ventriculaire de gauche. Deux auteurs (SI et RK) ont évalué indépendamment si chaque article remplissait les conditions d'éligibilité des critères de l'étude. S'il y avait des écarts entre les interprétations des deux auteurs, un troisième critique (KI ou un autre auteur) a été consulté. Un formulaire d'extraction de données a été créé pour capturer les caractéristiques (nom de l'auteur principal, année de publication, lieu de l'étude, taille de l'échantillon, informations de base sur le patient, traitement de base, et durée du traitement) des études incluses dans l'analyse. Le résultat de E / e' a été exprimé comme la moyenne, la déviation standard (SD), erreur standard (SE) ou intervalle de confiance à 95% (CI). Des études comparant un groupe témoin à deux ou plus de groupes d'intervention ont été traités comme deux études ou plus partageant un groupe de contrôle. Deux auteurs (SI et RK) ont indépendamment évalué la qualité des études incluses. La qualité a été évalué à l'aide de l'outil Cochrane du risque de biais. Six domaines (génération de séquences aléatoires, dissimulation d'allocation, aveuglement du personnel et des participants, aveuglement du résultat évaluateurs, données incomplètes et rapports sélectifs) étaient évalués sur la base d'un faible risque de biais, d'un risque modéré de biais et risque élevé de biais. Méthode statistique : E / e' variable continue peut avoir été présentée dans différentes unités au sein de chaque étude, les analyses ont été réalisée en utilisant des différences moyennes standardisées (SMD) et IC à 95%. L'efficacité du traitement a été

	définie comme le changement de E / e ’avant et après le traitement entre les groupes. Une méta-analyse standard par paire a été réalisée en utilisant un modèle à effets aléatoires comme comparaison directe. Ensuite, une méta-analyse du réseau a été réalisée en tant qu'analyse indirecte. La routine mvmeta dans le logiciel statistique STATA 16 (StataCorp, College Station, TX, USA) a été utilisé pour mettre en commun les preuves à partir de comparaisons directes et indirectes pour les effets aléatoires méta-analyse de réseau. De plus, la hiérarchie a été évaluée en utilisant l’aire sous la courbe de classement (SUCRA). SUCRA est un indicateur qui estime quels traitements sont les plus utiles pour les résultats pourcentages de rang. Plus le SUCRA est proche de 100, plus le traitement est efficace. La présence d'incohérences entre les comparaisons directes et indirectes a été étudiée en utilisant les méthodes suivantes. La présence ou l'absence d'incohérences locales faisait l’objet de la première étape d’évaluation, en comparant les effets du traitement en direct versus comparaisons indirectes dans tous les réseaux de boucles fermées (test). Ensuite, pour évaluer la présence ou l'absence de incohérences globales, l'existence d'incohérences globales du réseau a été évaluée en évaluant la cohérence des preuves à partir de différentes conceptions de traitement (une conception par traitement modèle d'interaction). Si la valeur P du local et du global le résultat du test incohérent était de 0,05 ou plus, les résultats du les comparaisons directes et indirectes ont été jugées dépourvues des incohérences.

Résultats :

Effectifs

Dans la recherche documentaire, 19 096 articles ont été extraits, et 592 patients provenant de 8 essais différents répondaient aux critères d'éligibilité de l'étude et ont été inclus dans la méta-analyse.

Principales caractéristiques des patients à l’inclusion

L'âge moyen des patients de l'étude était de 64 ans, les femmes représentaient 50% des patients, le délai moyen à partir du diagnostic du diabète était 7,7 ans et la durée moyenne de l'étude était de 18 semaines.

Principaux résultats

Par rapport au placebo, seul le liraglutide semble avoir amélioré la fonction diastolique ventriculaire gauche (SMD, - 0,65 ; 95% CI, - 1,23 à -0,08). Parmi les études comparant les effets des médicaments sur la fonction diastolique ventriculaire gauche, le liraglutide vs la sitagliptine (SMD, - 1,11 ; IC à 95%, - 1,63 à −0,59) et le liraglutide vs la linagliptine (SMD, - 1,07; IC à 95%, - 1,59 à −0,54) étaient différents. Par rapport à la sitagliptine et à la linagliptine, le liraglutide semble avoir amélioré la fonction diastolique ventriculaire gauche.

Cette méta-analyse comporte des limites, notamment :

- La non-exhaustivité des critères de recherche,
- La durée et les posologies utilisées étaient variables selon les études,
- Les études avec les gliflozines et la metformine étaient exclues.

08.3 Qualité de vie

8.3.1 Données issues de l'étude de non-infériorité dulaglutide versus insuline glargine chez l'insuffisant rénal modéré à sévère (AWARD-7)

L'étude étant réalisée en ouvert et la qualité de vie ne faisant pas partie des critères hiérarchisés, les données ne sont pas présentées car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

8.3.2 Données issues de l'étude de non-infériorité lixisénatide/insuline glargine versus insuline (SOLIMIX)

L'étude étant réalisée en ouvert et la qualité de vie ne faisant pas partie des critères hiérarchisés, les données ne sont pas présentées car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

8.3.3 Données issues de l'étude sémaglutide injectable versus canagliflozine en bithérapie avec la metformine (SUSTAIN 8)

L'étude étant réalisée en ouvert et la qualité de vie ne faisant pas partie des critères hiérarchisés, les données ne sont pas présentées car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 *TRULICITY (dulaglutide)*

8.4.1.1.1. Données issues de l'étude de non-infériorité dulaglutide versus insuline glargine chez l'insuffisant rénal modéré à sévère (AWARD-7)

Au total, 576 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 41,3 semaines dans le groupe traité par dulaglutide 1,5 mg, de 44,26 semaines dans le groupe dulaglutide 0,75 mg et de 47,7 semaines dans le groupe insuline.
Au cours de l'étude, 89,6 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 88,4 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg, et 81,4 % des patients du groupe insuline ont rapporté un événement indésirable (EI). Les interruptions de traitement ou la participation à l'étude suite à la survenue d'un EI ont concerné 12,5 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 10 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et 6,2 % des patients du groupe insuline.

Les principaux EI appartenaient au SOC investigations (50,3 %), des infections (41,8 %), des troubles gastro-intestinaux (35,2 %), des troubles du métabolisme et de la nutrition (25,7 %), des affections vasculaires (16,8 %) et des affections cardiaques (11,3 %).

- **Evénements indésirables graves**

Au total, 19,8 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 23,7 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et 26,8 % des patients du groupe insuline ont rapporté des événements indésirables graves, dont 3 décès (1,6 %) dans le groupe dulaglutide 1,5 mg, 9 (4,7 %) dans le groupe dulaglutide 0,75 mg versus 6 (3,1 %) dans le groupe insuline.
Les EI graves rapportés étaient essentiellement des troubles cardiaques, chez 3,6 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 6,3 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et chez 6,7 % des patients du groupe insuline et des infections, chez 4,2 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 6,3 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et chez 7,2 % des patients du groupe insuline.

- **Evénements indésirables d'intérêt particulier**

Aucun nouveau signal relatif à la tolérance gastro-intestinale, les pancréatites, les hypoglycémies, l'immunogénicité, l'hypersensibilité et les réactions au site d'injection, la tolérance cardiovasculaire,

les tumeurs malignes et la rétinopathie n'a été rapporté dans cette population de patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique.

Evénements indésirables rénaux

Les principaux résultats concernant la fonction rénale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20 : Données biologiques des patients inclus dans l'étude AWARD-7

	Groupe dulaglutide 1,5 mg (N = 192)	Groupe dulaglutide 0,75 mg (N = 190)	Groupe insuline glargine (N = 194)
Dosage de la créatinine sérique (sCr)			
Moyenne à l'inclusion, mg/dL (µmol/L)	1,86 (164)	1,85 (163)	1,82 (161)
Évolution moyenne (MMC) depuis l'inclusion, mg/dL (µmol/L)	0,18 (15,6)	0,29 (25,4)	0,32 (28,2)
Évolution moyenne (MMC) depuis l'inclusion (%)	3,8 %	6,5 %	10,1 %
DFGe par la créatinine (CKD-EPI)			
Moyenne à l'inclusion (mL/min/1,73m²)	38,1	38,3	38,5
Évolution moyenne (MMC) depuis l'inclusion (mL/min/1,73m²)	- 1,1	- 1,5	- 2,9
Évolution moyenne (MMC) depuis l'inclusion %	- 5,9 %	- 8,6 %	- 12,0 %
Évolution du ratio albumine/créatinine urinaire (RAC)			
Moyenne à l'inclusion (médiane) (g/kg)	779,1 (213,7)	842,2 (233,6)	919,5 (195,6)
Évolution médiane depuis l'inclusion (g/kg)	- 11,5	- 3,0	3,5
Evolution moyenne (MMC) depuis l'inclusion %	- 22,5 %	- 20,1 %	- 13,0 %

Progression de la maladie rénale chronique à 52 semaines : transition à un stade plus avancé

La transition des patients à un stade plus avancé était définie par le passage du stade 3a au stade 3b, du stade 3b au stade 4 et du stade 4 au stade 5.

Au cours des 52 semaines de traitements (approche LOCF), 132 patients ont évolué vers un stade plus avancé de maladie rénale chronique :

- Groupe dulaglutide 1,5 mg : 37 patients (19,3 %)
- Groupe dulaglutide 0,75 mg : 41 patients (21,6 %)
- Groupe insuline glargine : 54 patients (27,8 %).

Transition vers la dialyse chronique

Les événements de dialyse chronique évalués étaient rapportés par l'investigateur via l'eCRF des critères rénaux ou via la déclaration d'EI.

Entre la randomisation et la semaine 52 (approche LOCF), 4 patients ont nécessité un recours à la dialyse chronique : 2 patients du groupe insuline glargine (1,0 %) et 2 patients du groupe dulaglutide 0,75 mg. Aucun patient du groupe dulaglutide 1,5 mg n'ont eu recours à une dialyse chronique.

Les principaux événements indésirables rénaux sont présentés dans le tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21 ; Principaux événements rénaux à la semaine 52 – Etude AWARD-7

	Groupe dulaglutide 1,5 mg (N = 192)	Groupe dulaglutide 0,75 mg (N = 190)	Groupe insuline glargine (N = 194)
Evènements rénaux (augmentation ≥ 30 % de la sCr)	79 (41,1 %)	73 (38,4 %)	91 (46,9 %)
Etiologie			
Pas d'étiologie identifiée ; progression supposée de l'IRC	12 (6,3 %)	17 (8,9 %)	23 (11,9 %)
Cause pré-rénale	22 (11,5 %)	23 (12,1 %)	24 (12,4 %)
Cause post-rénale	0	0	1 (0,5 %)
Cause rénale intrinsèque	4 (2,1 %)	4 (2,1 %)	2 (1,0 %)
Autre étiologie	6 (3,1 %)	4 (2,1 %)	0
Information insuffisante pour évaluer l'étiologie	48 (25,0 %)	36 (18,9 %)	53 (27,3 %)
Résultat			
Progression de l'IRC : pas d'étiologie identifiée	19 (9,9 %)	24 (12,6 %)	31 (16,0 %)
Evènement rénal d'intérêt avec résolution (sCr initiale retrouvée)	58 (30,2 %)	48 (25,3 %)	56 (28,9 %)
Evènement rénal d'intérêt sans résolution (pas de retour de la sCr à la valeur observée à la randomisation (avec une marge de 10 %)	14 (7,3 %)	11 (5,8 %)	19 (9,8 %)
Patients progressant au stade IRT	8 (4,3 %)	14 (7,6 %)	16 (8,4 %)

8.4.1.1.2. Etude en bithérapie ou trithérapie avec une gliflozine ± metformine versus placebo (AWARD-10)

Au total, 423 patients ont été inclus dans la population de tolérance.
Les événements indésirables (EI) ont concerné 66,9 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 58,9 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et 57,9 % des patients du groupe placebo.
Les arrêts de traitement ou de participation à l'étude pour cause d'EI ont concerné 4,9 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, et 0,7 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et du groupe placebo.
Les principaux EI ont été des infections (29,6 %), des affections gastro-intestinales (23,4 %), des troubles musculo squelettiques (16,3 %) et des troubles du système nerveux (11,1 %)

◗ Evénements indésirables graves

Au total, 3,5 % des patients du groupe dulaglutide 1,5 mg, 2,1 % des patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et 3,6 % patients du groupe placebo ont rapporté des événements indésirables graves, dont 2 décès dans les groupes dulaglutide.
Les EI graves étaient principalement des néoplasmes (cancer de l'endomètre, sarcome de l'endomètre, cancer de la prostate et néoplasme malin de la conjonctive) dans le groupe dulaglutide 1,5 mg chez 2,8 % des patients, et des troubles cardiaques dans le groupe placebo, chez 2,9 % des patients. Aucun des EI graves rapportés au cours de l'étude n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

◗ Evénements indésirables d'intérêt particulier

Aucun nouveau signal relatif aux amputations, à la survenue d'acidocétose diabétique, à l'insuffisance rénale, aux infections urogénitales n'a été rapporté dans cette population de patients diabétiques de type 2.

8.4.1.2 *BYETTA/BYDUREON (exénatide)*

8.4.1.2.1 Etude rétrospective sur base de données américaines des cancers du pancréas et de la thyroïde associée à l'utilisation de l'exénatide versus d'autres hypoglycémiants (Liang et al. 2019)

Référence	**Etude rétrospective sur base de données américaines**Erreur ! Signet non défini.
Objectif principal de l'étude	Comparer l'incidence des cancers du pancréas et de la thyroïde associée à l'utilisation de l'exénatide versus d'autres hypoglycémiants.
Type de l'étude	Etude cohorte rétrospective réalisée à partir de deux bases de données d'assurance maladie américaines (*Optum Research Database* et *Impact National Benchmark Database*). Une étude cas-témoin a également été intégrée à cette étude rétrospective. Cette étude était sponsorisée par le laboratoire.
Date et durée de l'étude	Dates de l'étude : entre le 1er juin 2005 et le 30 juin 2015.
Principaux critères d'inclusion	- patient avec un diabète de type 2 débutant un traitement par exénatide ou autre médicament hypoglycémiant, - patient ayant suivi un traitement par un médicament hypoglycémiant autre que celui utilisé pendant l'étude pendant au moins 9 mois avant le début de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	- patient traité par un analogue du GLP-1 autre que l'exénatide ou par une gliptine, - patient ayant un antécédent de cancer du pancréas ou de la thyroïde au cours des 9 mois précédent l'inclusion.
Traitements étudiés	- cohorte exénatide : l'ensemble des patients ayant reçu de l'exénatide ont été inclus dans cette cohorte, incluant ceux recevant différents traitements antidiabétiques ; - cohorte autre hypoglycémiant.
Critère de jugement principal	Incidence de cancers du pancréas ou de la thyroïde nouvellement diagnostiqués au moins un an après l'initiation du traitement.
Méthode d'analyse des résultats	Chaque patient ayant débuté un traitement par exénatide a été apparié avec un score de propension à un ou deux patients traités par un autre hypoglycémiant par blocs de 6 mois calendaire en utilisant un algorithme différent pour chaque base de données. Les patients avec les 2% de score de propension les plus bas parmi les valeurs des patients sous exénatide, et les 2% de score de propension les plus haut parmi les valeurs des patients sous autre hypoglycémiant ont été exclus. L'analyse principale était une analyse à temps fixe permettant de maintenir l'exposition constante au cours du suivi. Les temps-patients à risque ont été calculés pour chaque cohorte d'un an après l'initiation du traitement jusqu'à la survenue d'un premier événement, l'arrêt de l'affiliation de l'assurance maladie, ou la fin de la période d'étude. Les patients de la cohorte « autre hypoglycémiant » ont été censurés s'ils débutaient un traitement par gliptine ou analogue du GLP-1 pendant la période de suivi. Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer les Hazard Ratio (HR) entre les deux cohortes, avec des intervalles de confiance à 95%. Une analyse secondaire dépendante du temps a également été réalisée. Dans cette analyse, l'exposition variait dans le temps en fonction de la dose cumulée ou de la durée de traitement après initiation du traitement. Des modèles de régression de Poisson ont été utilisés pour estimer les risk ratio (RR) avec des intervalles de confiance à 95% pour chaque résultat en fonction de la dose cumulée et de la durée cumulée de traitement. Ces mesures ont été intégrées dans le modèle comme facteurs influençant l'exposition en fonction du temps, en les ajustant dans la cohorte « autre hypoglycémiant » sur un changement de l'hypoglycémiant utilisé (changement d'hypoglycémiant à un autre, hors exénatide) et sur l'âge lors de ce changement. Afin de prendre en compte de potentiels facteurs confondants, une étude cas-témoin a également été réalisée avec pour les cas les patients avec un diagnostic de cancer du pancréas ou de la thyroïde confirmé, et pour les contrôles les patients sans diagnostic de cancer du pancréas ou de la thyroïde confirmé et sans antécédent de tumeur bénigne du pancréas ou de la thyroïde. Une régression logistique conditionnelle a été utilisée en ajustant sur les covariables des demandes de prise en charge auprès des assurances et sur les dossiers médicaux.

Résultats :

Effectifs

Au total, 47 946 patients traités par exénatide ont été inclus et appariés à 84 443 patients traités par un autre hypoglycémiant, après avoir enlevé les valeurs des scores de propension les plus extrêmes. Après avoir restreint aux patients avec au moins 1 an de suivi, 33 629 (70%) patients traités par exénatide et 49 317 patients sous autre hypoglycémiant ont été inclus dans l'analyse principale, soit un total de 91 446 patient-années et une durée médiane de suivi de 0,9 an dans la cohorte exénatide, avec un total de 98 793 patient-années et une durée médiane de suivi de 1,3 an dans la cohorte autre hypoglycémiant.
L'utilisation du score de propension a permis d'équilibrer l'appariement sur un large éventail de covariables. Plus de 60% des patients étaient âgés de 50 ans ou plus et environ la moitié des patients étaient des hommes. La majorité des patients avaient une hyperlipidémie, une hypercholestérolémie ou une hypertension. La metformine était l'hypoglycémiant le plus utilisé (77%), suivi des sulfamides hypoglycémiants (44%), des thiazolidinédiones[148] (35%) et des insulines (21%). Plus de 40% des patients de l'étude avaient utilisé au moins un médicament antidiabétique dans les 45 jours précédant l'entrée dans la cohorte.

Analyse principale

Après avoir exclus les événements survenus au cours de la 1ère année suivant l'initiation du traitement, 75 cancers du pancréas et 100 cancers de la thyroïde ont été identifiés pour l'analyse principale. Après appariement avec le score de propension, l'utilisation de l'exénatide n'était pas associée à un risque accru de cancer du pancréas par rapport à l'utilisation d'autres hypoglycémiants (HR=0,76, [$IC_{95\%}$ [0,47 ; 1,21]), et ce quelle que soit la durée de suivi.
Des résultats similaires ont été observés sur le risque de cancer de la thyroïde (HR=1,46, [$IC_{95\%}$ [0,98 ; 2,19]). En stratifiant sur la base de données, cette association était significative dans la base de données *Optum Research* (HR=1,78, [$IC_{95\%}$ [1,06 ; 2,99]), mais pas dans la base de données *Impact National Benchmark Database* (HR=1,05, [$IC_{95\%}$ [0,54 ; 2,04]).

Analyse secondaire

Comparé à la cohorte des patients sous autre hypoglycémiant, la durée cumulative d'exposition à l'exénatide n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas (p=0,72) ou de la thyroïde (p=0,84). De même, la dose cumulative d'exénatide n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas (p=0,97) ou de la thyroïde (p=0,71).

Résultats de l'étude cas-témoin

Dans l'étude cas-témoins, l'utilisation d'exénatide a été associée à une diminution du risque de cancer du pancréas par rapport à l'utilisation des autres hypoglycémiants (OR=0,48, $IC_{95\%}$ [0,25 ; 0,91]). Comparé à la cohorte des patients sous autre hypoglycémiant, l'utilisation de l'exénatide n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde (OR=0,87, $IC_{95\%}$ [0,59 - 1,29]).

Tableau 22 : Incidence des cancers du pancréas et de la thyroïde chez les patients de la cohorte exénatide ou autre hypoglycémiant- analyse principale à temps fixe

Durée de suivi	Evènement	Patient-années	Taux d'incidence ($IC_{95\%}$)	HR ($IC_{95\%}$) modèle non ajusté	HR ($IC_{95\%}$) modèle ajusté
Cancer du pancréas Total					
Exénatide	31	91 446	0,34 [0,23 ; 0,48]	0,77 (0,48 ; 1,24)	0,76 (0,47 ; 1,21)
Autre hypoglycémiant	4	98 793	0,45 [0,32 ; 0,60]		
> 1 à < 2 ans					
Exénatide	7	28 360	0,25	0,56 (0,23 ; 1,33)	0,54 (0,23 ; 1,30)

[148] Non commercialisé en France

Durée de suivi	Evènement	Patient-années	Taux d'incidence ($IC_{95\%}$)	HR ($IC_{95\%}$) modèle non ajusté	HR ($IC_{95\%}$) modèle ajusté
			[0,10 ; 0,51]		
Autre hypoglycémiant	19	38 528	0,49 [0,30 ; 0,77]		
≥ 2 à < 3 ans					
Exénatide	6	20 168	0,30 [0,11 ; 0,65]	0,67 (0,24 ; 1,86)	0,66 (0,24 ; 1,85)
Autre hypoglycémiant	10	23 395	0,43 [0,20 ; 0,79]		
≥ 3 ans					
Exénatide	18	42 918	0,42 [0,25 ; 0,66]	1,04 (0,52 ; 2,09)	1,02 (0,51 ; 2,06)
Autre hypoglycémiant	15	36 871	0,41 [0,23 ; 0,67]		
Cancer de la thyroïde Total					
Exénatide	57	91 296	0,62 [0,47 ; 0,81]	1,46 (0,97 ; 2,18)	1,46 (0,98 ; 2,19)
Autre hypoglycémiant	43	98 740	0,44 [0,32 ; 0,59]		
> 1 à < 2 ans					
Exénatide	18	28 343	0,64 [0,38 ; 1,00]	1,38 (0,72 ; 2,68)	1,38 (0,71 ; 2,67)
Autre hypoglycémiant	18	38 522	0,47 [0,28 ; 0,74]		
≥ 2 à < 3 ans					
Exénatide	14	20 140	0,70 [0,38 ; 1,17]	1,75 (0,75 ; 4,08)	1,73 (0,74 ; 4,05)
Autre hypoglycémiant	9	23 381	0,38 [0,18 ; 0,73]		
≥ 3 ans					
Exénatide	25	42 813	0,58 [0,38 ; 0,86]	1,38 (0,73 ; 2,60)	1,42 (0,75 ; 2,69)
Autre hypoglycémiant	16	36 837	0,43 [0,25 ; 0,71]		

8.4.1.3 *VICTOZA (liraglutide)*

Aucune nouvelle donnée issue d'étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

8.4.1.4 *XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)*

8.4.1.4.1. Données issues de l'étude versus insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés par ADO (DUAL VIII)

Au total, 1 010 patients ont été exposés aux traitements à l'étude, et 40,7 % des patients du groupe liraglutide ont rapporté un événement indésirable, et 31,3 % dans le groupe insuline.
Un total de 105 événements sévères a été rapportés par 60 patients dans le groupe IDegLira (12,77 événements pour 100 patients-années) et 71 événements par 43 patients dans le groupe IGlar (11,24 événements pour 100 patients-années). Tous les événements sévères ont été jugés non liés aux traitements sauf 3 événements survenus dans le groupe IDegLira (obstruction intestinale, cholécystite aigüe et une hypoglycémie).
Un total de 31 événements indésirables a entraîné un arrêt de l'étude chez 26 patients (24 événements chez 19 patients du groupe IDegLira et 7 événements chez 7 patients du groupe iGlar).
Un total de 7 décès ont été rapportés durant l'étude (2 patients du groupe IDegLira et 5 patients du groupe iGlar). Dans le groupe IDegLira, un patient est décédé d'une tumeur et le second décès est

de cause indéterminée. Dans le groupe iGlar, 3 patients ont eu un événement cardiovasculaire fatal (1 infarctus du myocarde, 1 AVC et 1 mort cardiaque subite), un patient a rapporté une infection sévère à pneumocoque et un patient est décédé d'un trauma.
Aucun événement de pancréatite ou lié à la thyroïde n'a été rapporté et confirmé par le comité d'adjudication pendant l'étude.

Un taux de 24,1 % des patients du groupe IDegLira et 21,4 % des patients du groupe iGlar ont rapporté des infections virales du système respiratoire haut. Les troubles du système nerveux central ont été observés chez 11,5 % des patients du groupe IDegLira, dont 1,6 % des patients qui ont rapporté des maux de tête, contre 8,9 % des patients du groupe iGlar. Les troubles gastro-intestinaux ont été rapportés chez 14 % des patients du groupe IDegLira, contre 4 % dans le groupe iGlar. Parmi ces événements indésirables, les plus fréquents ont été les nausées (3,4 % dans le groupe IDegLira, et aucun dans le groupe iGlar) et les diarrhées (3,2 % dans le groupe IDegLira et aucun dans le groupe iGlar).

8.4.1.5 *LYXUMIA (lixisénatide)*

Aucune nouvelle donnée issue d'étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

8.4.1.6 *SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)*

8.4.1.6.1. Données issues de l'étude SOLIMIX

Au cours de la période de traitement de 26 semaines, l'incidence des EI survenus en cours de traitement (EIAT), des EIAT graves, des EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement était similaire entre les deux groupes de traitement.
Deux patients du groupe insuline prémix sont décédés suite à un EI mais aucun n'a été considéré comme relié au traitement.
Les arrêts de traitement ont concerné 0,9 % des patients dans chaque groupe a l'étude et les principales causes étaient le contrôle inadéquat du diabète, des nausées, des éruptions cutanées et des réactions au site d'injection

Tableau 23 : Résumé des événements indésirables survenus au cours de la période de traitement de 26 semaines

	iGlarLixi (N=442)	Insuline prémix (N=441)
Patients avec un EIAT	144 (32,6%)	122 (27,7%)
Patients avec un EIAT grave	12 (2,7%)	13 (2,9%)
Patients avec un EIAT ayant conduit au décès	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Patients avec un EIAT ayant conduit à un arrêt permanent du traitement	4 (0,9%)	4 (0,9%)

- **Principaux événements indésirables**

Les EI rapportés les plus fréquents (≥ 1%) dans le groupe iGlarLixi ont été une rhinopharyngite, une infection des voies aériennes supérieures, une gastro-entérite, une cystite, une bronchite, des céphalées, des vertiges, des nausées, des vomissements, une douleur dorsale.

L'EI rapporté avec une différence de plus de 5% entre les deux groupes a été la nausée (7,7% dans le groupe iGlarLixi et 0,0% dans le groupe insuline prémix).
Les EI reliés à iGlarLixi les plus fréquents étaient les nausées (6,8%), les vomissements (1,1%), les vertiges (1,1%).

Tableau 24 : Evénements indésirables survenus chez ≥ 1% (par terme préférentiel) quel que soit le groupe au cours de la période de traitement de 26 semaines

	iGlarLixi (N=442)	Insuline prémix (N=441)
Tout EIAT confondu	**144 (32,6%)**	**122 (27,7%)**
Infections et infestations	**59 (13,3%)**	**59 (13,4%)**
Rhinopharyngite	14 (3,2%)	12 (2,7%)

Infection des voies aériennes supérieures	5 (1,1%)	8 (1,8%)
Gastro-entérite	6 (1,4%)	5 (1,1%)
Cystite	5 (1,1%)	4 (0,9%)
Infections des voies urinaires	2 (0,5%)	6 (1,4%)
Bronchite	5 (1,1%)	4 (0,9%)
Affections du système nerveux	**21 (4,8%)**	**11 (2,5%)**
Céphalées	11 (2,5%)	2 (0,5%)
Vertiges	6 (1,4%)	2 (0,5%)
Affections gastro-intestinales	**46 (10,4%)**	**10 (2,3%)**
Nausées	34 (7,7%)	0 (0,0%)
Vomissements	5 (1,1%)	1 (0,2%)
Diarrhées	4 (0,9%)	5 (1,1%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	**14 (3,2%)**	**12 (2,7%)**
Douleur dorsale	5 (1,1%)	3 (0,7%)

Evénements indésirables graves

Au cours des 26 semaines de traitement, 2,7% des patients du groupe iGlarLixi et 2,9% des patients du groupe insuline prémix ont eu des EI graves. Dans le groupe iGlarLixi aucun patient n'a rapporté d'EI grave relié au traitement et dans le groupe insuline prémix, 0,2% des patient a rapporté un EI grave relié au traitement.
Dans le groupe iGlarLixi aucun EI grave n'a été rapporté chez plus de 1 patient (0,2%).
Dans le groupe insuline prémix, aucun EI grave n'a été rapporté chez plus de 1 patient (0,2%), excepté une hypoglycémie avec perte de connaissance chez 2 patients (0,5%).

- **Décès**

Aucun décès n'est survenu dans le groupe iGlarLixi.
Deux patients du groupe insuline prémix sont décédés suite à un EI non considéré comme relié au traitement.

- **Hypoglycémies**

Un pourcentage plus important de patients du groupe insuline prémix a eu des hypoglycémies de niveau 2 (glycémie plasmatique < 54 mg/d) par rapport au groupe iGlarLixi (12,9% *vs* 6,3%).

Tableau 25 : Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins une hypoglycémie au cours de la période de traitement de 26 semaines

	iGlarLixi (N=442)	Insuline prémix (N=441)	Odds Ratio SULIQUA *vs* Insuline prémix
	n (%)	n (%)	OR (IC 95%)
Toute hypoglycémie	138 (31,2%)	187 (42,4%)	0,62 (0,47 ; 0,81)
Hypoglycémie de niveau 1	114 (25,8%)	170 (38,5%)	0,55 (0,42 ; 0,74)
Hypoglycémie de niveau 2	28 (6,3%)	57 (12,9%)	0,45 (0,28 ; 0,73)
Hypoglycémie sévère	1 (0,2%)	2 (0,5%)	0,50 (0,04 ; 5,56)
Hypoglycémie documentée	129 (29,2%)	179 (40,6%)	0,60 (0,46 ; 0,80)
Hypoglycémie symptomatique documentée	74 (16,7%)	137 (31,1%)	0,45 (0,32 ; 0,61)
Hypoglycémie asymptomatique	80 (18,1%)	86 (19,5%)	0,91 (0,65 ; 1,28)
Toute hypoglycémie symptomatique	85 (19,2%)	147 (33,3%)	0,48 (0,35 ; 0,65)

Les hypoglycémies sévères étaient définies comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne afin d'administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres actions de réanimation. Ces épisodes peuvent être associés à une neuroglycopénie suffisante pour provoquer une crise d'épilepsie, une perte de conscience ou un coma. Une hypoglycémie sévère symptomatique comprend tous les épisodes au cours desquels l'atteinte neurologique était suffisamment grave pour empêcher l'autotraitement et exposant les patients à un risque de blessure pour eux-mêmes ou pour autrui.
Les hypoglycémies symptomatiques documentées étaient définies comme des événements typiques d'hypoglycémie avec une glycémie plasmatique ≤ 70 mg/dL.
Les hypoglycémies documentées étaient définies par une glycémie plasmatique ≤ 70 mg/dL avec ou sans symptôme.
Les hypoglycémies asymptomatiques étaient définies comme des événements ne présentant pas les signes typiques d'hypoglycémie mais avec une glycémie plasmatique ≤ 70 mg/dL.
Les hypoglycémies de niveau 1 étaient définies par une glycémie plasmatique <70 mg/dL et ≥ 54 mg/dL avec ou sans symptôme.
Les hypoglycémies de niveau 2 étaient définies par une glycémie plasmatique < 54 mg/dL qui est le seuil où commencent à apparaître les symptômes neuro-glycopéniques nécessitant une action immédiate pour résoudre l'hypoglycémie

8.4.1.6.2. Données issues de l'étude LIXIAN-G

Au cours des 26 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant au moins un EI était plus important dans le groupe iGlarLixi (63,9 %) que dans le groupe analogues du GLP-1 (47,3 %). La majorité des EI était d'intensité légère ou modérée.
Des EI graves ont été observés chez 3,9 % des patients du groupe iGlarLixi et 3,5 % des patients du groupe analogues du GLP-1
Le pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement suite à un EI était de 3,5 % dans le groupe iGlarLixi dont 2% en raison d'EI gastro-intestinaux (nausées :1,2% et vomissements :0,4%).
Les EI les plus fréquents étaient la rhinopharyngite, les nausées et les diarrhées.

Une proportion plus importante de patients du groupe iGlarLixi ont eu au moins une hypoglycémie documentée, quel que soit le seuil utilisé (≤ 70 mg/dL : 27,8% *vs* 2,3% ; < 54 mg/dL : 9,4% *vs* 0,4%. Dans le groupe iGlarLixi une seule hypoglycémie symptomatique a été sévère.

Tableau 26 : Résumé des événements indésirables et des hypoglycémies - population de tolérance

	iGlarLixi (N=255)	Analogues du GLP-1 (N=256)
Patients avec un EIAT	163 (63,9)	121 (47,3)
Patients avec un EIAT grave	10 (3,9)	9 (3,5)
Patients avec un EIAT ayant conduit au décès	0	0
Patients avec un EIAT ayant conduit à un arrêt permanent du traitement	9 (3,5)	0
EI rapportés ≥ 3% des patients quel que soit le groupe de traitement		
Infections	**78 (30,6)**	**68 (26,6)**
Grippe	11 (4,3)	6 (2,3)
Rhinopharyngite	25 (9,8)	23 (9,0)
Affection des voies aériennes supérieures	9 (3,5)	12 (4,7)
Affections du système nerveux	**30 (11,8)**	**13 (5,1)**
Céphalées	10 (3,9)	6 (2,3)
Affections gastro-intestinales	**55 (21,6)**	**26 (10,2)**
Diarrhées	14 (5,5)	6 (2,3)
Nausées	22 (8,6)	6 (2,3)
Vomissements	8 (3,1)	2 (0,8)
Hypoglycémie symptomatique documentée (≤ 70 mg/dL)	71 (27,8)	6 (2,3)
Hypoglycémie symptomatique documentée (≤ 70 mg/dL) (événements/patient-années)	1,54	0,08
Hypoglycémie symptomatique documentée (< 54 mg/dL)	24 (9,4)	1 (0,4)
Hypoglycémie symptomatique documentée (< 54 mg/dL) (événements/patient-années)	0,25	< 0,01

8.4.1.7 *OZEMPIC (sémaglutide)*

8.4.1.7.1. Données issues de l'étude SUSTAIN 8

Le nombre de patients rapportant des EI était comparable entre les groupes sémaglutide s.c. (76,0%) et canagliflozine (71,8%). La majorité des EI était de sévérité légère à modérée (65,4% et 32,7%, respectivement). Peu de patients ont rapporté des EI graves (4,6% dans le groupe sémaglutide et 5,3% dans le groupe canagliflozine).
La proportion de patient ayant arrêté prématurément le traitement était plus élevée dans le groupe sémaglutide (9,7%) que dans le groupe canagliflozine (5,1%) principalement en raison d'EI gastro-intestinaux (28 des 46 arrêts). La majorité de ces EI ont été évalués comme non graves, de sévérité légère à modérée et comme possiblement ou probablement lié au traitement.
Aucun patient n'a arrêté l'essai en raison d'EI.

Evénements indésirables graves

La proportion de patients rapportant des EI graves était similaire dans les deux groupes de traitement : 4,6% dans le groupe sémaglutide et 5,3% dans le groupe canagliflozine. Parmi les EI graves, 8 EI ont été jugés comme probablement liés au traitement par les investigateurs (6 EI grave dans le groupe sémaglutide et 2 dans le groupe canagliflozine).
Un patient du groupe sémaglutide est décédé au cours de l'étude. La cause du décès a été jugée non liée au traitement par les investigateurs.

Evénements indésirables d'intérêt

Evènements gastro-intestinaux

La proportion d'EI gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe sémaglutide (46,9%) que dans le groupe canagliflozine (27,9%). La majorité de ces EI était non graves et de sévérité légère à modérée. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient : les nausées, les diarrhées, les vomissements, constipation et dyspepsie. Parmi ces EI, 6 cas graves ont été déclarés, tous résolus à la fin de l'essai sauf pour un patient du groupe canagliflozine (gastrite). Cet EI a été jugé comme non lié au traitement.

Rétinopathie diabétique :

26 évènements de rétinopathie diabétique rapportés chez 24 patients ont été identifiés avec une fréquence plus élevée dans le groupe canagliflozine (3,8%, chez 15 patients) que dans le groupe sémaglutide (2,3%, chez 9 patients). Tous ces EI étaient non graves, de sévérité légère à modérée et jugés comme non liés au traitement.

Néoplasme :

Au total, 3 potentiels néoplasmes malins (excluant les cancers thyroïdes) chez 2 patients du groupe sémaglutide et 4 potentiels néoplasmes malins (excluant les cancers thyroïdes) chez 4 patients du groupe canagliflozine ont été suspectés puis confirmés par l'EAC. Aucun néoplasme malin lié à la thyroïde n'a été suspecté.

Hypoglycémies :

Au total, 31 épisodes d'hypoglycémie rapportés 11 patients ont été observés (25 épisodes chez 6 patients dans le groupe sémaglutide et 6 épisodes chez 5 patients dans le groupe canagliflozine). La différence était principalement en raison d'un patient, du groupe sémaglutide, qui a rapporté 19 épisodes hypoglycémiques (traitement de secours administré au patient).

Evénements cardiovasculaires :

Un total de 29 évènements cardiovasculaires observés chez 24 patients (3,1%) a été identifié chez 2,6% des patients du groupe sémaglutide versus 3,6% des patients du groupe canagliflozine. L'ensemble de ces EI ont été jugés comme non liés au traitement.
Aucun évènement cardiovasculaire n'a conduit à l'arrêt prématuré du traitement.

Insuffisance rénale aiguë :

Un total de 4 insuffisances rénales aiguës non-graves a été rapporté (1 de sévérité légère et 3 de sévérité modérée) chez 4 patients du groupe sémaglutide. Aucunes n'ont conduit à un arrêt du traitement de l'essai.
Trois cas de diminution du taux de filtration glomérulaire non-graves ont entraîné une réduction de la dose dans le groupe canagliflozine 300 mg.
Aucune variation de créatinine cliniquement pertinente n'a été relevée.

Troubles hépatiques :

Les troubles hépatiques rapportés étaient similaires entre les deux groupes de traitement (11 évènements chez 11 patients dans le groupe sémaglutide et 11 évènements chez 8 patients dans le groupe canagliflozine). Ces évènements étaient non-graves, de sévérité légère et jugés comme non liés au traitement par les investigateurs. L'EI le plus fréquemment rapporté était la stéatose hépatique. Aucun de ces évènements n'a conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

Trois troubles hépatiques graves ont été rapportés chez 3 patients du groupe canagliflozine (ascite, cirrhose hépatique et augmentation des transaminases). Ces troubles ont été jugés comme non liés au traitement.

EI pouvant conduire à l'amputation d'un membre inférieur :
Le nombre d'évènements pouvant conduire à l'amputation d'un membre inférieur était plus élevé dans le groupe canagliflozine (27 EI chez 24 patients) que dans le groupe sémaglutide (15 EI chez 14 patients). Aucun de ces évènements n'a conduit à une amputation.

Infections génitales et périnéales :
Une proportion plus élevée d'infections génitales et périnéales a été observée dans le groupe canagliflozine (12,2%, 69 évènements) que dans le groupe sémaglutide (2,6%, 11 évènements). La majorité était de grade non-grave et de sévérité légère à modérée (résolues à la fin de l'essai). Aucun cas de gangrène de Fournier n'a été observé.

8.4.1.8 *RYBELSUS (sémaglutide)*

Aucune nouvelle donnée issue d'étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

8.4.1.9 *Données sur l'ensemble des molécules*

La méta-analyse de Liu et al. 2019 avait pour objectif l'analyse de l'incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des analogues du GLP-1.

Référence	Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis[77]
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des analogues du GLP-1.
Type de l'étude	Méta-analyse d'études contrôlées randomisées
Revue systématique de la littérature	Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur MEDLINE, EMBASE et sur les bases de données de la Cochrane afin d'identifier les publications pertinentes. Pour être incluses dans la méta-analyse, les études devaient répondre aux critères suivants : - date antérieure au 1er octobre 2018, - étude contrôlée randomisée ayant inclus des patients adultes atteints de diabète de type 2, - comparer l'incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des analogues du GLP-1 *versus* placebo et/ou hypoglycémiants, avec une durée minimum de traitement de 24 semaines.
Traitements étudiés	Les traitements inclus dans la méta-analyse étaient les analogues du GLP-1. Ces traitements étaient comparés soit à d'autres traitements hypoglycémiants, soit à un placebo.
Critère de jugement	Le critère de jugement de l'étude était l'incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des analogues du GLP-1 comparé au placebo et/ou aux hypoglycémiants. Des analyses en sous-groupe visaient à évaluer l'incidence des cancers de tout type spécifique à chaque analogue du GLP-1 (dont l'exénatide).
Méthode d'analyse des résultats	Pour cette méta-analyse, un modèle a effets fixes a été utilisé lorsque l'hétérogénéité statistique entre les études était faible, et un modèle a effets aléatoires lorsque l'hétérogénéité statistique était importante. Les Odds Ratio (OR) et Intervalles de Confiance à 95% ($IC_{95\%}$) ont été calculés pour le nombre d'événements néoplasiques dans chaque groupe de traitement. L'hétérogénéité des effets du traitement entre les études a été évaluée avec l'indice I^2 et le test Q de Cochrane, avec des valeurs $p<0,05$ sur le test Q de Cochrane correspondant à une hétérogénéité significative. Les seuils d'indice I^2 décrivaient l'hétérogénéité de la manière suivante : – ≤25% : hétérogénéité faible, – 26 à 50% : hétérogénéité modérée,

	– >50% : hétérogénéité élevée.

Résultats

Effectifs

Au total, 34 études (soit un total de 50 452 patients), ayant comparé 6 analogues du GLP-1 (exénatide, lixisenatide, liraglutide, sémaglutide, albiglutide et dulaglutide) avec soit un autre traitement hypoglycémiant (20 études), soit un placebo avec ou sans hypoglycémiant (14 études), ont été incluses dans la méta-analyse. Parmi ces études, 10 ont évalué l'exénatide, dont 2 versus placebo et 8 versus autre hypoglycémiant, soit un total de 9 049 patients traités par exénatide. A noter que la plupart des patients traités par exénatide provenaient de l'étude EXSCEL (7 356 sur 9 049 patients).

Principaux résultats

Incidence des cancers de tout type associée à l'utilisation des GLP-1

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer (OR=1,04, IC95% [0,94 ; 1,15], NS) comparé au placebo et/ou aux hypoglycémiants.

En prenant en compte uniquement les études comparant les analogues du GLP-1 avec un placebo (soit 14 études, 38 876 patients), des résultats similaires ont été retrouvés (OR=1,04, IC95% [0,94 ; 1,16], NS).
En prenant en compte uniquement les études avec une durée d'au moins 3 ans (soit 5 études, 1 309 patients), les analogues du GLP-1 n'étaient également pas associés à une augmentation du risque de cancer (OR=1,03, IC95% [0,92 ; 1,15], NS) comparé au placebo et/ou aux hypoglycémiants.

Une analyse de sous-groupe réalisée pour chaque analogue du GLP-1 a également montré que l'utilisation de l'exénatide n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer (OR=1,00, IC95% [0,86 ; 1,16], NS) comparé au placebo et/ou aux hypoglycémiants.

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

8.4.2.1 *TRULICITY (dulaglutide)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 6.2) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 27 : Résumé des risques importants et informations manquantes

	Version 6.2
Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Tumeurs thyroïdiennes (cellules C) Cancer du pancréas
Informations manquantes	-

8.4.2.2 *BYETTA/BYDUREON (exénatide)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 35 en date du 30 juin 2020) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 : Résumé des risques importants et informations manquantes

		Version 35 en date du 30 juin 2020
Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	- -	Cancer du pancréas Néoplasmes thyroïdiens
Informations manquantes	-	Aucune

L'activité de pharmacovigilance de l'exénatide comporte deux études :

- une étude dont l'objectif est d'évaluer le risque de cancer du pancréas associé à l'utilisation de l'exénatide chez des patients diabétiques de type 2 et dont le rapport final est attendu pour décembre 2025 (D5551R00015 : EXCEED),
- une étude cas-témoin actuellement en cours dont l'objectif de d'évaluer le risque de cancer médullaire de la thyroïde associé à l'utilisation de l'exénatide et de déterminer les potentiels facteurs de risque de ces cancers. Le rapport final est attendu pour le 3ème trimestre 2028.

Aucune activité de pharmacovigilance de routine n'est en revanche prévue.

8.4.2.3 *VICTOZA (liraglutide)/ XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 9 en date du 31 août 2018) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29 : Résumé des risques importants et informations manquantes

	Version 9 en date du 31 août 2018
Risques importants identifiés	Aucun risque important identifié
Risques importants potentiels	- Tumeurs des cellules C de la thyroïde (aucun cas n'a été rapporté pendant les essais cliniques ni en post-marketing. - Néoplasme (aucun lien trouvé entre le traitement avec liraglutide et la survenu de néoplasmes) - Cancer du pancréas (aucun lien trouvé entre le traitement avec liraglutide et la survenu du cancer du pancréas) - Erreurs de traitement, y compris les erreurs de transfert d'une thérapie injectable antidiabétique
Informations manquantes	- Transfert d'insuline basale <20 unités ou >50 unités

8.4.2.4 *LYXUMIA (lixisénatide)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 6.0 en date du 22/06/2020) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30 : Résumé des risques importants et informations manquantes

	Version 6.0 en date du 22/06/2020
Risques importants identifiés	Pancréatite
Risques importants potentiels	Néoplasmes malins Cancer pancréatique Cancer médullaire de la thyroïde
Informations manquantes	Utilisation chez l'insuffisant rénal sévère (patient ayant ou non un petit poids)

Des activités de pharmacovigilance additionnelles sont prévues pour certains risques importants identifiés (pancréatite) ou potentiels (cancer médullaire de la thyroïde, cancer pancréatique) du lixisenatide, à savoir une étude de pharmaco-épidémiologie sur un registre des patients adultes diabétiques de type 2 traités par lixisénatide afin de surveiller la survenue de pancréatites aigues, cancer de pancréas, cancer médullaire de la thyroïde.

8.4.2.5 ***SULIQUA*** *(lixisénatide/insuline glargine)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 4.1 du 28/01/2020) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 31 : Résumé des risques importants et informations manquantes

Risques importants identifiés	Pancréatite

Risques importants potentiels	Néoplasmes malins Cancer pancréatique Cancer médullaire de la thyroïde Erreurs médicamenteuses incluant les confusions entre les différents dosages du produit
Informations manquantes	Utilisation chez l'insuffisant rénal sévère (patient ayant ou non un petit poids)

Des mesures additionnelles de réduction du risque d'erreurs médicamenteuses sont prévues : un guide pour les professionnels de santé et un guide pour les patients qui souligneront les recommandations d'utilisation des 2 types de stylos disponibles.

Des activités de pharmacovigilance additionnelles sont prévues pour certains risques importants identifiés (pancréatite) ou potentiels (cancer médullaire de la thyroïde, cancer pancréatique) de lixisénatide (cf LYXUMIA (lixisénatide).

8.4.2.6 *OZEMPIC (sémaglutide)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version du 24 avril 2019) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32 : Résumé des risques importants et informations manquantes

	Version du 24 avril 2019
Risques importants identifiés	- Complications liées à une rétinopathie diabétique
Risques importants potentiels	- Pancréatites aigues - Cancer du pancréas - Cancer médullaire de la thyroïde
Informations manquantes	- Grossesse et allaitement - Chez les patients avec insuffisance rénale terminale

8.4.2.7 *RYBELSUS (sémaglutide)*

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version du 27/05/2020) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33 : Résumé des risques importants et informations manquantes

Risques importants identifiés	Complications de rétinopathie diabétique
Risques importants potentiels	Cancer du pancréas Cancer médullaire de la thyroïde Tumeurs (malignes et non malignes)
Informations manquantes	Femmes enceintes et allaitantes Patients atteints d'insuffisance hépatique grave

8.4.3 Données issues des PSUR

8.4.3.1 *TRULICITY (dulaglutide)*

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 19 septembre 2019 au 18 septembre 2020. Ce rapport n'a pas mis en évidence de signal susceptible d'impacter le rapport bénéfice-risque du dulaglutide. Aucune nouvelle activité de minimisation des risques ou de pharmacovigilance additionnelle n'a été proposée à la suite de ce PSUR.
Ce rapport détaille l'étude de tolérance post-autorisation (PASS) B009 qui a conduit à la suppression de plusieurs éléments du PGR.
L'analyse des données post-commercialisation disponibles n'a pas mis en évidence de nouvelles données importantes de sécurité et le rapport bénéfice/risque demeure inchangé.

8.4.3.2 *BYETTA/BYDUREON (exénatide)*

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER couvrant la période du 1er avril 2019 au 31 mars 2020.

Durant la période de référence, l'insuffisance rénale aiguë et la pancréatite ont été retirées des risques importants identifiés.

L'EMA avait également demandé au laboratoire d'apporter des informations sur le risque de cholangiocarcinome lié à l'utilisation des gliptines et des analogues du GLP-1 suite à la publication d'Abrahami *et al.* 2018[149] suggérant un lien entre ces molécules et le risque de cholangiocarcinome. Après analyse, le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) a conclu qu'il ne semblait pas y avoir de lien entre exénatide et cholangiocarcinome. Ce signal a depuis été clos, sans modification des RCP, PGR ou CDS.

Au vu des données disponibles sur la vidange gastrique retardée issues des essais cliniques et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère comme possible une relation causale entre l'exénatide et la vidange gastrique retardée. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'exénatide devraient être modifiées en conséquence. Le CHMP a approuvé les conclusions scientifiques du PRAC.

8.4.3.3 *VICTOZA (liraglutide)*

Le laboratoire a fourni 3 PSUR couvrant la période du 01 juillet 2014 au 31 décembre 2019.

Hyperglycémie liée à un arrêt de l'insuline :
Il s'agit d'un risque important dans le traitement du diabète et potentiellement important dans le traitement de l'obésité.
Les données de pharmacovigilance de routine ont montré des événements d'hyperglycémie liés à un arrêt de l'insuline chez des patients insulinorequérants traités par liraglutide. En cumul, depuis la commercialisation, 95 événements ont été rapportés dont 42 événements graves. Le taux événements rapportés est de 0.008/1000 patients-années.
Pour éviter ces événements, il a été mentionné dans le RCP que le liraglutide n'est pas un substitut de l'insuline.

Altération de la fonction rénale :
Les données de pharmacovigilance de routine ont montré des événements d'altération de la fonction rénale. Ces événements sont majoritairement transitoires et liés à une déshydratation.
Pour éviter ces événements, il a été mentionné dans le RCP que les patients traités par le liraglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Réactions allergiques :
Les réactions allergiques ont été classées dans les risques identifiés en raison du risque connu associé à l'administration sous cutanée de peptides ou de protéines.

Calculs biliaires aigus :
Au cours du programme de développement du liraglutide dans l'obésité et de l'essai LEADER, des cas de calculs biliaires aigus ainsi que des cholélithiases et cholécystites, ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par liraglutide que chez ceux recevant un placebo. Cela n'a pas été observé dans le programme de développement du liraglutide dans le diabète et peut s'expliquer par la durée plus courte des essais de contrôle de la glycémie dans le programme DT2 ainsi que la différence de population dans les deux indications.
Pancréatites :
Les facteurs de risque des patients pour la pancréatite comprennent des antécédents de pancréatite, de tabagisme, de DT2, d'obésité, d'abus d'alcool, de calculs biliaires et de maladie biliaire et d'hyperlipidémie.

[149] Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population-based cohort study. Bmj. 2018 Dec 5;363:k4880.

8.4.3.4 *XULTOHPY (liraglutide/insuline dégludec)*

Aucune information significative ayant un impact sur la balance bénéfice/risque, incluant les données des études précliniques, cliniques et post-marketing, n'a été rapportée depuis la mise sur le marché de XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).

Dans son programme de développement clinique, 4 309 patients atteints de diabète de type 2 ont été exposés à XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). Sur la période cumulative depuis septembre 2014, 155 821 patients-années d'exposition ont été générées pour la spécialité.

8.4.3.5 *LYXUMIA (lixisénatide)*

Le laboratoire a fourni les PBRER couvrant la période du 8 janvier 2015 au 7 janvier 2016, du 8 janvier 2016 au 7 janvier 2017, du 8 janvier 2017au 7 janvier 2020.

Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence. Par rapport au dossier soumis en 2015, la liste des *safety concern* a été modifiée. Le risque important potentiel « événements cardiovasculaires » a été retiré sur la base de données long termes de sécurité issues de l'étude EFC11319/ELIXA. De même, d'autres risques importants et potentiels ont été retirés suite à des commentaires du PRAC et du CHMP.

La conclusion du dernier PBRER soumis aux autorités était que le profil de sécurité du lixisenatide est comparable à celui des autres produits de cette classe thérapeutique.

8.4.3.6 *SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)*

Le laboratoire a fourni les PBRER couvrant les périodes du 11 juillet 2017 au 21 novembre 2020.

Durant la période couverte par ces PBRER, un signal a été évalué et considéré comme un risque identifié (non important) pour l'ensemble des insulines : l'amyloïdose cutanée. Le RCP/notice du produit ont été mis à jour en conséquence.

Le dernier PBRER conclut que le profil de tolérance de l'association lixisenatide/insuline glargine est comparable à celui des produits de la même classe thérapeutique.

8.4.3.7 *OZEMPIC (sémaglutide)*

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période de juin 2020 à novembre 2020. Aucun nouveau signal important n'a été identifié et relevé au cours de cette période.

8.4.3.8 *RYBELSUS (sémaglutide)*

Aucun nouveau PSUR n'a été fourni depuis la dernière réévaluation.

8.4.4 Données issues du RCP

8.4.4.1 *TRULICITY (dulaglutide)*

« Résumé du profil de sécurité
Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. »

8.4.4.2 *BYETTA (exénatide)*

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était les nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Des patients peuvent avoir une hypoglycémie quand l'exénatide à libération immédiate est associé aux sulfamides hypoglycémiants. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération immédiate étaient d'intensité légère à modérée.
Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, la pancréatite aiguë a été rapportée avec une fréquence indéterminée et l'insuffisance rénale aiguë a été rapportée peu fréquemment. »

8.4.4.3 *BYDUREON (exénatide)*

« Résumé du profil de sécurité d'emploi
Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée. »

8.4.4.4 *VICTOZA (liraglutide)*

« Résumé du profil de sécurité
Dans cinq essais cliniques de phase 3a de grande envergure et menés sur le long terme, plus de 2 500 patients adultes ont été traités, soit par VICTOZA seul, soit par VICTOZA en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone.
Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents. Ces réactions indésirables gastro-intestinales peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement.
Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie sévère ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. »

8.4.4.5 *XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)*

« Résumé du profil de sécurité
Le programme de développement clinique de XULTOPHY a inclus approximativement 4309 patients traités par XULTOPHY.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec XULTOPHY étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » du RCP).

8.4.4.6 *LYXUMIA (lixisénatide)*

« Résumé du profil de tolérance
Plus de 2 600 patients ont reçu LYXUMIA seul ou en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à une insuline basale (avec ou sans metformine ou avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) dans le cadre de 8 grandes études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques ont été les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions ont été pour la plupart légères et transitoires. De plus, des hypoglycémies (lorsque LYXUMIA a été utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) et des céphalées sont survenues.
Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant LYXUMIA. «

8.4.4.7 *SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)*

« Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par SULIQUA ont été des hypoglycémies et des effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique « Description des effets indésirables » du RCP). »

8.4.4.8 *OZEMPIC (sémaglutide)*

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

8.4.4.9 *RYBELSUS (sémaglutide)*

« Résumé du profil de tolérance
Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). »

8.4.5 Autres données

8.4.5.1 *Rappel des résultats d'une étude épidémiologique de l'ANSM sur le risque de pancréatite et cancer du pancréas*

Pour rappel, en 2016, l'ANSM avait publié les résultats d'une étude épidémiologique, appelée « Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 »[150], afin d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Plus spécifiquement, il s'agissait : 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas ; 2) de caractériser cette association en termes de relation dose-effet/durée d'exposition-effet ; 3) de comparer cette association avec celle observée pour les autres antidiabétiques.
Cette étude, qui a porté sur plus de 1,3 millions de patients atteints de diabète de type 2, a confirmé les résultats de travaux précédents et n'a pas fourni d'argument en faveur de l'existence d'un risque spécifique de ces traitements antidiabétiques. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas est apparu 30 % plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines. L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides notamment) était également associée à un risque de cancer du pancréas accru de 20 à 40 %. En revanche, l'exposition aux analogues de la GLP-1, l'autre famille d'incrétinomimétiques disponibles par voie injectable, n'apparait pas associée au cancer du pancréas. L'association entre gliptines et cancer du pancréas a été étudiée en détail. Il apparaît que cette association est particulièrement marquée peu après l'introduction des gliptines et décroit avec la durée d'exposition ainsi qu'avec la dose de traitement cumulée. Cette association ne

[150] ANSM. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

diffère pas selon le type de gliptine considéré et elle n'est pas retrouvée pour les cancers autres que le cancer du pancréas.
L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ces résultats, concordants avec ceux d'autres études épidémiologiques menées sur le sujet, est celle d'un phénomène de causalité inverse : l'initiation ou l'intensification d'un traitement par gliptines serait la conséquence d'un déséquilibre du diabète, lui-même dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt que la cause de ce cancer. En effet, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète de type 2, situation clinique fréquente en diabétologie, peut, parfois, constituer le premier symptôme d'un cancer du pancréas avant même que celui-ci ne soit diagnostiqué avec l'apparition des symptômes habituellement évocateurs.

8.4.5.2 *Suivi national renforcé*

En complément du plan de gestion de risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance des analogues du GLP-1 a été instauré à la demande de l'ANSM.

8.4.5.2.1 Dulaglutide

Un rapport évalue le profil de sécurité national du dulaglutide à partir des effets indésirables graves rapportes entre le 31 mars 2017 et le 31 mars 2019 et dans leur totalité depuis le début du suivi (18 janvier 2016 = date de commercialisation)[151].

Entre le 31 mars 2017 et le 31 mars 2019 (deuxième période de suivi), 175 cas graves concernant le dulaglutide ont été rapportés, correspondant à 349 effets indésirables graves. L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés depuis le début du suivi, soit 276 cas graves pour 594 effets indésirables graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 61 ans [29-91] et le sex ratio hommes/femmes était de 1,03. Les SOC les plus représentés parmi les effets graves étaient, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=218, 36,7%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=61, 10,3%), les investigations (n=51, 8,6%), les atteintes rénales (n=38, 6,4%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=36, 6,1%), les effets cardiaques (n=31, 5,2%), les atteintes du système nerveux (n=28, 4,7%), les néoplasies (n=25, 4,2%).
Le CRPV en charge de ce dossier a demandé en accord avec le CRPV relecteur :

- Ajout en 4.4 du RCP : précautions d'emploi recommandant une vigilance accrue et un suivi renforcé en cas d'antécédents d'affections biliaires et pancréatiques (en effet, les effets hépatobiliaires sont listés en rubrique 4.4 et 4.8 du RCP, mais aucune mention sur les antécédents n'est précisée), et chez les patients ayant une fonction rénale < 50 ml/min.
- Ajout en 4.8 du RCP : augmentation des transaminases, insuffisance rénale car seule la déshydratation est listée (comme pour les autres GLP-1), ischémie gastro-intestinale.

La question des néoplasies pancréatiques (voire biliopancréatiques) reste en suspens étant donné les études contradictoires et leur évaluation doit se poursuivre.
Le suivi de ce dernier analogue GLP-1 mis sur le marché en France, associé à une forte exposition, doit continuer pour détecter d'éventuelles spécificités, en termes de type d'effets spécifiques au dulaglutide et/ou d'effets classe.

8.4.5.2.2 Exénatide

Un rapport de l'ANSM évalue les effets indésirables rapportés avec l'exénatide LP entre le 1er juin 2015 et le 31 mars 2019 (période considérée)[151].

L'analyse a porté sur 161 cas graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,8 ans [0-93] et le sexe ratio hommes/femmes était de 0,91. Trois décès pendant le suivi dont un d'un cancer pancréatique pendant la période de suivi 2017-2019. Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés, figurent les troubles gastro-intestinaux, les pancréatites, les insuffisances rénales, les

[151] ANSM. Compte rendu. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités BYDUREON (exénatide), TRULICY (dulaglutide) et XULTOPHY (liraglutide). 10/12/2019.

affections cutanées (très nombreux cas de problèmes cutanés localisés aux points d'injection), les néoplasies.

De l'analyse de la dernière période (mars 2017 – mars 2019), il ressort une baisse drastique de la notification spontanée en France à la suite des changements de titulaires d'AMM. Cette diminution du nombre de notifications est corrélée à une forte diminution des chiffres de vente depuis le dernier suivi. Le faible nombre de dossiers recueillis pendant cette période par rapport à l'ensemble du suivi ne modifie pas l'évaluation de ce dossier. Il est identifié dans ce rapport les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi (pancréatites, cancers digestifs, anomalies thyroïdiennes, effets rénaux, effets hépatobiliaires, perte de poids, effets au point d'injection, manifestations d'hypersensibilité, effets cutanés et effets digestifs à type d'obstruction intestinale, …).

A part les points soulignés ci-dessous qui devraient être pris en compte dans l'évaluation de ce dossier :
- ajout effets hépatiques en 4.8 du RCP,
- précautions d'emploi recommandant une vigilance accrue et un suivi renforcé pour les patients ayant des antécédents bilio-pancréatiques.

Aucun autre signal n'est mis en évidence dans cette dernière période de suivi (2017-2019). Nous sommes à 11 ans de commercialisation de l'exénatide LI (BYETTA) et à presque 5 ans de suivi pour exénatide LP ou QW (BYDUREON). Une nouvelle forme « suspension huileuse » (exénatide EQWS) a une AMM européenne depuis fin 2018 mais n'est pas commercialisée en France.
D'autres analogues GLP-1 sont arrivés sur le marché et l'exénatide LP a vu ses ventes diminuer. La très faible notification des effets indésirables essentiellement via les CRPV en 2018 et 2019 impose un arrêt du suivi, la plupart des questions posées devant être tranchées par d'autres méthodologies. Le rapporteur a donc demandé l'arrêt du suivi de l'exénatide LP.

8.4.5.2.3Liraglutide/insuline dégludec

Le rapport correspond à la 2ème période d'analyse entre le 1er avril 2017 et le 31 mars 2019[151]. Il porte sur l'analyse de l'ensemble des cas graves et les cas de pancréatites graves et non graves, colligés par le laboratoire et dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM. Une analyse des PSURs et de la littérature sur cette période de suivi a été également réalisée.

Entre le 1er avril 2017 et le 31 mars 2019, 27 observations graves correspondant à 59 effets indésirables ont été analysées (taux de notification de 0,2%). Il n'y a eu aucun décès. Un tiers des effets rapportés au cours de ce suivi appartient au SOC « troubles gastro-intestinaux » et étaient attendus avec le liraglutide, dont 11 pancréatites et 4 cancers pancréatiques. Un cas d'insuffisance rénale consécutive à une déshydratation liée aux vomissements et 2 cas d'acidose lactique avec insuffisance rénale sous metformine sont rapportés chez des patients âgés récemment mis sous XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). Deux cas de mésusage sont relevés : l'un dans le diabète de type 1 avec perte de poids et l'autre dans le cadre d'une tentative d'autolyse.

Aucun événement inattendu grave n'a été signalé au cours de cette deuxième période de suivi de 2 ans. En l'état actuel, les risques semblent bien identifiés. Les nouveaux signaux évalués au niveau européen, les maladies aiguës dues aux calculs biliaires et l'acidocétose diabétique, n'ont pas montré de surrisque avec le XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec); ces signaux sont maintenant clos. Les études épidémiologiques indiquent pour l'instant une absence d'augmentation du risque de cancers de tout type.

Le rapporteur a proposé néanmoins,
- une harmonisation des RCP entre les spécialités à base de liraglutide (XULTOPHY et VICTOZA) en rubrique 4.8 au niveau du SOC « atteintes du rein et des voies urinaires » avec l'ajout des effets « insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ».

- Une mention à la rubrique 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP sur le risque d'acidose lactique associée à la metformine pourrait être ajoutée afin de renforcer la surveillance de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé (lorsque XULTOPHY est associé à la metformine).

8.4.5.2.4 Conclusions du suivi national renforcé

Le rapport de l'ANSM[151] concluait que le CSP a confirmé l'effet de classe concernant les pancréatites, et notamment la nécessité d'harmoniser les rubriques 4.4 du RCP en implémentant la notion de prudence en cas d'antécédent de pancréatite, qui n'est pas toujours claire dans certaines annexes. De plus, les recommandations et la méthode de surveillance devraient être ajoutées quand ils sont absents.

Concernant les troubles digestifs, le comité a discuté des spécialités qui peuvent être associées avec la metformine. En effet, certaines peuvent causer des déshydrations (effet déjà listé, liés aux autres effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements ou diarrhées), qui pourrait conduire en cas d'association avec cet autre antidiabétique à un risque d'acidose lactique. Certains membres ont évoqué l'idée de rajouter une mention dans la rubrique 4.5 du RCP.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Etude canadienne sur bases de données médico-administratives comparant les gliflozines aux gliptines

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée à partir des bases de données médico-administratives provenant de 7 provinces canadiennes et de la base de données cliniques du Clinical Practice Research Datalink du Royaume-Uni[152]. L'utilisation des gliptines, des gliflozines et des analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a été décrite pour les nouveaux utilisateurs entre 2016 et 2018. Une approche méthodologique incluant à la fois les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents a permis de comparer les gliflozines aux gliptines en termes de risque d'évènements cardiovasculaires et de tolérance. Les utilisateurs de gliflozine ont été appariés à des utilisateurs de gliptine sur la base du score de propension le plus proche et selon un niveau comparable de traitement du diabète.

Le critère de jugement principal était un évènement cardiovasculaire majeur (ECM), défini comme un critère composite de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un décès d'origine cardiovasculaire.
Les critères de jugement secondaires comprenaient chacun des critères individuels des ECM en plus de la mortalité toutes causes confondues et d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires comprenaient l'infection urinaire grave, l'acidocétose diabétique et l'amputation des membres inférieurs.

Une cohorte a été créée pour l'ensemble des critères d'évaluation cardiovasculaire ainsi que pour chacun des trois critères d'évaluation portant sur la tolérance. L'incidence de la gangrène de Fournier a été évaluée de manière descriptive. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les rapports de risques instantanés (RRI) ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % comparant l'utilisation des gliflozines à celle des gliptines selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité ». Les analyses ont été réalisées pour chaque critère et dans chacune des régions participantes. Les résultats des 7 provinces canadiennes et ceux provenant du Royaume-Uni ont ensuite été regroupés à l'aide d'une méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires.

Résultats

Entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018, un total de 2 175 815 utilisateurs de médicaments antidiabétiques a été identifié, dont 166 722 nouveaux utilisateurs d'une gliflozine et 194 070

[152] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prévention d'évènements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2. État des pratiques. Mai 2020.

nouveaux utilisateurs d'une gliptine. Parmi les utilisateurs de gliflozine, 36,0 % ont débuté un traitement avec l'empagliflozine, 33,4 % avec la dapagliflozine et 30,6 % avec la canagliflozine. Au total, 209 867 nouveaux utilisateurs de gliflozine ont été appariés à 209 867 utilisateurs de gliptine.

Une diminution du risque d'ECM a été observée chez les personnes recevant une gliflozine comparativement à celles recevant une gliptine (RRI = 0,76; IC95 % [0,69-0,84]).
Une diminution du risque a été observée pour la mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51). Des résultats comparables ont été observés pour chacun des critères individuels des ECM.

Une diminution du risque d'infection urinaire grave a été observée chez les personnes recevant une gliflozine par rapport à celles recevant une gliptine (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80). Le taux d'incidence brut de la gangrène de Fournier était similaire chez les utilisateurs de gliflozine et de gliptine (0,08 contre 0,14 par 1 000 personnes-années). L'utilisation d'une gliflozine était également associée à un risque accru d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation d'une gliptine (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08). Aucune différence n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09).

Parmi les limites figurent :
- l'algorithme utilisé pour définir les décès cardiovasculaires a pu entraîner une erreur de classification et affecter les résultats,
- un possible biais de confusion par indication,
- une durée de suivi courte
- l'absence de randomisation.

8.5.2 Etude observationnelle sur le risque cardiovasculaire

Une étude observationnelle[153] sur le risque cardiovasculaire associé au liraglutide par rapport aux gliptines reposant sur des données de registres nationaux au Danemark et en Suède (étude fournie également dans le dossier XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec). Cette étude a inclus 46 804 patients (23 402 patients traités par liraglutide (+ metformine) et 23 402 patients traités par iDPP4 (+ metformine) avec un suivi moyen de 3,5 ans dans le groupe liraglutide et de 3,2 ans dans le groupe iDPP4. Les résultats de cette étude basée sur les registres de 2 pays nordiques, non détaillés dans le présent rapport, suggèrent que l'utilisation du liraglutide, seul ou avec l'insuline dégludec, a été associée à un risque significativement plus faible d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport aux gliptines (HR 0,90, IC à 95% [0,83–0,98]).

8.5.3 Données de remboursement en France

Les spécialités LYXUMIA (lixisénatide) solution injectable, SULIQUA (lixisénatide/insuline) solution injectable et RYBELSUS (sémaglutide) comprimé ne sont pas commercialisées en France, leur SMR est insuffisant.

La HAS a effectué en mai 2021 une requête sur la base de données de l'Assurance Maladie (base de données DCIRs) sur l'année 2018 et l'année 2019. Le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement des spécialités concernées par la réévaluation a été de 388.919 patients en 2019.

Tableau 34 : Données de remboursement des analogues du GLP-1 en 2018 et 2019

	Nombre de patients 2018 N - %	Nombre de patients en ALD diabète 2018	Nombre de patients 2019 N - %	Nombre de patients en ALD diabète 2019

[153] Henrik Svanström, Peter Ueda, Mads Melbye et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. Lancet Diabetes Endocrinol. December 5, 2018. Assessment report Xultophy_26 avril 2018_page 71.

TRULICITY (dulaglutide)	129 513	38,2 %	119 882	174 141	44,7 %	160 472
VICTOZA (liraglutide)	139 278	41 %	128 591	140 470	36,1 %	129 248
XULTOPHY (liraglutide/insuline)	49 129	14,5 %	45 725	61 152	15,7 %	56 809
OZEMPIC (sémaglutide)				40 801	10,4 %	37 358
BYDUREON (exénatide)	14 987	4,4 %	13 932	11 343	2,9 %	10 523
BYETTA (exénatide)	6 321	1,9 %	5 865	4 814	1,2 %	4 453

Parmi ceux-ci, les plus utilisés en France en 2019 étaient les spécialités à base de dulaglutide, TRULICITY avec 174 141 patients (44,7 %), puis les spécialités à base de liraglutide, VICTOZA avec 140 470 patients (36,1%) et associé à l'insuline pour XULTOPHY avec 61 152 patients (15,7 %).

L'âge moyen des patients avec une prescription d'un analogue du GLP-1 était de 63,8 en 2019. Un taux de 92,2 % des patients étaient en ALD diabète.

La prescription (initiale ou renouvellement sans distinction) a été majoritairement réalisée par un médecin généraliste (avec 246 179 prescriptions, soit 73 %) versus 127 511 prescriptions par un spécialiste en 2019 (soit 27 % des prescriptions).

08.6 Programme d'études

Aucune étude clinique n'est en cours actuellement avec TRULICITY (dulaglutide), BYETTA/BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide), XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec), LYXUMIA (lixisénatide), SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine).

8.6.1 OZEMPIC (sémaglutide)

Etudes cliniques interventionnelles en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SUSTAIN 11	NCT03689374 Sémaglutide hebdomadaire *versus* insuline asparte (3 fois par jour), en association à la metformine et à l'insuline glargine (U100) chez les patients diabétiques de type 2. Etude de phase III, multicentrique, multinationale, en ouvert, contrôlée, en groupe parallèle, randomisée	2021
STRIDE	NCT04560998 Sémaglutide *versus* placebo Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle, évaluation de l'impact du sémaglutide sur l'AOMI	2022
Sema MoA	NCT04032197 Effet du sémaglutide *versus* placebo sur l'athérosclérose chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2	2022
SUSTAIN néphropathie FLOW	NCT03819153 Evaluation du sémaglutide *versus* placebo sur la progression de l'insuffisance rénale et les maladies rénales chroniques chez les patients avec DT2 Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle	2024
SUSTAIN rétinopathie FOCUS	NCT03811561 Sémaglutide hebdomadaire *versus* placebo. Evaluation des effets à long terme du sémaglutide sur la rétinopathie diabétique chez les patients avec DT2 Etude de phase III, randomisée, en groupe parallèle	2026
REMODEL	Sémaglutide *versus* placebo	Non précisé.

	Etude sur l'inflammation rénale et l'hémodynamique	

- **Etude en vie réelle en cours** : étude SURE sur une cohorte de 217 patients en France, résultats attendus pour 2021 (NCT04083820).

8.6.2 RYBELSUS (sémaglutide)

L'étude clinique SOUL est en cours et a été conçue pour démontrer un bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide oral. L'objectif principal de SOUL est de démontrer que le sémaglutide oral réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) par rapport au placebo chez les patients atteints de DT2 et à haut risque d'événements cardiovasculaires. Le premier patient a été inclus en juin 2019 et l'essai devrait durer de 3,5 à 5 ans.

L'étude observationnelle PIONEER REAL en cours vise à suivre le contrôle glycémique chez les patients adultes avec DT2 qui n'ont pas été précédemment traités avec des médicaments hypoglycémiants injectables et qui initient un traitement avec du sémaglutide oral. Les pays concernés sont : Canada, Colombie, Danemark, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Arabie Saoudite, Espagne, Suède, Suisse et Royaume Uni. Cette étude sera finalisée fin 2024.

09 RESUME ET DISCUSSION

Compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine[154], la Commission s'est autosaisie pour réévaluer la classe des gliptines ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines. Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités concernées.

En préambule de cette réévaluation de classe, la Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.
L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC. Le diabète favorise également le développement d'une insuffisance cardiaque.
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 du myocarde 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 de la maladie. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques, comme la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

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

09.1 Périmètre de la réévaluation

Les analogues du GLP-1 (glucagon like peptide-1) augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et inhibent celle de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques de façon glucose-dépendante, contrôlant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales. Ils ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété, l'amplitude de ces effets variant suivant l'analogue utilisé[8].

A ce jour, cette classe comporte 5 molécules ayant une AMM en France : le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide et le sémaglutide.

La réévaluation porte sur ces 5 molécules parmi lesquelles le liraglutide et le lixisénatide ont une AMM sous forme d'association fixe avec de l'insuline basale :

- L'exénatide principe actif de BYETTA 5 µg et 10 µg et de BYDUREON 2 mg (qui est une forme à libération prolongée)
- Le liraglutide principe actif de VICTOZA 6 mg/ml, et de XULTOPHY 100 unités/ml (en association fixe avec l'insuline dégludec)
- Le lixisénatide principe actif de LYXUMIA 10 µg et 20 µg, et de SULIQUA 100 unités/ml+ 33 µg, 100 unités/ml + 50 µg (en association fixe avec l'insuline glargine)
- Le dulaglutide principe actif de TRULICITY 0,75mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg
- Le sémaglutide principe actif d'OZEMPIC 0,25mg, 0,5 mg et 1 mg sous forme injectable et de RYBELSUS 3 mg, 7 mg et 14 mg en comprimés.

A l'exception de RYBELSUS (sémaglutide) en comprimés en prise journalière, toutes ces spécialités s'administrent par voie injectable en administration quotidienne (BYETTA (exénatide), VICTOZA (liraglutide), XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec), LYXUMIA (lixisénatide), SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)) ou hebdomadaire (TRULICITY (dulaglutide), OZEMPIC (sémaglutide), BYDUREON (exénatide)).

Les spécialités à base de lixisénatide (LYXUMIA et SULIQUA) et le sémaglutide par voie orale (RYBELSUS) ne sont pas remboursables et pas commercialisées en France, en raison d'un SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM.

09.2 Données d'efficacité disponibles

9.2.1 Etudes cardiovasculaires

9.2.1.1 *Rappel des études cardiovasculaires déjà évaluées pour les spécialités TRULICITY (dulaglutide), BYETTA/BYDUREON (exénatide), LYXUMIA (lixisénatide), VICTOZA (liraglutide), OZEMPIC (sémaglutide), RYBELSUS (sémaglutide)*

La Commission avait précédemment évalué des études ayant comme critère de jugement principal un critère composite cardiovasculaire 3P-MACE (première survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal) pour le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le sémaglutide, et sur le critère 4P-MACE (ajout du critère angor instable nécessitant une hospitalisation) pour le lixisénatide. Il s'agit des études : ELIXA avec le lixisénatide[155], l'étude EXSCEL avec l'exénatide[156], l'étude LEADER avec le liraglutide[157,158],

[155] HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.
[156] HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/10/2018.
[157] HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.
[158] HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable[159], l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral[160] et l'étude REWIND[161] avec le dulaglutide.
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.

L'étude REWIND était la seule étude à avoir inclus majoritairement des patients en prévention primaire, avec 62,8 % des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire avérée.

9.2.1.2 *Nouvelles données disponibles*

- **Nouvelles données disponibles**

Les nouvelles données sur des critères cardiovasculaires sont uniquement issues de méta-analyses ou de comparaisons indirectes portant sur la classe des analogues du GLP-1 et suggèrent un bénéfice de cette classe sur des critères cardiovasculaires.
Les résultats de ces méta-analyses sont à interpréter avec précautions compte tenu de leurs limites, notamment l'hétérogénéité des populations incluses et la comparaison indirecte, affaiblissant leur niveau de preuve. Ces données sont présentées à titre informatif.

La méta-analyse de comparaison indirecte Zheng et al, 2018[136] qui a inclus 236 études cliniques randomisées portant sur 176 310 patients suggère que :
- les gliptines sont dépourvues de tout effet bénéfique sur la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle (très majoritairement du placebo) (HR = 1,02 IC95% [0,94 to 1,11]).
- les gliflozines réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,80 IC95% [0,71 – 0,89] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR = 0,79 IC95% [0,69 – 0,91]. Les gliflozines réduisent le risque d'AVC HR = 0,62 IC95% [0,54 – 0,72] et d'infarctus du myocarde HR = 0,86 IC95% [0,77 – 0,97]
- les analogues du GLP-1 réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,88 IC95% [0,81 – 0,94] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR=0,85 IC95% [0,77 - 0,94].

Cette méta-analyse comporte la limite de ne pas avoir inclus l'exhaustivité des études disponibles sur des critères cardiovasculaires, notamment les études REWIND avec le dulaglutide, PIONEER 6 avec le sémaglutide, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine n'ont pas été incluses.

La méta-analyse en réseau de comparaison indirecte d'Alfayez et al. 2020[75] sur des critères d'événements cardiovasculaires a inclus 7 études cliniques randomisées, contrôlées, en double-aveugle versus placebo évaluant les analogues du GLP-1 sur des critères cardiovasculaires portant sur 56 004 patients ayant un diabète de type 2 avec une maladie cardiovasculaire ou un risque de maladie cardiovasculaire. L'âge moyen des patients allait de 59,9 à 66,2 ans en fonction des études. La médiane de suivi était d'un minimum de 1,3 an à un maximum de 5,4 ans.
Cette méta-analyse en réseau suggère une différence en termes de réduction du critère composite 3P-MACE :

[159] HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.
[160] HAS. Avis de la commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.
[161] 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.

- avec le sémaglutide injectable versus le lixisénatide (OR = 0,71 IC95% [0,52–0,96]),
- avec le sémaglutide injectable, l'albiglutide, le liraglutide et le dulaglutide versus placebo.

La méta-analyse en réseau de comparaison indirecte de Tsapas et al. 2020[76] a inclus 453 études contrôlées, randomisées, d'une durée d'au moins 24 semaines portant sur 320 474 patients, et ayant évalué 21 traitements antidiabétiques. La durée médiane des études était de 26 semaines (interquartile range, 24 à 52 semaines). Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, la mortalité toutes causes (21 études, 145 694 patients) semblait réduite par rapport au placebo avec le sémaglutide par voie orale (OR 0,50 [CI 0,31 - 0,83]), l'empagliflozine (OR 0,67 [CI 0,55 - 0,81]), le liraglutide (OR 0,84 [CI 0,73 - 0,97]), l'exénatide libération prolongée (OR 0,86 [CI 0,76 – 0,98]), et la dapagliflozine (OR 0,89 [CI 0,80 – 0,99]).

La méta-analyse en réseau de comparaison indirecte Ida et al 2020[97] qui avait pour objectif de comparer les effets des antidiabétiques oraux (ADO) et des analogues du GLP-1 sur la fonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients atteints de diabète type 2 comporte de nombreuses limites ne permettant pas l'interprétation de ses résultats.

La méta-analyse de comparaison indirecte de Palmer et al 2021[98] dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice cardiovasculaire des gliflozines et des analogues du GLP-1 chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un risque cardiovasculaire et rénal. Au total, 764 études contrôlées, randomisées ont été sélectionnées, incluant 421 346 patients traités par hypoglycémiants (11 traitements différents), placebo ou soins standards. Une réduction de la mortalité toute cause, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la perte de poids était suggérée avec les gliflozines. Une réduction des AVC non fatals et de la variation du taux d'HbA1c était suggérée avec les analogues du GLP-1.

La méta-analyse de méta-analyses[99] de Zhu avait pour objectif de comparer 10 classes de médicaments antidiabétiques versus un placebo ou un comparateur actif en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (« MACE »), de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, et d'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques, prédiabétique ou à haut risque de diabète. Les résultats suggèrent un bénéfice sur les critères cardiovasculaires avec les gliflozines et les analogues du GLP-1.

9.2.2 Données sur le critère intermédiaire biologique de réduction d'HbA1c

La réduction de l'HbA1c pourrait avoir un rôle pour contrôler les microangiopathies/complications spécifiques du diabète, suggéré notamment par les données de suivi de l'étude ACCORD assortie de limites méthodologiques et donc sans démonstration formelle. Dans la mesure où aucune corrélation n'a démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les résultats d'études portant uniquement sur le critère biologique intermédiaire de variation d'HbA1c sont de moindre intérêt dans l'évaluation des antidiabétiques.

9.2.2.1 *Résumé des données sur le critère biologique intermédiaire de réduction d'HbA1c, déjà évaluées par la Commission*

Dans ses évaluations antérieures des spécialités à base d'analogues du GLP-1, la Commission avait évalué de nombreuses études portant sur la variation de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire. (cf annexe 3)

Les études portant sur la variation de l'HbA1c étaient des études versus placebo, ou versus un comparateur actif : un autre analogue du GLP-1, un antidiabétique oral ou l'insuline. Il s'agissait d'études réalisées en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie. Ces études étaient réalisées sur une durée allant de 24 semaines à 56 semaines, selon les études. Les variations du taux d'HbA1c constatés dans les études avec les analogues du GLP-1 étaient souvent supérieures à 1% (avec une différence minimale versus placebo de 0,4 % allant jusqu'à -1,53 %).

Les études en monothérapie avec les analogues du GLP-1 (excepté avec l'exénatide et le lixisénatide qui n'ont pas l'indication AMM) n'ont pas permis de les positionner par rapport aux médicaments de référence recommandés en première intention qui restent toujours actuellement la metformine, ou les sulfamides hypoglycémiants en cas d'impossibilité d'utiliser la metformine. Après échec des mesures hygiéno-diététiques, lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux du diabète de type 2, aucune nouvelle classe d'antidiabétique n'a apporté une démonstration suffisamment robuste permettant de détrôner ces molécules anciennes de leur positionnement en monothérapie en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique.

9.2.2.2 *Nouvelles données sur la variation d'HbA1c avec les analogues du GLP-1*

Dans le cadre de la réévaluation, les laboratoires ont fourni de nouvelles données cliniques issues d'études reposant sur la variation de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, à savoir :

- ✓ Avec le dulaglutide (TRULICITY)

Une étude clinique, AWARD-7 randomisée, en ouvert et dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du dulaglutide à 1,5 mg et 0,75 mg, versus insuline glargine. Cette étude a porté sur 577 patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale modérée à sévère. Le taux d'HbA1c moyen était de 8,58 ± 0,98 % à l'inclusion. Les analyses de la variation d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la randomisation ont démontré la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg et du dulaglutide 0,75 mg par rapport à l'insuline glargine, avec une marge de non-infériorité de 0,4 %, p unilatéral < 0,001, ainsi que la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine, avec une marge de non-infériorité de 0,3 %, p unilatéral < 0,001. En l'absence de démonstration de la supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine, l'analyse séquentielle de la variation d'HbA1c garantissant le contrôle de l'inflation du risque alpha ne pouvait être poursuivie.
Le caractère ouvert de cette étude de non-infériorité qui a comparé un traitement hebdomadaire versus un traitement quotidien représente une limite importante pour l'interprétation des résultats.

- ✓ Avec le liraglutide/insuline dégludec (XULTOPHY)

Une étude clinique, DUAL VIII, randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer et confirmer l'efficacité et la tolérance de l'association d'insuline dégludec et de liraglutide par rapport à l'insuline glargine en ajout des ADO chez les patients insuffisamment contrôlés par les ADO pendant 104 semaines. Cette étude a porté sur 1 012 patients atteints de diabète de type 2, avec une glycémie moyenne à l'inclusion de 8,49 %. Le critère de jugement principal était le temps nécessaire avant l'intensification du traitement, défini par une HbA1c supérieure à 7 % à au moins 2 visites. Après 104 semaines de traitement, 37,4% des patients du groupe liraglutide + insuline dégludec versus 66,2% des patients du groupe insuline glargine ont nécessité une intensification thérapeutique (HR=0,45 IC95% [0,38 ;0,54], p<0,0001).

- ✓ Avec l'association lixisénatide/insuline glargine (SULIQUA)

Une étude clinique, SOLIMIX, randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à un schéma insulinique d'intensification par une insuline prémix chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par une insuline basale en association à un ou deux antidiabétiques oraux. Cette étude a porté sur 887 patients. La non-infériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à l'insuline prémix a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26. La différence moyenne des moindres carrés entre le groupe iGlarLixi et le groupe insuline prémix était de -0,24% (IC 97,5% [-0,41 ; -0,08] p<0,001), la borne supérieure de l'IC 97,5% étant inférieure à celle de la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3%. La supériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à insuline prémix a été démontrée en termes de variation de poids entre l'inclusion et la semaine 26.

Une étude de phase III, Lixilan-G, randomisée, en ouvert et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du passage à SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à la poursuite du traitement par d'autres analogues du GLP-1 que le lixisénatide. Cette étude a porté sur 514 patients atteints de diabète de type 2. Le taux d'HbA1c est passé de 7,8 (0,6) % à 6,7 (0,8) % dans le groupe SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine), soit une diminution de -1,0 (0,05) %, versus 7,8 (0,6) % à 7,4 (0,8) % dans le groupe analogue du GLP-1, soit une diminution de -0,4 (0,05) %.

La différence de moyenne des moindres carrés est de -0,6 (0,07) (IC 95 % [-0,8 ; -0,5] p<0,0001). L'intérêt de cette étude est limité au regard de l'objectif de démonstration et du choix des comparateurs.

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 25 juillet 2018 de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) (SMR insuffisant), la Commission avait évalué une étude LIXILAN-L, ouverte avec 2 groupes parallèles de patients diabétiques de type 2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale, en association avec 1 à 2 antidiabétiques oraux (ADO), qui a comparé l'association fixe insuline glargine/lixisénatide par rapport à l'insuline glargine, avec ou sans metformine. Un total de 736 patients a été randomisé dont 367 patients dans le groupe IGlarLixi et 369 dans le groupe IGlar. A 30 semaines, la supériorité de l'association à ratio fixe IGlarLixi a été démontrée par rapport à l'insuline glargine en termes de baisse d'HbA1c, avec une différence de - 0,52 ± 0,060% IC95% [-0,633 ; -0,397], p<0,0001.
La Commission avait relevé que cette étude clinique ne permet pas de mettre en évidence l'apport et l'intérêt de l'administration de l'association fixe SULIQUA par rapport à un schéma insulinique multi-injections dans le contexte d'une intensification d'un traitement par insuline basale. La comparaison de SULIQUA à l'insuline glargine n'était pas optimale dans la mesure où la dose d'insuline était limitée à 60 UI dans le groupe insuline glargine et les patients du groupe SULIQUA pouvait recevoir du lixisénatide jusqu'à la dose maximale autorisée de 20 µg. De plus la limitation de la dose d'insuline à 60 UI dans le groupe insuline glargine n'a pas permis de mettre en évidence l'épargne insulinique avec l'utilisation de SULIQUA. Dans l'étude DUAL V réalisée avec XULTOPHY, la titration en insuline glargine n'étant pas limitée, l'étude a mis en évidence l'insuline « épargnée » avec l'ajout du liraglutide, avec une différence de dose d'insuline de 25 U (41 U XULTOPHY versus 66 U insuline glargine), d'où des hypoglycémies plus fréquentes en moyenne dans le groupe insuline seule (49,1% versus 28,4%). La variation des profils glycémiques en 9 points avec XULTOPHY versus insuline glargine avait été analysée dans une analyse post hoc de cette étude.

- ✓ Avec le sémaglutide (OZEMPIC)

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

09.3 Tolérance

L'évaluation initiale des données cliniques des spécialités à base des 5 analogues du GLP-1 dulaglutide, exénatide, liraglutide, lixisénatide et sémaglutide faisait ressortir des signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments.

Pour rappel, en 2016, l'ANSM avait publié les résultats d'une étude épidémiologique, afin d'investiguer le risque de survenue d'un **cancer du pancréas** associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Cette étude, qui a porté sur plus de 1,3 millions de patients atteints de diabète de type 2, n'avait pas fourni d'argument en faveur de l'existence d'un risque spécifique de ces traitements antidiabétiques.

La méta-analyse de Liu et al[77] n'a pas montré de surrisque de cancer associé aux analogues du GLP-1.
L'étude rétrospective de Liang et al[78] sur base de données américaines des cancers du pancréas et de la thyroïde associée à l'utilisation de l'exénatide versus d'autres hypoglycémiants n'a pas mis en évidence de surrisque de cancer ni du pancréas ni de la thyroïde.

Les données du suivi post commercialisation ne mettent pas en évidence de signal de cancer du pancréas. Toutefois, le cancer du pancréas fait toujours partie des risques importants potentiels figurant dans le plan de gestion des risques de chacune des molécules.

En complément du plan de gestion de risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM sur ces molécules. L'ANSM[151] a confirmé l'effet de classe concernant **les pancréatites**, et la nécessité d'harmoniser les RCP en implémentant la notion de prudence en cas d'antécédent de pancréatite.
Le RCP de chacune de ces molécules comporte une mise en garde sur la survenue de pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, la prise de l'analogue du GLP-1 doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, le traitement avec l'analogue du GLP-1 ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Concernant les troubles digestifs, l'association de ces molécules susceptibles d'entrainer des déshydrations (effet connu, lié aux effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements ou diarrhées) avec la metformine pourrait augmenter le risque d'acidose lactique.

Les données issues des nouvelles études cliniques sur la variation d'HbA1c confirment le profil de tolérance connu de ces molécules caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des céphalées, des réactions au site d'injection ainsi que la survenue d'hypoglycémies.

Les données de pharmacovigilance de routine ont montré des **événements d'hyperglycémie** liés à un arrêt de l'insuline chez des patients insulinorequérants traités par liraglutide. Pour éviter ces événements, il a été mentionné dans le RCP que le liraglutide n'est pas un substitut de l'insuline.

09.4 Discussion

Seules deux études sur des critères cardiovasculaires ont démontré une supériorité sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE (Major Adverse Cardiac Events comprenant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) comparativement au placebo, il s'agit des études :

- LEADER avec le liraglutide, chez des patients adultes diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire,
- REWIND avec le dulaglutide, chez des patients adultes diabétiques de type 2, majoritairement sans antécédent cardiovasculaire

Les autres études ont uniquement montré une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Deux études avec le sémaglutide, l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable et l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral ont démontré une non-infériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8 et non de 1,3, comme dans les autres études. Les données cardiovasculaires avec le sémaglutide sont donc de niveau de preuve inférieur par rapport aux autres produits.

Plusieurs méta-analyses de comparaison indirecte suggèrent un effet de classe de ces molécules en termes de bénéfice cardiovasculaire, bien que ces résultats soient limités par le niveau de preuve de ces études. Toutes les méta-analyses présentaient des limites communes en termes d'hétérogénéité :

- des populations incluses (visible en termes de durée de la maladie, ou de l'âge)
- des traitements comparés (en termes de l'intervention testée et de ses comparateurs, notamment en monothérapie ou non)
- des critères d'évaluation des traitements (dans la définition des événements, notamment les infarctus ou les accidents vasculaires cérébraux, et dans les longueurs de suivi)
- des caractéristiques des patients (souvent, on ne dispose que de mesures résumées sur la méta-analyse mais non entre essais, et entre groupes de traitement)
- entre organisation (différents centres recruteurs, potentiellement à l'origine de différences de case-mix, etc… donc d'effets « centres »)
- dans les critères de sélection des patients (en double aveugle ou non, critères d'exclusion, périodes de recrutement)

Contrairement à la canagliflozine, on ne dispose pas de résultats d'étude démontrant un éventuel effet néphroprotecteur avec les analogues du GLP-1.

Concernant les nouvelles données d'études cliniques portant sur la variation d'HbA1c, il est à noter qu'une étude clinique, SOLIMIX, randomisée, en ouvert, a démontré à 26 semaines la non-infériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à un schéma insulinique d'intensification par une insuline prémix chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par une insuline basale en association à un ou deux antidiabétiques oraux. Cette étude a porté sur 887 patients. La supériorité de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à insuline prémix a été démontrée en termes de variation de poids entre l'inclusion et la semaine 26.
Une étude de phase III, Lixilan-G, randomisée, en ouvert a évalué l'efficacité et la tolérance du passage à SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à la poursuite du traitement par analogues du GLP-1 chez 514 patients atteints de diabète de type 2, une différence en faveur du groupe SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) a été mise en évidence une différence intergroupe de -0,6 (0,07) (IC 95 % [-0,8 ; -0,5] p<0,0001).

Cependant, ces nouvelles données sont limitées à un résultat de non-infériorité en termes de variation d'HbA1c et ne sont pas accompagnées de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal avec le lixisénatide. La supériorité mise en évidence avec SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) par rapport à un schéma insulinique d'intensification par une insuline prémix en termes de perte de poids présente un intérêt limité, au regard des résultats attendus par la Commission en termes de morbi-mortalité et des autres alternatives.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie pour LYXUMIA (lixisénatide) et RYBELSUS (sémaglutide oral).

Sur le plan de la tolérance des analogues du GLP-1, leur profil de tolérance, commun à toutes les molécules, est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection.
Le signal concernant les pancréatites reste intégré au RCP des spécialités, et nécessite une information du patient.
Cependant, il n'a pas été identifié de nouveau signal avec ces molécules.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, démontré formellement pour TRULICITY (dulaglutide), VICTOZA (liraglutide) et XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec), suggéré par les méta-analyses (mais non démontré), pour l'ensemble de la classe. Des réserves sur la démonstration de non-infériorité pour OZEMPIC et RYBELSUS (sémaglutide) avec une marge de 1,8 ont été soulevées s'agissant de la sécurité cardiovasculaire.
En l'absence de donnée fournie, il n'est pas démontré d'impact de ces spécialités 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 uniquement avec TRULICITY (dulaglutide), VICTOZA (liraglutide) et XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).
En conséquence, parmi les analogues du GLP1, seules ces 3 spécialités apportent une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert identifié.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.
L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.
L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC.

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

Selon le consensus des Sociétés Savantes Américaine et Européenne du diabète ADA/EASD mis à jour en décembre 2019[162]**Erreur ! Signet non défini.**, chez le patient avec DT2 à haut risque, le choix de prescrire un analogue du GLP-1 ou une gliflozine pour réduire le MACE, le décès cardiovasculaire, l'insuffisance cardiaque, la maladie rénale, devraient être pris en compte.

En mars 2019, la Société Savante Américaine du diabète (ADA) a publié une mise à jour de ses recommandations[136], chez les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, le traitement de seconde ligne est un analogue du GLP-1 ou une gliflozine ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. Le choix peut se porter sur l'une ou l'autre de ces classes lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une maladie athéromateuse, en tenant compte des préférences du patient, mais aussi du coût plus élevé des analogues du GLP-1.

En décembre 2019, la Société Francophone du Diabète (SFD) a publié sa prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2[163]. Il est précisé que le choix d'une stratégie incluant une gliflozine ou un analogue du GLP-1 est intéressant chez le patient obèse (IMC ≥ 30 kg/m²). Ce choix s'impose chez les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque (dans l'attente de nouvelles données, les analogues du GLP-1 doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.

Les recommandations de la HAS[164] sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

---

[162] Buse, J. B. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Dia Care 43, 487–493 (2020).
[163] Darmon, P. et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. 2019.
[164] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

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

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

Place des analogues du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La Commission souligne également l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1ère intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. Le choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP-1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

Les analogues du GLP-1 se caractérisent par un effet important sur la baisse d'HbA1c et un effet sur la perte de poids. Seules deux molécules de cette classe, le dulaglutide et le liraglutide, ont démontré un intérêt clinique en termes de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE (supériorité versus placebo démontrée dans les études cardiovasculaires). Les autres molécules n'ont démontré qu'une non-infériorité versus placebo sur ce critère 3P-MACE. Même si les données des méta-analyses suggèrent un bénéfice cardiovasculaire pour l'ensemble de la classe des analogues, sans preuve formelle, ces données de non-infériorité permettent uniquement de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire de ces molécules, sans mise en évidence de bénéfice cardiovasculaire. S'agissant du sémaglutide, le niveau de preuve apporté par le sémaglutide oral ou injectable est inférieur aux autres molécules en raison du choix d'une marge de non-infériorité de 1,8 au lieu de 1,3 comme pour toutes les autres molécules.
Leur profil de tolérance est caractérisé par des événements digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des maux de tête, des lithiases biliaires et des douleurs au point d'injection.
Dans ce contexte, 5 des 7 spécialités avec molécules seules réévaluées, TRULICITY (dulaglutide), BYETTA (exénatide), BYDUREON (exénatide), VICTOZA (liraglutide) et OZEMPIC (sémaglutide), demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux et recommandées si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont

préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

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

Si la prescription d'un analogue du GLP-1 est envisagée, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, et avec le liraglutide dans l'étude LEADER le choix doit s'orienter préférentiellement vers TRULICITY (dulaglutide) et VICTOZA (liraglutide) ou son association fixe XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec).
BYETTA (exénatide) et BYDUREON (exénatide) sont donc des analogues du GLP-1 de seconde intention, en raison de l'absence de bénéfice cardiovasculaire démontré. OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté par l'étude cardiovasculaire (avec une marge de non-infériorité de 1,8), n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

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

En l'absence de nouvelles données probantes, RYBELSUS (sémaglutide par voie orale), LYXUMIA (lixisénatide) et SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

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

Le liraglutide (VICTOZA) et le dulaglutide (TRULICITY) peuvent être prescrits chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, contrairement à l'exénatide à libération prolongée (BYDUREON) non recommandé chez les patients avec une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min). L'exénatide n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les Plans de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doivent respecter le RCP (http://lecrat.fr/).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

011.1 TRULICITY (dulaglutide)

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

11.1.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui mettent en évidence un bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires avec le dulaglutide versus placebo, et des données des études cliniques ayant comme critère de jugement principal la variation d'HbA1c, et avec des méta-analyses d'interprétation limitée suggérant un effet classe sur ce critère le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités TRULICITY (dulaglutide) est <u>important</u> en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline.
Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités TRULICITY (dulaglutide) ne peut être qualifié ni en monothérapie, ni en bithérapie avec l'insuline, faute de données cliniques probantes.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

◗ <u>Intérêt de santé publique</u> :

Compte tenu :
- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- **de la réponse supplémentaire au besoin médical identifié :**
    - un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et des nouvelles données de tolérance disponibles avec le dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
    - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire attendu mais non démontré sur l'organisation des soins,

TRULICITY (dulaglutide) est 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 TRULICITY (dulaglutide) est :

- **important dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, 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, uniquement:**
  - **en bithérapie en association avec la metformine,**
  - **en trithérapie en association avec metformine et insuline**
  - **en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :**
  - **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**
  - **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant**
  - **en bithérapie en association avec l'insuline**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **en bithérapie en association avec la metformine,**
- **en trithérapie en association avec metformine et insuline**
- **en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription :

- **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**
- **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant**
- **en bithérapie en association avec l'insuline**

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

11.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.1.2.1 *En bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et une insuline*

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du dulaglutide en une injection hebdomadaire par rapport au placebo, dans l'étude REWIND sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,88, IC95 % [0,79 ; 0,99]**
- **des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,**

- **des nouvelles données de tolérance du dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,**
- **du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,**

et malgré :

- **la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude REWIND,**

La Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, 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 uniquement :

- **en bithérapie en association avec la metformine,**
- **en trithérapie en association avec metformine et insuline**
- **en trithérapie en association avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**

11.1.2.2 *En monothérapie, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en bithérapie avec une insuline*

Sans objet.

011.2 BYDUREON (exénatide)

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

11.2.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles, à savoir des études cliniques portant sur le critère de jugement biologique variation de l'HbA1c, de l'absence de résultats d'étude clinique mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire et bien que des méta-analyses d'interprétation limitée suggèrent un effet classe sur ce critère, de l'absence de nouveau signal de tolérance avec l'exénatide, le rapport efficacité/effets indésirables de BYDUREON (exénatide) est important.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

◗ <u>Intérêt de santé publique</u> :
Compte tenu :

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

- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
  - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins,

BYDUREON (exénatide) 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 BYDUREON est :

- **important uniquement :**

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux et aux posologies de l'AMM.

- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **en bithérapie en association avec la metformine,**
- **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,**
- **en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,**

chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

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

11.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.2.1 *En bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant*

Compte tenu :

- **de l'absence de démonstration de la supériorité de l'exénatide par rapport au placebo, dans l'étude EXSCEL sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère,**
- **des données initiales ayant démontré l'efficacité de l'exénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs,**
- **du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,**

et malgré

- **des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques robustes,**
- **des nouvelles données de tolérance de l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,**

la Commission estime que BYDUREON (exénatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2, en bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

11.2.2.2 *En monothérapie, en bithérapie avec une insuline, en trithérapie avec la metformine et une insuline*

Sans objet.

011.3 BYETTA (exénatide)

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

11.3.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles, à savoir des études cliniques portant sur le critère de jugement biologique variation de l'HbA1c, de l'absence de résultats d'étude

clinique mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire bien que des méta-analyses d'interprétation limitée suggèrent un effet classe sur ce critère, de l'absence de nouveau signal de tolérance avec l'exénatide, le rapport efficacité/effets indésirables de BYETTA (exénatide) est important.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

◗ Intérêt de santé publique :
Compte tenu
- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
  - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins,

BYETTA (exénatide) 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 BYETTA (exénatide) est :
- **important uniquement en association : à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux**
- **insuffisant en association à une insuline basale chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ce médicament.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :
- **en bithérapie en association avec la metformine**
- **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant**
- **en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant**
- **en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline**

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

- **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**
- **en bithérapie en association avec une insuline basale chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ce médicament.**

Taux de remboursement proposé : 65 %

11.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.3.2.1 *En bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et une insuline*

Compte tenu :
- **de l'absence de démonstration de la supériorité de l'exénatide par rapport au placebo, dans l'étude EXSCEL sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, seule une non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère,**
- **les données initiales ayant démontré l'efficacité de l'exénatide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs,**
- **du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,**

et malgré :
- **des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques robustes,**
- **des nouvelles données de tolérance de l'exénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,**

la Commission estime que BYETTA (exénatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2, en bithérapie avec la metformine, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie avec la metformine et une insuline.

11.3.2.2 *En monothérapie, et en bithérapie avec une insuline*

Sans objet.

011.4 VICTOZA (liraglutide)

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

11.4.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui mettent en évidence un bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires avec le liraglutide, et des données des études cliniques ayant comme critère de jugement principal la variation d'HbA1c, ainsi que des méta-analyses d'interprétation limitée suggèrent un effet classe sur ce critère, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités VICTOZA (liraglutide) est <u>important</u> en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline.
Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités VICTOZA (liraglutide) ne peut être qualifié ni en monothérapie, ni en bithérapie avec l'insuline, faute de données cliniques probantes

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

◗ <u>Intérêt de santé publique</u> :
Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement 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, 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 la réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
    - un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et des nouvelles données de tolérance disponibles avec le liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
    - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire attendu mais non démontré sur l'organisation des soins,
  VICTOZA (liraglutide) est 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 VICTOZA (liraglutide) est :

- **important uniquement dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiants, 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, uniquement :**
  - **o en bithérapie en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,**
  - **o en trithérapie en association avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :**
  - **o 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**
  - **o en bithérapie en association avec l'insuline.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **en bithérapie en association avec la metformine,**
- **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant**
- **en trithérapie en association avec metformine et insuline**
- **en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription :

- **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**
- **en bithérapie en association avec l'insuline.**

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

11.4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.4.2.1 *En bithérapie avec une insuline, en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec la metformine et une insuline*

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection quotidienne par rapport au placebo, dans l'étude LEADER sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 ; 0,96]**
- **des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,**
- **des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,**
- **du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui**

améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

et malgré :

- **la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER,**

la Commission estime que VICTOZA (liraglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le dulaglutide (TRULICITY) dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, 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 uniquement :

- **en bithérapie en association avec la metformine,**
- **en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant**
- **en trithérapie en association avec metformine et insuline**
- **en trithérapie en association avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**

11.4.2.2 *En monothérapie et en bithérapie avec une insuline*

Sans objet.

011.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

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

11.5.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre traitement préventif des complications du diabète.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) ne peut être qualifié ni en monothérapie, ni en bithérapie avec l'insuline, faute de données cliniques probantes. Il est <u>important</u> en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

◗ <u>Intérêt de santé publique</u> :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement 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, 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 la réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
  - un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et des nouvelles données de tolérance disponibles avec le liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
  - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire attendu mais non démontré sur l'organisation des soins,

XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est 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 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est :
- important

- **chez les patients dont le traitement par l'association libre de metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé**
- **chez les patients non contrôlés par l'association de metformine et d'insuline basale,**

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients avec un diabète insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **chez les patients dont le traitement par l'association libre de metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé**
- **chez les patients non contrôlés par l'association de metformine et d'insuline basale,**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription chez les patients avec un diabète insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral

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

11.5.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.5.2.1 *Chez les patients dont le traitement par l'association libre de metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé et chez les patients non contrôlés par l'association de metformine et d'insuline basale*

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du liraglutide en une injection quotidienne par rapport au placebo, dans l'étude LEADER sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère de jugement composite 3P-MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire, avec un HR = 0,86, IC95 % [0,77 ; 0,96]**
- **des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP-1, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules antidiabétiques en bithérapie ou en trithérapie,**
- **des nouvelles données de tolérance du liraglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,**
- **du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui**

améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

et malgré :

- **la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude LEADER,**

La Commission estime que XULTOPHY (liraglutide /insuline dégludec) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 chez les patients dont le traitement par l'association libre metformine/insuline basale et liraglutide est optimisé et chez les patients non contrôlés par l'association metformine/insuline basale.

11.5.2.2 *Chez les patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral*

Sans objet.

011.6 LYXUMIA (lixisénatide)

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

11.6.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗Compte tenu de l'absence de résultats probants sur des critères de morbi-mortalité dans un contexte où d'autres molécules disposent de ce type de données (étude de supériorité), et des limites méthodologiques des études ayant évalué la réduction d'HbA1c, en l'absence de nouvelles données le rapport efficacité/effets indésirables LYXUMIA (lixisénatide) est mal établi au regard des alternatives.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

◗ LYXYMIA (lixisénatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.

◗ Intérêt de santé publique :

Compte tenu

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. De plus, la canagliflozine a démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
    - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec le lixisénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
    - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins,

LYXUMIA (lixisénatide) 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 LYXUMIA (lixisénatide) est insuffisant dans les indications de l'AMM.

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

11.6.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

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

11.7.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu des nouvelles données limitées à un résultat de non-infériorité versus intensification insulinique en termes de variation d'HbA1c non accompagnées de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal avec le lixisénatide, dans un contexte où d'autres molécules disposent de ce type de données (étude de supériorité), le rapport efficacité/effets indésirables de SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) est mal établi au regard des alternatives.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

◗ SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

◗ <u>Intérêt de santé publique</u> :
Compte tenu
- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire

uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. De plus, la canagliflozine a démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec le lixisénatide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
  - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins,

SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) 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 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) est insuffisant dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

11.7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.8 OZEMPIC (sémaglutide)

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

11.8.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu des résultats de l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable ayant démontré une non-infériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8 et non pas de 1,3, comme dans les autres études, la démonstration apportée par le sémaglutide est de niveau de preuve inférieur par rapport aux autres analogues du GLP1. En l'absence de nouvelles données de meilleur niveau de preuve sur ce critère, le rapport efficacité/effets indésirables d'OZEMPIC (sémaglutide) est modéré.

◗ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

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

dégludec). OZEMPIC (sémaglutide), compte tenu du moins bon niveau de preuve apporté par l'étude cardiovasculaire (avec une marge de non-infériorité de 1,8), n'est pas à privilégier au sein de sa classe.

◗ Intérêt de santé publique :

Compte tenu

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec le sémaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
  - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire non démontré sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZEMPIC (sémaglutide) est :

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **En bithérapie en association à la metformine**
- **En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant**

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

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

◗ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.8.2.1 *En bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide*

Compte tenu,
- des données précédemment évaluées par la Commission, avec notamment,
- **les données initiales ayant démontré l'efficacité du sémaglutide en association à d'autres traitements antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs,**
- **l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo, dans l'étude SUSTAIN 6 sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, mais de la seule démonstration de la non-infériorité avec une marge de 1,8 et non pas de 1,3 comme avec les autres molécules,**

- des nouvelles données issues de méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire pour les analogues du GLP-1, effet cependant non confirmé par des études cliniques,
- de l'absence de nouveau signal de tolérance avec le sémaglutide,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime qu'OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

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

Sans objet.

011.9 RYBELSUS (sémaglutide)

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

11.9.1 Service Médical Rendu

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

◗ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

◗ Compte tenu de l'absence d'identification de nouvelles données probantes, sur des critères de morbi-mortalité dans un contexte où d'autres molécules disposent de ce type de données (étude de supériorité), et de l'absence de données rassurantes sur la biodisponibilité de RYBELSUS (sémaglutide), le rapport efficacité/effets indésirables de RYBELSUS (sémaglutide) reste mal établi au regard des alternatives.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.

◗ RYBELSUS (sémaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques.

◗ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. De plus, la canagliflozine a démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié :
    - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et malgré des nouvelles données de tolérance disponibles avec le sémaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
    - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'impact supplémentaire attendu mais non démontré sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYBELSUS (sémaglutide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.

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

11.9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

012 POPULATION CIBLE

La population cible de ces spécialités correspond aux patients atteints de diabète de type 2 non contrôlés par des antidiabétiques oraux et recommandées chez certains patients dans des situations particulières :
- si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c :
- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, un analogue du GLP-1 peut être associé à d'autres antidiabétiques, en bithérapie ou en trithérapie, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

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

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

<u>Estimation</u>
La population cible des analogues du GLP-1 est estimée à environ 213 000 patients.

013 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements
Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication la posologie et la durée de traitement.

Demandes de données
Compte tenu :
- **de l'absence de données homogènes sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des analogues du GLP-1,**
- **de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des analogues du GLP-1 restreinte à la 2eme ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie ou s'il existe un écart à l'objectif > 1% d'HbA1c et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants,**
- **du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatique,**

la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.
La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans.

Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

014 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

014.1 TRULICITY (dulaglutide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 300 037 3 2) TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 300 037 6 3) TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 302 164 5 3) TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 302 164 8 4)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 novembre 2014 Date des rectificatifs et teneur : - 16 juin 2017 (décision CE) : Ajout effet indésirable « angio-œdème » à la demande du PRAC suite au PSUR 4 - 22 février 2018 (décision CE) : variation ajoutant les données d'utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères suite à l'étude GBDX (AWARD 7) - 27 mars 2018 (approbation EMA) : Ajout effet indésirable « occlusion intestinale non mécanique » - 2 juillet 2018 (décision CE) : Variation ajoutant les résultats de l'étude GBDE (AWARD 10) (association de Trulicity 1,5 mg ou 0,75 mg avec un inhibiteur du SGLT2, avec ou sans metformine) + ajout effets indésirables « lithiase biliaire » et « cholécystite » suite au PSUR 6 - 31 janvier 2019 (avis positif CHMP) : variation concernant le risque d'insuffisance rénale aiguë - 15 mars 2019 (approbation EMA) : variation concernant le risque d'acidocétose diabétique (recommandations du PRAC) - 23 août 2019 (décision CE) : Renouvellement d'AMM, suppression du triangle noir - 21 octobre 2019 (décision CE) : variation intégrant les résultats de l'étude GBDJ (REWIND). - 18 novembre 2020 (décision CE) : ajout des compléments de gamme 3 mg et 4,5 mg - 11 février 2021 (avis CHMP) : variation, ajoutant l'évènement indésirable « vidange gastrique retardée » (fréquence rare) dans le RCP, et supprimant

	certains risques identifiés dans le PGR (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ05

014.2 BYDUREON (exénatide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli 4 stylos préremplis en verre avec aiguille(s) (CIP : 34009 280 120 1 2) 12 stylos préremplis en verre avec aiguille(s) (CIP : 34009 587 212 4 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) uniquement pour BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli B/12 (CIP : 34009 587 212 4 3)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juin 2011 Date des rectificatifs et teneur : - Variation II/0066 (EC décision du 11 janvier 2021) : mise à jour de la section 4.8 avec l'ajout de la thrombocytopénie d'origine médicamenteuse comme évènement indésirable de fréquence indéterminée, - Variation II/0064 (EC décision du 23 janvier 2020) : mise à jour des sections 4.2 et 4.4 afin de supprimer la limitation de l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et de la section 5.1 pour inclure les résultats d'une analyse de sous-groupe de l'étude EXSCEL réalisée dans un sous-ensemble de patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Plan de gestion des risques Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ01

014.3 BYETTA (exénatide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BYETTA 5 µg, solution injectable en stylo prérempli 1 cartouche(s) en verre de 60 dose(s) dans stylo jetable (CIP : 34009 378 092 6 9) 3 cartouche(s) en verre de 60 dose(s) dans stylo jetable (CIP : 34009 378 093 2 0) BYETTA 10 µg, solution injectable en stylo prérempli 1 cartouche(s) en verre de 60 dose(s) dans stylo jetable (CIP : 34009 378 094 9 8) 3 cartouche(s) en verre de 60 dose(s) dans stylo jetable (CIP : 34009 378 095 5 9)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 novembre 2006 Date des rectificatifs et teneur : - Variation II/0071 (11 janvier 2021) : mise à jour de la section 4.8 avec l'ajout de la thrombocytopénie d'origine médicamenteuse comme évènement indésirable de fréquence indéterminée. Plan de gestion des risques Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ01

014.4 VICTOZA (liraglutide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli 2 cartouche(s) en verre dans stylo pré-rempli de 3 ml (CIP : 34009 396 323 6 0)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 juin 2009 PGR européen en complément de la pharmacovigilance Date des rectificatifs et teneur depuis la dernière soumission : - Avril 2019 (mise à jour pharmacovigilance)

	- Août 2019 (mise à jour des données de l'étude pédiatrique Ellipse et données en add on iSGLT-2) - Octobre 2019 (mise à jour pharmacovigilance) - Septembre 2020 (mise à jour pharmacovigilance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BX07

014.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable 5 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 185 1 4)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 septembre 2014 Depuis son dernier examen par la Commission de la Transparence, l'AMM de Xultophy® a fait l'objet des quatre variations ci-dessous adoptées par l'EMA : - La première concernait l'intégration des données des études LEADER (Victoza®) et DEVOTE (Tresiba®), études de sécurité cardiovasculaires des molécules de Xultophy® prises séparément (présentées en section 10). Cette variation a notamment permis d'élargir la sécurité d'utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères, insuffisants cardiaques de classe III (classification NYHA), ainsi que chez les patients âgés. Cette variation a été adoptée en juin 2018. - La deuxième variation concernait l'intégration des données de l'étude DUAL IX. Cette étude (NN9068-4229) a comparé l'utilisation de Xultophy® et de l'insuline glargine U100 en ajout d'un inhibiteur des SGLT-2. Cette variation a été adoptée en septembre 2018 par l'EMA et intégrée au RCP. - La troisième variation concernait l'intégration de données sur l'initiation de Xultophy® en remplacement d'un traitement basal-bolus suite à l'étude Dual II réalisée au Japon (NN9068-4184) ainsi qu'aux données post-inscription. Cette variation a été adoptée en mai 2020 par l'EMA et intégrée au RCP (paragraphe 4.2 – *en remplacement d'un régime insulinique contenant une composante d'insuline basale*). - La quatrième variation concerne l'intégration de données de tolérance relatives aux amyloïdes cutanées suite aux recommandations (1) du PRAC. Cette variation a été adoptée en septembre 2020 et intégrée au RCP (paragraphes 4.2, 4.4 et 4.8).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10AE56

014.6 LYXUMIA (lixisénatide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	LYXUMIA 10 microgrammes, solution injectable 1 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 268 591 8 3) LYXUMIA 20 microgrammes, solution injectable 1 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 268 592 4 4) 2 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 268 593 0 5) LYXUMIA 10 microgrammes, solution injectable, LYXUMIA 20 microgrammes, solution injectable, kit d'initiation du traitement 1 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli vert - 1 cartouche(s) en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli bordeaux (CIP : 34009 268 769 1 3)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 1er février 2013 Date des rectificatifs et teneur : - Rectificatif du 2 mai 2016 : Mise à jour lors de la procédure EMEA/H/C/002445/II/0012, EMEA/H/C/002445/II/0013 et EMEA/H/C/002445/II/0014 suite aux résultats des études EFC12626 / GetGoal Duo-2, EFC12703 / GetGoal-O et EFC11319 /ELIXA. Variation qui impacte les rubriques 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », 5.1 « propriétés pharmacodynamiques » et 5.2 « propriétés pharmacocinétiques ». - Rectificatif du 18 septembre 2017 : Mise à jour lors de la procédure EMEA/H/C/2445/R/23 – L'AMM de Lyxumia est désormais pérenne et cette spécialité ne fait plus partie de la liste des médicaments qui nécessitent une surveillance accrue. Mise à jour également lors de la procédure EMEA/H/C/002445/IA/0021 avec la modification du code ATC. - Rectificatif du 25 février 2021 : Mise à jour de la durée de conservation qui passe à 30 mois. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Code ATC	A10BJ03

014.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SULIQUA 100 unités/mL + 33 microgrammes/mL, solution injectable en stylo prérempli 5 stylos préremplis en verre de 3 ml (CIP : 34009 300 947 4 7) SULIQUA 100 unités/mL + 50 microgrammes/mL, solution injectable en stylo prérempli 5 stylos préremplis en verre de 3 ml (CIP : 34009 300 947 1 6)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11 janvier 2017 Date des rectificatifs et teneur : - 19 avril 2018 : modification de la couleur du bouton doseur du stylo, modification des conditions de stockage lors de l'utilisation de 30 à 25°C et augmentation de la durée de conservation lors de l'utilisation de 14 à 28 jours - 3 septembre 2019 : nouvelle taille de boîte de 10 stylos - 17 février 2020 : mise à jour des sections 4.2 and 4.8 du RCP en mentionnant l'amyloïdose cutanée (PSUSA/00010577/201905) - 9 mars 2020 : extension d'indication « traitement chez l'adulte du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et en association à la metformine avec ou sans inhibiteurs de SGLT2 ». - 11 août 2020 : mise à jour des sections 4.2, 4.4 and 4.8 du RCP et des sections 2 et 4 de la notice (ajout du risque d'amyloïdose cutanée adopté lors du PRAC des 14-17 avril 2020) - 5 novembre 2020 : mise à jour de la notice (changement des coordonnées des représentants locaux en Italie, à Malte, en Slovaquie et aux Pays-Bas) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Code ATC	A10AE54

014.8 OZEMPIC (sémaglutide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'examen des observations du laboratoire : 21 juillet 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	OZEMPIC 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 510 7 5) OZEMPIC 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 510 9 9) OZEMPIC 1 mg, solution injectable en stylo prérempli 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli multidose jetable + 4 aiguilles (CIP : 34009 301 511 0 5)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée, rapporteur : Pays-Bas) : 9 février 2018 Engagements dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques et étude PASS (Post-Authorization Safety Study) Variation d'AMM depuis le dernier dépôt : - 17 octobre 2018 (insertion des résultats de l'étude SUSTAIN 7) - 13 décembre 2019 (mise à jour de la partie « Instruction d'Utilisation ») - 27 mars 2020 (mise à jour PSUR sur acidocétoses et pancréatites) - 20 septembre 2020 (mise à jour du PSUR sur l'hypersensibilité) - 3 décembre 2020 (insertion des résultats de l'étude SUSTAIN 9, en association à un iSGLT2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ06

014.9 RYBELSUS (sémaglutide)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'audition du laboratoire : 21 juillet 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	RYBELSUS 3 mg, comprimé Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 063 8 6) RYBELSUS 7 mg, comprimé Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 063 9 3) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 550 730 0 0) RYBELSUS 14 mg, comprimé Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 064 0 9) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 550 730 2 4)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 4 avril 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ06

015 ANNEXE 1 : INDICATIONS DE L'AMM, INDICATIONS REMBOURSABLES ET POSOLOGIE DES SPECIALITES CONCERNEES PAR LA REEVALUATION

Tableau 35 : Spécialités concernées par la réévaluation

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
BYETTA (exénatide) 5µg, 10 µg solution injectable	BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiants - aux thiazolidinediones - à la metformine et une thiazolidinedione - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA est également indiqué 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.	**IMPORTANT** en bithérapie en association à la metformine, **IMPORTANT** en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à l'insuline, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	Dose recommandée : 5 µg deux fois par jour pendant 1 mois puis 10 µg deux fois par jour	28/02/2007 05/11/2014 20/05/2015	Oui
BYDUREON (exénatide) 2 mg, solution injectable	BYDUREON est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 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.	**IMPORTANT** en bithérapie en association à la metformine, **IMPORTANT** en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à l'insuline, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, **INSUFFISANT** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	2 mg une fois par semaine	22/10/2014 19/09/2018	Oui

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
VICTOZA (liraglutide) 6 mg/ml **solution injectable**	VICTOZA 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 - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.	**IMPORTANT** en bithérapie en association à la metformine, **IMPORTANT** en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à l'insuline, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.	02/12/2009 18/03/2015 15/04/2015 07/09/2016 05/12/2018	Oui
XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) 100 unités/ml + 3,6 mg/ml **solution injectable**	XULTOPHY est indiqué dans le 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.	**IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé **IMPORTANT** dans l'indication du traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique lorsque la metformine associée à une insuline basale ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	Une fois par jour	20/01/2016 05/04/2017 06/12/2017	Oui
LYXUMIA (lixisénatide) 10µg, 20 µg **solution injectable**	LYXUMIA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.	**INSUFFISANT**	10 µg par jour pendant 15 jours puis 20 µg par jour	07/01/2015 08/06/2016	Non
SULIQUA (lixisénatide/insuline	SULIQUA est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment	**INSUFFISANT**	La dose doit être personnalisée en fonction de la réponse clinique et	25/07/2018	Non

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
glargine) 100 unités/ml + 33µg/ml 100 unités/ml + 50µg/ml solution injectable	contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et en association à la metformine avec ou sans inhibiteurs de SGLT2 (pour les résultats des études concernant les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).		est ajustée en fonction des besoins en insuline du patient. La dose de lixisénatide est augmentée ou diminuée parallèlement à la dose d'insuline glargine et dépend également du stylo utilisé.		
TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg Solution injectable	TRULICITY 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.	**IMPORTANT** en bithérapie en association à la metformine, Non sollicité en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à l'insuline, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	Une fois par semaine	29/04/2015 07/06/2017 02/12/2020	Oui
OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg solution injectable	OZEMPIC est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.	**IMPORTANT** en bithérapie en association à la metformine, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, **INSUFFISANT** en bithérapie en association à l'insuline, **IMPORTANT** en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, **INSUFFISANT** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	Une fois par semaine	20/02/2019	Oui
RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg comprimés	RYBELSUS est indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un	**INSUFFISANT**	3 mg par jour pendant un mois, puis 7 mg	16/12/2020	Non

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	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.		pendant un mois puis 14 mg par jour		

016 ANNEXE 2 : INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données présentées dans ce chapitre ont été fournies par les laboratoires.

016.1 TRULICITY (dulaglutide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité TRULICITY (dulaglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication :

- *Comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour contrôler la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 adultes*
- *Pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 adultes présentant une maladie cardiovasculaire établie ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire. »*

Le libellé d'AMM aux Etats-Unis mentionne explicitement l'indication de TRULICITY (dulaglutide) dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, contrairement au libellé d'AMM européen. Pour rappel, l'EMA avait considéré que la réduction de ce risque faisait partie intégrante de la prise en charge du diabète et par conséquent, a remplacé la notion de « contrôle glycémique » décrit comme objectif du traitement par « traitement du diabète de type 2 » qui regroupe à la fois le contrôle glycémique et la réduction des événements cardiovasculaires[165].

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population
Royaume-Uni	Oui	Identique à l'AMM
Allemagne	Oui	Identique à l'AMM
Pays-Bas	Oui	En association à un ADO : en cas d'échec de l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant à un dosage maximal chez les patients avec DT2 avec IMC ≥ 30 kg/m² En association à l'insuline basale : en cas d'échec de l'association metformine + insuline basale (+/- sulfamide hypoglycémiant) à un dosage maximal pendant au moins 3 mois chez les patients avec DT2 avec un IMC ≥ 30 kg/m²
Belgique	Oui	Après échec à un traitement optimal par metformine chez les patients ayant une Hb1AC > 7,5 %. Après un an de traitement, l'Hb1Ac doit être < 7 % ou avoir diminué de plus de 1 % pour poursuivre le traitement par GLP-1

[165] "*Therefore, CHMP considered it not justified to include a separate reference in section 4.1 of the SmPC as applied by the MAH, as this population is already covered by the approved therapeutic indication. However the CHMP acknowledges the benefit in terms of cardiovascular outcome demonstrated in the REWIND and is therefore of the view that the current wording of the indication which only makes reference to the treatment goal "improvement of glycaemic control" does not fully reflect the demonstrated effects with dulaglutide. The wording "treatment of T2DM" was therefore considered more relevant in section 4.1 of the SmPC, as it encompasses both glycaemic control and results on clinical outcomes such as cardiovascular complications, and a cross-reference to section 5.1 of the SmPC where the study results of the REWIND are reflected.*" Trulicity-H-C-2825-II-0040 : EPAR - Assessment report - Variation

Espagne	Oui	En association avec un autre anti-diabétiques (incluant l'insuline) chez les patients dont l'IMC > 30 kg/m²
Italie	Oui	En double ou triple association avec d'autres hypoglycémiants oraux ou avec l'insuline basale, dans les conditions suivantes : a) Patients sans événement CV antérieur, avec la dernière mesure A1c supérieure ou égale à 7% ; b) Patients avec un événement cardiovasculaire antérieur ou un risque cardiovasculaire élevé (*), avec prescription non subordonnée aux valeurs A1c ; c) En plus des points précédents, le patient doit présenter un risque accru d'hypoglycémie grave ou en tout cas présenter des activités quotidiennes qui ne requièrent pas l'utilisation d'autres classes d'agents hypoglycémiques. " *(*) Les sujets à haut risque cardiovasculaire sont définis comme ceux qui ont une probabilité, calculée à l'aide des cartes de risque cardiovasculaire italiennes, supérieure ou égale à 20 % de présenter un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel au cours des 10 années suivantes.*

016.2 BYETTA (exénatide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité BYETTA (exénatide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication en complément d'un régime alimentaire adapté et à la pratique d'activités physiques pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Restrictions d'emploi importantes :

- BYETTA (exénatide) n'est pas un substitut à l'insuline. BYETTA (exénatide) ne doit pas être utilisé dans le traitement du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique.
- L'utilisation concomitante de BYETTA (exénatide) avec l'insuline prandiale n'a pas été étudiée et ne peut être recommandée.
- BYETTA (exénatide) n'a pas été étudié chez les patients avec des antécédents de pancréatites. D'autres traitements antidiabétiques doivent être envisagés chez ces patients.

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (avril 2007)	– En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants ; – En association avec l'insuline. Les directives du NICE (décembre 2015) recommandent l'utilisation des analogues du GLP-1 en trithérapie, en association avec MET + SU chez patients avec : – Un IMC ≥ 35 kg/m² et des problèmes psychologiques ou autres problèmes médicaux spécifiques associés à l'obésité ; – Un IMC < 35 kg/m² et pour lesquels l'insulinothérapie aurait des conséquences professionnelles importantes, ou une perte de poids un impact bénéfique sur d'autres comorbidités importantes reliées à l'obésité.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
		Le NICE recommande de ne poursuivre le traitement par analogues du GLP-1 que si le patient présente une réponse métabolique favorable (réduction de l'HbA1c > 11 mmol/mol [1,0%] et perte de poids > 3% du poids corporel initial en 6 mois). Les analogues du GLP-1 peuvent être utilisés en association avec l'insuline, avec les conseils d'un spécialiste et le soutien d'une équipe multidisciplinaire.
Allemagne	Oui (avril 2007)	Il est recommandé de traiter les patients avec un IMC > 30 kg/m^2 et un taux d'HbA1c ≥ 7%. – En bithérapie avec la metformine ; – En bithérapie avec les thiazolidinediones ; – En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants ; – En trithérapie avec la metformine et les thiazolidinediones ; – En association avec l'insuline.
Pays-Bas	Oui (août 2007)	Patients avec un IMC ≥ 35 kg/m^2 et : – En bithérapie avec la metformine ou sulfamides ou thiazolidinediones ; – En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants ou metformine et les thiazolidinediones.
Belgique	Oui (janvier 2008)	BYETTA (exénatide) est indiqué en 3ème ligne après la metformine et les sulfamides hypoglycémiants. Restriction : aux patients ayant une réponse inadéquate à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants après 3 mois de traitement et un HbA1c > 7,5%. – En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants ; – En association avec l'insuline.
Espagne	Oui (octobre 2008)	Restriction : aux patients avec un IMC > 30 kg/m^2 ayant été traités par : – Metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants ; – Metformine et/ou thiazolidinediones (comme pour tous les GLP-1). En bithérapie avec la metformine ou sulfamides ou thiazolidinediones ; En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants ou avec la metformine et les thiazolidinediones ; En association avec l'insuline
Italie	Oui (décembre 2007)	– En bithérapie avec la metformine ou sulfamides ou thiazolidinediones ; – En trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants avec la metformine et les thiazolidinediones.

016.3 BYDUREON (exénatide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité BYDUREON (exénatide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication en complément d'un régime alimentaire adapté et à la pratique d'activités physiques pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Restrictions d'emploi importantes :
BYDUREON (exénatide) n'est pas recommandé comme traitement de 1ère intention chez les patients dont le régime alimentaire et l'exercice sont insuffisamment contrôlés.
BYDUREON (exénatide) ne doit pas être utilisé dans le traitement du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique.
L'utilisation concomitante de BYDUREON (exénatide) avec l'insuline prandiale n'a pas été étudiée.
BYDUREON (exénatide) est une formulation à libération prolongée d'exénatide. Ne pas coadministrer avec d'autres produits contenant de l'exénatide.
BYDUREON (exénatide) n'a pas été étudié chez les patients avec des antécédents de pancréatites. D'autres traitements antidiabétiques doivent être envisagés chez ces patients.

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (avril 2007)	Les directives du NICE (décembre 2015) recommandent l'utilisation des analogues du GLP-1 en trithérapie, en association avec MET + SU chez les patients avec : – Un IMC ≥ 35 kg/m² et des problèmes psychologiques ou autres problèmes médicaux spécifiques associés à l'obésité ; – Un IMC < 35 kg/m² et pour lesquels l'insulinothérapie aurait des conséquences professionnelles importantes, ou une perte de poids un impact bénéfique sur d'autres comorbidités importantes reliées à l'obésité. Le NICE recommande de ne poursuivre le traitement par analogues du GLP-1 que si le patient présente une réponse métabolique favorable (réduction de l'HbA1c d'au moins 11 mmol/mol [1,0%] et perte de poids d'au moins 3% du poids corporel initial en 6 mois). Les analogues du GLP-1 peuvent être utilisés en association avec l'insuline, avec les conseils d'un spécialiste et le soutien d'une équipe multidisciplinaire
Allemagne	Oui (avril 2007)	Il est recommandé de traiter les patients avec un IMC > 30 kg/m² et ayant été traités par : – Metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants ; – Metformine et/ou thiazolidinediones (comme pour tous les GLP-1). En bithérapie avec la metformine ou sulfamides ou gliflozine En association avec l'insuline En trithérapie avec metformine et les sulfamides ou metformine et thiazolidinediones
Pays-Bas	Oui (août 2007)	En ligne avec l'indication de l'AMM mais utilisation avec les gliflozines non remboursable.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
		Réservé aux patients ayant un IMC ≥ 35 kg/m²
Belgique	Oui (janvier 2008)	HBA1c > 7,5% après au moins 3 mois de traitement par un ou plusieurs antidiabétiques dont la metformine. IMC > 30 kg/m². En bithérapie avec la metformine ; En trithérapie avec metformine et sulfamides ou metformine et glinide ou metformine et thiazolidinediones ou metformine et insuline.
Espagne	Oui (octobre 2008)	En ligne avec l'indication de l'AMM, mais : – Patients avec un IMC > 30 kg/m² : metformine et/ou sulfamides ou metformine et/ou thiazolidinedione (comme pour tous les GLP-1) ; – Autorisation requise avant la dispensation en pharmacie (tous les GLP-1).
Italie	Oui (décembre 2007)	Spécialiste prescrivant uniquement dans le cadre d'un plan thérapeutique : après échec du traitement par voie orale, chez les patients atteints d'Hb1Ac > 7 (auparavant 7,5 - 8,5) ; risque élevé d'hypoglycémie.

016.4 VICTOZA (liraglutide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité VICTOZA (liraglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : "*VICTOZA is a glucagon−like peptide−1 (GLP−1) receptor agonist indicated:*

- *as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients 10 years and older with type 2 diabetes mellitus*
- *to reduce the risk of major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease*

Limitations of Use: Not for treatment of type 1 diabetes mellitus. Should not be coadministered with other liraglutide-containing products. »

Le libellé de l'indication AMM aux Etats-Unis prend en compte le bénéfice cardiovasculaire de VICTOZA (liraglutide).

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	VICTOZA 1,2 mg (liraglutide) est recommandé comme alternative thérapeutique, en bithérapie (avec metformine ou sulfamide) si : Le patient est intolérant ou présente un contre–indication à la metformine ou aux sulfamides et, Le patient est intolérant ou présente une contre-indication aux I DPP4 et aux glitazones. En trithérapie, VICTOZA 1,2 mg (liraglutide) est recommandé (en association à la metformine et à un sulfamide ou une glitazone) lorsque le contrôle glycémique est inadéquat. Le patient doit également avoir un IMC ≥ 35 kg/m²ou un IMC ≤ 35 kg/m² mais chez qui l'insulinothérapie ou la prise de poids est une situation préoccupante. Le traitement ne peut être maintenu que si une baisse d'HbA1c d'au moins 1% après 6 mois être obtenue en bithérapie.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
		Le traitement ne peut être maintenu que si une baisse d'HbA1c d'au moins 1% après 6 mois et une perte de poids d'au moins 3% est obtenue en trithérapie.
Allemagne	Oui	Oui
Pays-Bas	Oui	Après 2 ADO (Met & SU) à la dose maximale tolérée + IMC≥30 kg/m² ou lorsqu'elle est insuffisamment contrôlée après ≥3 mois d'insuline basale et de Metformine + IMC≥30kg/m²
Belgique	Oui	Après metformine, chez les patients avec une HbA1c>7,5% et IMC≥30kg/m²
Espagne	Oui	Réservé aux patients ayant un IMC > 30 kg/m²
Italie	Oui	Oui

016.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication « *XULTOPHY is a combination of insulin degludec, a long-acting human insulin analog, and liraglutide, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 50 units daily) or liraglutide (less than or equal to 1.8 mg daily).*
Limitations of Use: • Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise. • Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis. • Not recommended for use in combination with any other product containing liraglutide or another GLP-1 receptor agonist. • Not for treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis. • Has not been studied in combination with prandial insulin."

Prise en charge

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

Pays	Prise en charge		
	Oui / Non / en cours	Périmètres et conditions	
Italie	Oui	Initiation par le spécialiste	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale et ADO
Royaume-Uni	Oui	Pour les patients non contrôlés sous insuline basale (HbA1c >7,5%) et chez qui un analogue du GLP-1 est approprié pour l'intensification d'un traitement sous insuline basale.	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale
Pays-Bas	Oui	Après 2 ADOs (metformine & sulfamide) à la dose maximale tolérée, IMC≥30kg/m², contrôle insuffisant par insuline basale + ADO sur une période d'au moins 3 mois.	Patients insuffisamment contrôlés par insuline basale + ADO (metformine et/ou sulfamides)
Belgique	Oui	Après metformine et insuline basale, IMC≥30kg/m² et HbA1c>7,5%	Patients insuffisamment contrôlés par insuline basale + ADO

016.6 LYXUMIA (lixisénatide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité LYXUMIA (lixisénatide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne	Non	
Espagne	Oui	Restriction pour les patients avec IMC > 30 kg/m²
Royaume-Uni	Oui	Ecosse : en cours d'évaluation (SMC) à utiliser chez les patients pour lesquels un analogue du GLP-1 est approprié en tant qu'alternative aux autres analogues du GLP-1 existants. Pays de galles : en association avec une insuline basale avec ou sans ADO chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale
Belgique	Oui	IMC ≥ 30 kg/m² Règle d'arrêt de traitement : - uniquement pour la première prolongation de traitement : HbA1c < 7% ou réduction de HbA1c ≥ 1% par rapport à la valeur initiale lors de l'instauration de traitement. - pour les prolongations suivantes : le médecin confirme que le contrôle glycémique est suffisant.
Italie	Oui	En association avec une insuline basale ou un autre anti-diabétique chez ; - Les patients diabétiques avec HbA1c ≥7 et présentant des antécédents cardiovasculaires. - Les patients à haut risque cardiovasculaire, pas de restriction sur le taux d'HbA1c Prescription réservée aux spécialistes
Pays-Bas	Oui	Après échec de la bithérapie MET+SU IMC>30 kg/m². En association avec l'insuline chez les patients insuffisamment contrôlés par l'insuline basale avec metformine +/- SU IMC>30 kg/m².

016.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité SOLIQUA 100/33 (lixisénatide/insuline glargine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/ En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume Uni	Oui	Pas de restriction de population au niveau national. Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale et par ADO.

		(SMC) Pour les patients non contrôlés sous insuline basale (HbA1c >7,5%) et chez qui un analogue du GLP-1 est approprié pour l'intensification d'un traitement sous insuline basale.
Allemagne	Oui	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale.
Pays-Bas	Oui	-Patient non contrôlé ≥ 3 mois sous insuline basale -IMC ≥ 30 kg/m². -Prescription par un spécialiste
Belgique	Oui	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale et/ou par analogue du GLP-1 (HbA1c > 7.5%) IMC ≥ 30 kg/m².
Espagne	Non	Rejeté par les autorités, pas de changement du statut de remboursement après la mise à jour de l'AMM européenne en avril 2020
Italie	Oui	- Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale. - Evaluation chez les patients insuffisamment contrôlés par analogue du GLP-1 en cours. - Prescription par un spécialiste

016.8 OZEMPIC (sémaglutide)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité OZEMPIC (sémaglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication :
"*OZEMPIC is a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist indicated as:*

- *an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus*
- *to reduce the risk of major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease*

Limitations of Use: Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider another antidiabetic therapy. Not indicated for use in type 1 diabetes mellitus or treatment of diabetic ketoacidosis."

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	Oui	- Après échec de la bithérapie (MET + SU) à la dose maximale tolérée + IMC ≥ 30 kg/m² ou, - Après échec insuline basale + metformine depuis ≥ 3 mois + IMC ≥ 30 kg/m².
Belgique	Oui	- Après échec de la metformine, au début du traitement avec HbA1c > 7,5% + IMC ≥ 30 kg/m².
Espagne	Oui	- En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète + IMC ≥ 30 kg/m².
Italie	Oui	- HbA1c > 7,0 % - HbA1c <7 % si patient à haut risque cardiovasculaire ou antécédents d'événements cardiovasculaires graves

016.9 RYBELSUS (sémaglutide)

AMM aux Etats-Unis ;

La spécialité RYBELSUS (sémaglutide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	-	
Allemagne	Non	
Pays- Bas	Oui	
Belgique	En cours	
Espagne	-	
Italie	En cours	

017 ANNEXE 3 : RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

017.1 TRULICITY (dulaglutide)

Date de l'avis (motif de la demande)	29 avril 2015 (Inscription)
Indication	« TRULICITY est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 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** En association avec d'autres hypoglycémiants, 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. »
SMR (libellé)	**En monothérapie** : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. **En association avec d'autres hypoglycémiants**, y compris l'insuline : - **IMPORTANT e**n bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant - **INSUFFISANT** pour une prise en charge par la solidarité nationale en bithérapie avec l'insuline
ASMR (libellé)	Dans la mesure où les études comparatives d'évaluation de l'efficacité et la tolérance de TRULICITY versus des comparateurs actifs ne mettent pas en évidence d'avantage clinique du dulaglutide, la Commission estime que TRULICITY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en association avec

	d'autres hypoglycémiants, 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	02 décembre 2020 (Réévaluation et inscription des compléments de gamme)
Indication	Traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les adultes, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline uniquement : - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant. Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'AMM, qui correspond au périmètre d'AMM ayant un SMR suffisant et qui exclut donc la monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.
SMR (libellé)	SMR **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline [pour l'inscription des dosages à 3 et 4,5 mg]. Le SMR INSUFFISANT pour les dosages à 0,75 et 1,5 mg n'est pas remis en cause par cette évaluation (cf avis du 29 avril 2015). SMR **IMPORTANT** dans les indications en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	TRULICITY (dulaglutide) 0,75 et 1,5 mg : La Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg apporte une ASMR mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiants, 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 uniquement : - - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant. TRULICITY (dulaglutide) 3 et 4,5 mg : Les spécialités TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux présentations de TRULICITY (dulaglutide) déjà inscrites.

017.2 BYETTA (exénatide)

Date de l'avis (motif de la demande)	28 février 2007 (Inscription)
Indication	BYETTA (exénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
SMR (libellé)	**IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

ASMR (libellé)	BYETTA apporte une ASMR mineure (**ASMR de niveau IV**) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par BYETTA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement : – les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HBA1c à la mise sous traitement) ; – les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ; – le taux de maintenance du traitement ; – la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; – l'évolution de l'HBA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la Transparence. Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Date de l'avis (motif de la demande)	5 novembre 2014 (Extension d'indication)
Indication	BYETTA (exénatide) en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
SMR (libellé)	**IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 en association à une insuline basale avec la metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
ASMR (libellé)	En association à l'insuline basale et à la metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, compte tenu des données disponibles, à savoir une étude de non-infériorité exénatide versus insuline lispro, BYETTA (exénatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V, inexistante**).
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	20 mai 2015 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	BYETTA (exénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : – à la metformine – aux sulfamides hypoglycémiants – à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA (exénatide) est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
SMR (libellé)	En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BYETTA (exénatide) reste **IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 en association : – à la metformine – aux sulfamides hypoglycémiants – à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

	chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. – à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. Dans le traitement du diabète de type 2 en association à une insuline basale sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments, en l'absence de données cliniques versées au dossier, la Commission considère que le service médical rendu par BYETTA (exénatide) est **INSUFFISANT** pour une prise en charge par la solidarité nationale. Dans les indications obsolètes en association aux thiazolidinediones, la Commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.
ASMR (libellé)	-

017.3 BYDUREON (exénatide)

Date de l'avis (motif de la demande)	22 octobre 2014 (Inscription)
Indication	BYDUREON (exénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : – à la metformine – aux sulfamides hypoglycémiants – à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
SMR (libellé)	**IMPORTANT** dans le traitement du diabète de type 2 en association : – à la metformine – aux sulfamides hypoglycémiants – à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
ASMR (libellé)	Malgré l'existence de 5 études comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BYDUREON (exénatide) 2 mg versus des comparateurs actifs et en raison de : - faiblesses méthodologiques - l'hétérogénéité des patients inclus dans 4 d'entre elles, la quantité d'effet et le profil de tolérance de BYDUREON (exénatide) 2 mg dans chacune de ses 3 indications (en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide) ne peuvent être appréciés. En conséquence, la Commission estime que BYDUREON (exénatide) 2 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V, inexistante**) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 septembre 2018 (Extension d'indication)
Indication	BYDUREON (exénatide) en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments
SMR (libellé)	**Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine.
ASMR (libellé)	-

017.4 VICTOZA (liraglutide)

Date de l'avis (motif de la demande)	2 décembre 2009 (Inscription)
Indication	VICTOZA (liraglutide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique : - en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée - en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par VICTOZA (liraglutide) dans ses indications est **IMPORTANT**.
Place dans la stratégie thérapeutique	En bithérapie, VICTOZA (liraglutide) est une nouvelle alternative thérapeutique aux autres bithérapies recommandées. Cependant, la supériorité par rapport à la bithérapie de référence metformine + sulfamide n'a pas été établie, seule la non-infériorité a été établie. En trithérapie, les alternatives thérapeutiques sont les associations metformine + sulfamide hypoglycémiant + glitazone, metformine + sulfamide hypoglycémiant + éxénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf glitazone. On dispose d'une étude comparant VICTOZA (liraglutide) à l'insuline glargine et à l'éxénatide. En l'absence de comparaisons directes avec l'ensemble des trithérapies disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.
ASMR (libellé)	La Commission de la Transparence considère que VICTOZA (liraglutide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.
Etudes demandées	La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude (cf. annexe) auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par VICTOZA (liraglutide). Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement : - les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement) ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie.) ; - le taux de maintenance du traitement ; - la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; - l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la tolérance, au long cours (2 ans). La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence. Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Date de l'avis (motif de la demande)	18 mars 2015 (Extension d'indication)
Indication	VICTOZA (liraglutide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un

	régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »
SMR (libellé)	**INSUFFISANT** en **bithérapie en association à l'insuline basale**, **IMPORTANT** en **trithérapie en association à l'insuline basale et la metformine**, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	**En bithérapie avec l'insuline basale** Sans objet. **En trithérapie avec l'insuline basale et la metformine** Compte tenu de la supériorité du liraglutide démontrée par rapport au placebo et de son profil de tolérance, en l'absence de comparaison à un antidiabétique oral et tenant compte des limites méthodologiques de sa comparaison à l'insuline asparte, VICTOZA (liraglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Date de l'avis (motif de la demande)	15 avril 2015 (Réévaluation de l'ASMR la demande du CEPS, renouvellement de l'inscription, modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP)
Indication	VICTOZA (liraglutide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	**IMPORTANT en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant**, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC≥30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant.
ASMR (libellé)	Compte tenu de son efficacité en termes de réduction d'HbA1c dans des études versus placebo (les études versus comparateurs actifs présentant des limites méthodologiques), et du maintien de son efficacité à 78 semaines, **VICTOZA (liraglutide) continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ≥ 30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies**.

Date de l'avis (motif de la demande)	07 septembre 2016 (Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale)
Indication	VICTOZA (liraglutide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en : Monothérapie Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée à cause d'une intolérance ou d'une contre-indication.
SMR (libellé)	NA

ASMR (libellé)	NA
Autres recommandations	La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité VICTOZA (liraglutide) dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable dans l'indication : « Monothérapie lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée à cause d'une intolérance ou d'une contre-indication ».

Date de l'avis (motif de la demande)	05 décembre 2018 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	Patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire incluant des patients en insuffisance rénale chronique.
SMR (libellé)	La Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.
ASMR (libellé)	La Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions : VICTOZA (liraglutide) continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure **(ASMR IV)** en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC≥30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies - VICTOZA (liraglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

017.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

Date de l'avis (motif de la demande)	20 janvier 2016 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est **IMPORTANT** uniquement dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.
ASMR (libellé)	En l'absence de mise en évidence d'un avantage clinique par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2, dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

Date de l'avis (motif de la demande)	05 avril 2017 (Extension d'indication)

Indication	XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un analogue du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est **INSUFFISANT** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication « chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral.
ASMR (libellé)	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 06 décembre 2017 (Modification des conditions d'inscription avec réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique lorsque la metformine associée à une insuline basale ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec) est **IMPORTANT** dans l'indication du traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique lorsque la metformine associée à une insuline basale ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
ASMR (libellé)	ASMR V par rapport au schéma insulinique basal/bolus dans la prise en charge du diabétique de type 2 non équilibré par une association metformine et insuline.

017.6 LYXUMIA (lixisénatide)

Date de l'avis (motif de la demande)	7/01/2015 (Projet d'avis) (Inscription)
Indication	LYXUMIA (lixisénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR (libellé)	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	8/06/2016 (Inscription)
Indication	LYXUMIA (lixisénatide) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR (libellé)	Sans objet.

017.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

Date de l'avis (motif de la demande)	25/07/2018 (Inscription)
Indication	SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. Le laboratoire revendique une prise en charge dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + analogue du GLP-1 en une injection quotidienne sous forme d'association libre est optimisé.
SMR (libellé)	**INSUFFISAN**T pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR (libellé)	Sans objet.

017.8 OZEMPIC (sémaglutide)

Date de l'avis (motif de la demande)	20 février 2019 (Inscription)
Indication	OZEMPIC (sémaglutide) est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - En monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, - En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.
SMR (libellé)	- **IMPORTANT** : • en bithérapie en association avec la metformine • en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide **- INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale: • en monothérapie • en bithérapie en association avec un sulfamide • en bithérapie en association avec l'insuline basale • en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale
ASMR (libellé)	<u>En bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide</u> Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout du sémaglutide à la metformine par rapport à l'ajout du dulaglutide dans une étude randomisée en ouvert, - de la démonstration de la supériorité de l'ajout du sémaglutide à la metformine avec ou sans sulfamide, par rapport à l'ajout de l'exénatide LP dans une étude randomisée en ouvert, sans connaissance ni de la quantité d'effet spécifique de l'ajout du sémaglutide en situation de bithérapie avec la metformine, ni de celle de l'ajout du sémaglutide en situation de trithérapie avec metformine/sulfamide, - ces démonstrations se basant uniquement sur un critère intermédiaire, la variation d'HbA_{1c},

	- des résultats de l'étude de tolérance SUSTAIN6 qui a démontré que le sémaglutide n'induisait pas un surcroit d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, avec une marge de non-infériorité de 1,8, soit une tolérance d'une majoration de 80% du risque d'événements cardiovasculaires, - de l'absence de données démontrant une réduction du risque de morbi-mortalité avec le sémaglutide, dans un contexte où l'étude SUSTAIN6 n'a pas été conçue avec une démarche hypothécodéductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le sémaglutide par rapport aux alternatives, la Commission considère qu'OZEMPIC (sémaglutide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec la metformine (bithérapie) ou en association avec la metformine et un sulfamide (trithérapie) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. <u>En monothérapie, en bithérapie en association avec un sulfamide ou une insuline basale et en trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale</u> Sans objet.

017.9 RYBELSUS (sémaglutide)

Date de l'avis (motif de la demande)	16 décembre 2020 (Inscription)
Indication	Indications de l'AMM : Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - En monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Le laboratoire sollicite une inscription dans une indication restreinte par rapport à son AMM, à savoir uniquement en association avec les médicaments du diabète suivants : - En bithérapie avec la metformine - En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline
SMR (libellé)	I**NSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet.
Autres recommandations	La Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP-1, y compris RYBELSUS (sémaglutide) au cours de l'année 2021.

018 ANNEXE 4 : RAPPEL DES RESULTATS DES ETUDES AYANT COMME CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL INTERMEDIAIRE LA VARIATION D'HBA1C

018.1 TRULICITY (dulaglutide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg (inscription)	25 avril 2015	**Etude AWARD 3 :** étude en monothérapie : dulaglutide versus metformine **Etude AWARD 6 :** étude en bithérapie + metformine : dulaglutide versus liraglutide **Etude AWARD 5 :** étude en bithérapie + metformine : dulaglutide versus sitagliptine **Etude AWARD 2 :** étude en trithérapie + metformine + sulfamide : dulaglutide versus insuline glargine **Etude AWARD 4 :** étude en bi ou trithérapie : dulaglutide + insuline lispro ± metformine versus insuline glargine + insuline lispro ± metformine
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg (extension d'indication)	7 juin 2017	**Extension d'AMM reposant sur l'étude AWARD 8 :** étude en bithérapie + sulfamide : dulaglutide versus placebo (indication non demandée au remboursement)
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg (réévaluation ASMR) TRULICITY 3 mg, 4,5 mg (inscription)	2 décembre 2020	**Etude REWIND :** dulaglutide + traitements standards versus placebo + traitements standards (étude soumise pour la réévaluation) **Etude AWARD 11 :** dulaglutide 1,5 mg + metformine versus dulaglutide 3 mg + metformine versus dulaglutide 4,5 mg + metformine (étude soumise pour l'inscription)

Dans son avis d'inscription du 25 avril 2015, la Commission a évalué 5 études.
Etude AWARD 3 une étude randomisée, en groupes parallèles, double aveugle et double placebo, d'une durée totale de 52 semaines, qui a comparé une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg à la metformine **en monothérapie** chez des patients avec DT2 non contrôlés par mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO à dose non optimale. La metformine était administrée en 2 prises par jour à la dose journalière totale de 1,5 à 2 g.
Parmi les 1396 patients sélectionnés, 807 patients ont été randomisés (269 dans le bras dulaglutide 1,5 mg, 270 dans le bras dulaglutide 0,75 mg et 268 dans le bras metformine).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de taux d'HbA1c à 26 semaines.
Le taux d'HbA1c a diminué de **-0,71 %** dans le groupe dulaglutide 0,75 mg, de **-0,78 %** dans le groupe dulaglutide 1,5 mg et de **– 0,56 %** dans le groupe metformine. La différence a été de -0,1 (IC 95 % [-0,29 ; 0,01] p<0,001) entre le groupe dulaglutide 0,75 mg et le groupe metformine et de **-0,22 (IC 95 % [-0,36 ; -0,08] p<0,001)** entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe metformine.

Etude AWARD 6 une étude randomisée, en groupes parallèles, ouvert **en bithérapie avec la metformine versus liraglutide.**
Un total de 814 patients a été sélectionné, dont 599 ont été randomisés (population ITT) : 299 dans le bras dulaglutide 1,5 mg et 300 dans le bras liraglutide 1,8 mg. Un total de 559 patients ont complété les 6 mois de l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines.
A 6 mois, la réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion a été de (population ITT) **: -1,42%** dans le groupe dulaglutide (n = 299), **-1,36%** dans le groupe liraglutide (n = 300).
Soit une différence de réduction moyenne du taux d'HbA1c entre les bras de **-0,06%** en faveur du dulaglutide **(IC95% [-0,19 ; 0,07]),** mettant en évidence la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg versus le liraglutide 1,8mg sur le contrôle glycémique à 6 mois **(p<0,001).** Une analyse de sensibilité sur la population PP montrait des résultats similaires avec une réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion de (population PP) : **-1,48%** dans le groupe dulaglutide (n = 263), **-1,41%** dans le groupe liraglutide (n = 260).
Soit une différence de réduction moyenne du taux d'HbA1c entre les bras de **-0,08%** en faveur du dulaglutide **(IC95% [-0,21 ; 0,06]),** mettant en évidence la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg versus le liraglutide 1,8mg sur le contrôle glycémique à 6 mois **(p<0,001).**

Etude AWARD 5 en bithérapie avec la metformine versus sitagliptine
Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chacun des groupes de traitement. Parmi les 1 098 patients randomisés, 13 ont été exclus de l'analyse principale qui a porté sur 1085 patients (Placebo/sita : 177, Dulaglutide 0,75 : 302, dulaglutide 1,5 mg : 304, sitagliptine : 315).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 1 an
A 12 mois, la réduction moyenne du taux dHbA1c par rapport à la valeur initiale était (Population
ITT) : dans le groupe dulaglutide 1,5 mg : **-1,10% (0,06%)** (n = 301), dans le groupe sitagliptine : **-0,39% (0,06%)** (n = 311)
Soit une différence de réduction du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de **-0,71% (IC95% [-0,87% ;**
-0,55%], p<0,001), mettant en évidence la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine sur le contrôle glycémique.
Cette analyse était confirmée sur la population PP avec à 12 mois, une réduction moyenne du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale de : dans le groupe dulaglutide 1,5 mg : **-1,15% (0,06%)** (n = 228) dans le groupe sitagliptine : **-0,50% (0,06%)** (n = 239)
Soit une différence de réduction du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de **-0,65% (IC95% [-0,81% ;**
-0,48%], p<0,001), mettant en évidence la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine sur le contrôle glycémique. La supériorité de dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine sur le contrôle glycémique a également été démontrée.

Etude AWARD 2 en trithérapie avec metformine et sulfamide versus insuline glargine, randomisée, en groupe parallèle, en ouvert (double aveugle pour les doses de dulaglutide).
Un total de 1300 patients a été sélectionné et 810 patients ont été randomisés.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines.
A 12 mois, la réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c était de (population ITT) : **- 1,08% (ET : 0,06)** dans le groupe dulaglutide 1,5 mg (n = 263), **- 0,63% (ET : 0,06)** dans le groupe insuline glargine (n = 259)
Soit une différence de réduction moyenne entre les 2 groupes de **-0,45% IC 95% [-0,60, -0,29], p<0,001,** démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine sur le contrôle glycémique à 12 mois.
Ces résultats étaient confirmés sur la population PP avec une réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c de : **- 1,09% (ET : 0,07)** dans le groupe dulaglutide 1,5 mg (n = 219), **- 0,63%** (ET : 0,07) dans le groupe insuline glargine (n = 212)
Soit une différence de réduction moyenne entre les 2 groupes de **-0,46% IC 95% [-0,63, -0,29], p<0,001,** démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine sur le

contrôle glycémique à 12 mois. La supériorité de dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine sur le contrôle glycémique a également été démontrée.

Etude AWARD 4 en bi ou trithérapie en association à l'insuline lispro (±metformine), randomisée, groupes parallèles, ouverte (double aveugle pour les doses de dulaglutide).
Un total de 1 256 patients a été sélectionné et 884 patients ont été randomisés (=population ITT).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines.
A 26 semaines, la réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale était de (Population ITT) : **- 1,64%** dans le bras dulaglutide 1,5 mg (n = 273), **- 1,41%** dans le bras insuline glargine (n = 276).
La différence moyenne de réduction du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe insuline glargine était de **-0,22 IC95% [-0,38 ; -0,07], p<0.001,** démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine sur le contrôle glycémique à 6 mois. Une analyse de sensibilité sur la population PP montrait des résultats similaires avec une réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de (Population PP) : **- 1,69%** dans le bras dulaglutide 1,5 mg (n = 220), **- 1,42%** dans le bras insuline glargine (n = 223).
La différence moyenne de réduction du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe insuline glargine était de **-0,27 IC95% [-0,43 ; -0,11], p<0.001.**

Dans son avis du 7 juin 2017 d'extension d'indication « en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant » pour laquelle le laboratoire ne demande pas le remboursement, la Commission avait évalué une étude :

Etude AWARD 8 qui est une étude en bithérapie en association à un sulfamide, versus placebo.
Un total de 300 patients a été randomisé.
Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 24 semaines.
A 24 semaines de traitement, le taux d'HbA1c avait diminué de **-1,38 %** dans le groupe dulaglutide 1,5 mg (p<0,0001) contre **-0,11** dans le groupe placebo.

Dans son avis d'inscription de nouveaux dosages, à 3 et 4,5 mg du 2 décembre 2020, la Commission a évalué une étude.

Etude AWARD 11 dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du dulaglutide 4,5 mg ou du dulaglutide 3 mg, ou des deux, par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique défini par la variation de l'HbA1c par rapport à la randomisation, après 36 semaines de traitement, chez les patients adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par metformine seule.
Au total, 1 842 patients ont été randomisés et ont reçu une dose de médicament à l'étude. La population ITT était donc constituée de 612 patients dans le groupe dulaglutide 1,5 mg, de 616 patients dans le groupe dulaglutide 3,0 mg et de 614 patients dans le groupe dulaglutide 4,5 mg.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 36 semaines.
Le taux d'HbA1c avait diminué de **-1,64 %** dans le groupe dulaglutide 1,5 mg, de **-1,77 %** dans le groupe dulaglutide 3 mg et de **-1,93 %** dans le groupe dulaglutide 4,5 mg. La différence était de **-0,17 (IC 95 % [-0 ,29 ; -0,06] p=0,003** entre le groupe dulaglutide 1,5 et 3 mg et de **-0,34 (IC 95 % [-0,45 ; -0,22] p<0,001) entre** le groupe dulaglutide 1,5 et 4,5 mg.
La supériorité du dulaglutide 4,5 mg (p < 0,001) et du dulaglutide 3,0 mg (p = 0,003) a été démontrée par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes de réduction du taux d'HbA1c après 36 semaines de traitement.

018.2 BYETTA (exénatide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
BYETTA 5 µg, 10 µg (inscription)	28 février 2007	**Etude 112 :** étude en bithérapie + metformine : exénatide versus placebo **Etude 113 :** étude en bithérapie + sulfamide : exénatide versus placebo **Etude 115 :** étude en trithérapie + metformine + sulfamide: exénatide versus placebo **Etude GWAA :** étude en trithérapie + metformine + sulfamide : exénatide versus insuline glargine **Etude GWAD :** étude en trithérapie + metformine + sulfamide : exénatide versus insuline aspart biphasique **Etude GWAO :** étude en bithérapie ± metformine ou sulfamide : exénatide versus insuline glargine
BYETTA 5 µg, 10 µg (extension d'indication)	5 novembre 2014	**Etude GWCO :** étude en bi ou trithérapie : exénatide + insuline basale ± ADO versus placebo + insuline basale ± ADO **Etude de non-infériorité :** étude en trithérapie + insuline glargine + metformine : exénatide versus insuline lispro
BYETTA 5 µg, 10 µg (renouvellement d'inscription)	20 mai 2015	**Etude LEAD :** étude en bi ou trithérapie : exénatide + metformine ± sulfamide versus liraglutide + metformine ± sulfamide

Dans son avis en date du 28/02/2007, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide à la posologie de 5 µg et 10 µg/jour dans le diabète de type 2 notamment dans 6 études de phase III (en association à la metformine, à un sulfamide, à la metformine + sulfamide dans les 3 études versus placebo, en association à la metformine et aux sulfamides dans les 3 études versus insuline)

Etudes versus placebo

L'objectif des 3 études était de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 doses d'exénatide (5 et 10 µg) en association à un traitement hypoglycémiant oral à celles d'un placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 non contrôlé. Il s'agissait d'études randomisées en double aveugle avec, pour critère principal, **l'évolution du taux d'HbA1c après 30 semaines de traitement**. Les patients étaient inclus après une période de 4 semaines sous placebo.
L'efficacité et la tolérance de l'exénatide ont été évaluées à la posologie de 5 et 10 µg 2 fois par jour en injection sous cutanée.
Dans les 3 études, les patients diabétiques de type 2 étaient mal équilibrés par un anti-diabétique oral en monothérapie (metformine ou sulfamide, études 112 et 113) ou en bithérapie (metformine + sulfamide, étude 115). Les patients inclus avaient un IMC compris entre 27 kg/m^2 et 45 kg/m^2. L'HbA1C à l'inclusion dans les études 112 et 113 était comprise entre 7,1 % et 11 % et entre 7,5 % et 11 % dans l'étude 115.

Après 30 semaines de traitement une diminution significative du taux d'HbA1c par rapport au placebo a été observée sous exénatide 5 et 10 µg :

En bithérapie avec la metformine :
Dans l'étude 112, la variation moyenne d'HbA1c était de 0 ± 0,106 % dans le groupe placebo, contre -0,46 ± 0,112 % dans le groupe exénatide 5 µg et -0,86 ± 0,110 % dans le groupe exénatide 10 µg.
Dans l'étude 113, la variation moyenne d'HbA1c était de +0,06 ± 0,115 % dans le groupe placebo, contre -0,51 ± 0,111 % dans le groupe exénatide 5 µg et -0,91 ± 0,110 % dans le

groupe exénatide 10 µg.
En trithérapie avec la metformine et un sulfamide :
Dans l'étude 115, la variation d'HbA1c était de +0,12 ± 0,079 % dans le groupe placebo contre -0,66 ± 0,079 % dans le groupe exénatide 5 µg et -0,88 ± 0,080 % dans le groupe exénatide 10 µg.

Etudes versus insuline
L'objectif des études GWAA et GWAD a été d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide versus un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés malgré une bithérapie orale (metformine + sulfamide).
L'étude GWAO avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide versus un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés malgré une monothérapie orale (metformine ou sulfamide).
Les études étaient randomisées ouvertes, en groupes parallèles (GWAA et GWAD) ou en cross over (étude GWAO).
L'efficacité et la tolérance de l'exénatide administré 2 fois par jour en SC ont été comparées à celles de l'insuline glargine (Lantus, études GWAA et GWAO) et de l'insuline aspart biphasique (Novomix 30, étude GWAD).
Dans les 3 études, il s'agissait de patients diabétiques de type 2 mal équilibrés par une bithérapie ou une monothérapie orale (metformine et/ou sulfamide) à dose maximale tolérée.
Dans l'étude GWAA, les patients inclus avaient un taux d'HbA1c compris entre 7 et 10 % et un IMC compris entre 25 et 45 kg/m^2 ; dans l'étude GWAD le taux d'HbA1c était compris entre 7 et 11 % et l'IMC entre 25 et 40 kg/m^2 et dans l'étude GWAO, le taux d'HbA1c était compris entre 7,1 et 11 % et l'IMC entre 25 et 40 kg/m^2.
En trithérapie avec la metformine et l'insuline glargine :
Dans l'étude GWAA, **après 26 semaines de traitement**, le taux d'HbA1c avait varié de **-1,1 %** dans le groupe insuline et de **-1,13 %** dans le groupe exénatide, **(IC95 % [-0,18 ;0,13] p=0,7398).**
En trithérapie avec la metformine et l'insuline aspart biphasique :
Dans l'étude GWAD, **après 52 semaines de traitement,** le taux d'HbA1c avait varié de **-0,86 %** dans le groupe insuline aspart contre **-1,01 %** dans le groupe exénatide **(IC 95 % [-0,33 ; 0,04] p=0,1273).**
En bithérapie avec la metformine ou un sulfamide :
Dans l'étude GWAO, **après 26 semaines de traitement,** le taux d'HbA1c avait varié de **-1,41 %** dans le groupe insuline glargine et de **-1,43 %** dans le groupe exénatide **(IC 95 % [-0,20 ;0,15]).**

Dans son avis du 5 novembre 2014, pour une demande d'extension d'indication, dans l'indication : **en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments**, la Commission avait évalué 2 études :
L'étude GWCO, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'exénatide **en bithérapie (en association à l'insuline basale) ou en trithérapie (en association à l'insuline basale et à un antidiabétique oral : metformine ou pioglitazone), contrôlée versus placebo,** chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ou par l'insuline basale associée à un antidiabétique oral.
Un total de 261 patients a été randomisé (138 dans le groupe exénatide et 123 dans le groupe placebo). Dans chacun des groupes, un patient a quitté l'étude avant de recevoir le traitement. Par conséquent, la population d'analyse comprend 259 patients : 137 dans le groupe exénatide et 122 dans le groupe placebo. A 30 semaines, l'incidence des sorties d'étude a été comparable dans les 2 groupes (18,8% (n=26/138) dans le groupe exénatide et 17,9% (n=22/123) dans le groupe placebo). Le motif le plus fréquent était la survenue d'un événement indésirable dans le groupe exénatide (9,4% des patients versus 0,8% dans le groupe placebo)

et l'arrêt du traitement suite à la décision du patient dans le groupe placebo (8,9% des patients versus 5,1% dans le groupe exénatide).
A l'inclusion, les caractéristiques des patients des deux groupes étaient comparables, à l'exception du sexe avec significativement plus de femmes dans le groupe exénatide et une répartition différente des traitements par ADO (metformine et/ou pioglitazone) entre les deux groupes. L'âge moyen des patients était de 59 ans.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 30 semaines
Après 30 semaines de traitement, une diminution par rapport à la valeur initiale plus importante des taux d'HbA1c a été observée dans le groupe exénatide par rapport au groupe placebo : **-1,71% versus -1,00% (différence moyenne entre les groupes : -0,71%, IC95% [-0,95 ; -0,47], p<0,001).**

Etude de non-infériorité versus insuline lispro
Dans cette étude 637 ont été randomisés. Un total de 627 patients a reçu au moins une dose du traitement à l'étude (315 dans le groupe exénatide et 312 dans le groupe insuline lispro) (population en intention de traiter). La population per protocole comprenait 510 patients (soit 80,1% des patients randomisés) : 247 patients (78,2%) dans le groupe exénatide et 263 (81,9%) dans le groupe insuline lispro. Un total de 52 patients (16,5%) du groupe exénatide ont arrêté le traitement versus 46 patients (14,3%) dans le groupe insuline lispro. Le principal motif était une décision du patient (5,7% dans le groupe exénatide versus 9,0% dans le groupe insuline lispro) ou la survenue d'un événement indésirable (5,4% dans le groupe exénatide versus 2,5% dans le groupe insuline lispro). Il s'agit d'une **étude en trithérapie**, les patients recevant également de **l'insuline glargine et de la metformine** en plus des traitements étudiés.

Résultats sur le critère principal
A la semaine 30, la variation de taux d'HbA1c par rapport à la randomisation était de **-1,13 [-1,24,**
-1,03] dans le groupe exénatide et de -1,10 [-1,20, -1,00] dans le groupe insuline lispro. La non-infériorité entre l'exénatide et l'insuline glargine a été démontrée sur la population per protocole, en termes de variation de taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion car la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la marge définie à 0,4% ou 0,3% avec une différence **de -0,04%**
[-0,18 ; 0,11] (NS). Les résultats sur la population en intention de traiter confirmaient ces résultats.
La supériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline lispro n'a pas été mise en évidence dans la mesure où l'intervalle de confiance incluait le 0.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 20 mai 2015, la Commission a évalué une étude **en bi- ou trithérapie,** l'étude LEAD dont l'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide **en association à la metformine ± un sulfamide** par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement, chez 464 patients avec DT2. La non-infériorité de l'association metformine ± sulfamide + liraglutide par rapport à l'association metformine ± sulfamide + exénatide a été établie. **Après 26 semaines de traitement**, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide mais la différence entre ces 2 analogues du GLP-1 était faible (différence entre liraglutide et exénatide : **-0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ; p<0,0001).**

018.3 BYDUREON (exénatide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
BYDUREON 2 mg (inscription)	22 octobre 2014	**Etude DURATION 1 :** étude en mono, bi, tri ou quadrithérapie : exénatide hebdomadaire ± metformine ± sulfamide ± thiazolidine versus exénatide quotidien ± metformine ± sulfamide ± thiazolidine **Etude DURATION 5** : étude en mono, bi, tri ou quadrithérapie : exénatide hebdomadaire ± metformine ± sulfamide ± thiazolidine versus exénatide quotidien **Etude DURATION 2 :** étude en bithérapie : exénatide + placebo d'exénatide versus sitagliptine + placebo d'exénatide versus glitazone + placebo d'exénatide **Etude DURATION 6 :** étude en bi, tri ou quadrithérapie : exénatide ± metformine ± sulfamide ± thiazolidine versus liraglutide ± metformine ± sulfamide ± thiazolidine **Etude DURATION 3 :** étude en mono, bi ou trithérapie : exénatide ± metformine ± sulfamide versus insuline glargine ± metformine ± sulfamide
BYDUREON 2 mg (extension d'indication)	19 septembre 2018	**Etude DURATION 7 :** étude en bi ou trithérapie : exénatide + insuline basale ± metformine versus placebo + insuline basale ± metformine

Dans son avis d'inscription du 22 octobre 2014, la Commission avait évalué 5 études :

Etude DURATION 1

Un total de 152 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 151 patients dans le groupe exénatide 20 µg. Parmi les 295 patients (Population ITT), 44 (14,9%) patients étaient traités par règles hygiéno-diététiques, 131 (44,4%) patients par **monothérapie** (Metformine 35,9% ; Sulfamide 5,4% ; Thiazolidine 3,1%) et 120 (40,7%) **en bi ou trithérapie**. A l'inclusion, les traitements antidiabétiques oraux associés étaient distribués de façon équilibrée entre les 2 groupes.

Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 30 semaines

Dans l'analyse Per-Protocole, une réduction des valeurs d'HbA1c à 30 semaines a été observée par rapport à la valeur initiale dans chacun des 2 groupes **(-2,0% dans le groupe exénatide 2 mg et -1,6% dans le groupe exénatide 20 µg).** L'hypothèse de non-infériorité de exénatide 2 mg versus exénatide 20 µg a été démontrée, la borne supérieure de l'IC95% de la différence de réduction du taux d'HbA1c à 30 semaines étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie dans le protocole à 0,4%.

Etude DURATION 5

Un total de 129 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 125 patients dans le groupe exénatide 20µg. Parmi les 252 patients (Population ITT), 47 (18,7%) étaient traités par règles hygiéno-diététiques, 118 (46,8%) par **monothérapie** (MET 40,9% ; SU 3,6% ; TZD 2,4%) et 87 (34,5%) en **bi ou trithérapie** (MET + SU 23,4% ; MET+TZD 8,7% ; MET+TZD+SU 2,4%).

Résultats sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 24 semaines

Une réduction des valeurs d'HbA1c à 24 semaines a été observée par rapport à la valeur initiale dans chacun des 2 groupes : **-1,4 % dans le groupe exénatide 2 mg et -1,2 % dans le groupe exénatide 20 µg.** L'hypothèse de non-infériorité de exénatide 2 mg versus exénatide 20 µg a été démontrée.

Etude DURATION 2

Un total de 170 patients dans le groupe exénatide 2 mg et de 172 patients dans le groupe sitagliptine ont été randomisés. Le niveau d'HbA1c initial était similaire dans les 2 groupes (exénatide 2 mg : 8,6% ; sitagliptine : 8,5%). Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 6,1 ans en moyenne dans le groupe exénatide 2 mg et 5,4 ans dans le groupe sitagliptine. La dose moyenne de metformine à l'inclusion était de 1 550mg/j.

Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c plus importante dans le groupe
exénatide 2 mg que dans le groupe sitagliptine a été observée : **-1,6 % versus -0,9%, différence intergroupe : -0,6%, IC95% [-0,89 ; -0,37] ; p<0,0001.**

Etude DURATION 6
Un total de 461 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 451 patients dans le groupe liraglutide. La metformine (pour 31,5% des patients) et l'association metformine + sulfamide (pour 60,6% des patients) étaient les traitements antidiabétiques oraux les plus souvent associés aux traitements étudiés.

Résultats sur le critère de jugement principal : Evolution du taux d'HbA1c (%) à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, la non-infériorité de l'exénatide 2 mg versus le liraglutide n'a pu être démontrée car la borne supérieure de l'IC95% était supérieure à la marge de non-infériorité de
0,25, avec une différence intergroupe de **+0,3 ± 0.1%, IC95% [0,14 ; 0,40].** Les résultats de l'analyse PP ont été confirmés lors de l'analyse en ITT (Différence intergroupe de +0,2 ± 0.1% (IC95% [0,08 ; 0,33]).

Etude DURATION 3
Un total de 233 patients dans le groupe exénatide 2 mg et de 234 patients dans le groupe insuline glargine ont été randomisés. La dose moyenne de metformine à l'inclusion était d'environ 2 g/jour dans les 2 groupes.
Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, exénatide 2 mg a été supérieur à l'insuline glargine sur la réduction du taux d'HbA1c : différence de **-0,2 ± 0,1% (p=0,017).**

Dans l'avis du 19 septembre 2018, lors de l'extension d'indication « en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments », la Commission avait évalué une étude en **bi ou trithérapie (en association à l'insuline basale ± la metformine),** l'étude DURATION 7.
Un total de 464 patients a été randomisé pour recevoir de l'exénatide une fois par semaine (n = 233) ou du placebo (n = 231). Au total, 82,6% des patients (n=381) étaient traités par metformine à l'inclusion
Résultats sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c (%) à 28 semaines
La réduction du taux d'HbA1c a été de **- 0,96% (IC 95% [-1,11 ; -0,80])** dans le groupe exénatide versus **- 0,23% (IC 95% [-0,38 ; -0,07])** dans le groupe placebo ; soit une différence de **- 0,73% (p < 0,001)** entre les deux groupes de traitement.

018.4 VICTOZA (liraglutide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
VICTOZA 6 mg/ml (inscription)	2 décembre 2009	**Etude LEAD 1 :** étude en bithérapie + sulfamide : liraglutide versus placebo versus glitazone **Etude LEAD 2** : étude en bithérapie + metformine : liraglutide versus placebo versus sulfamide **Etude LEAD 4 :** étude en trithérapie : liraglutide + metformine + glitazone versus placebo + metformine + glitazone **Etude LEAD 5 :** étude en trithérapie : liraglutide + metformine + sulfamide versus placebo + metformine + sulfamide versus insuline glargine + metformine + placebo **Etude LEAD 6 :** étude en bi ou trithérapie : liraglutide + metformine ± sulfamide versus exénatide + metformine ± sulfamide
VICTOZA 6 mg/ml (extension d'indication)	18 mars 2015	**Etude 3948 :** étude en trithérapie : liraglutide + metformine + insuline dégludec versus insuline asparte + metformine + insuline dégludec **Etude 3917** : étude en bi ou trithérapie : liraglutide + insuline basale ± metformine versus placebo + insuline basale ± metformine
VICTOZA 6 mg/ml (réévaluation et renouvellement d'inscription)	15 avril 2015	**Etude NN2211-1860 :** étude en bithérapie : liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine **Etude de suivi de LEAD 2** **Etude post inscription EVIDENCE :** étude non comparative **Etude NN1250-3916 :** étude en bithérapie : liraglutide ± insuline basale versus placebo ± insuline basale, chez les insuffisants rénaux
VICTOZA 6 mg/ml (extension d'indication)	7 septembre 2016	**Pas de nouvelles données**
VICTOZA 6 mg/ml (réévaluation)	5 décembre 2018	**Etude LEADER :** étude en bithérapie : liraglutide + traitement antidiabétique standard versus placebo + antidiabétique standard sur des critères cardiovasculaires

Dans son avis d'inscription du 2 décembre 2009, la Commission avait évalué 5 études :

Etudes en bithérapie

Etude LEAD 1

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avec cinq groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association au glimépiride par rapport à un placebo et à la rosiglitazone, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥7% et ≤10%).

Résultats sur le critère de jugement principal : la variation d'HbA1c à 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride + liraglutide que chez ceux sous glimépiride + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et placebo **de -1,3%, p<0,0001,** entre liraglutide 0,6 mg/j et placebo de **-0,8%, p<0,0001).**

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + rosiglitazone a été testée.

Dans les groupes de traitement par liraglutide 0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. Dans ces groupes de traitement, la non-infériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + rosiglitazone a été établie.
Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT pour les groupes de traitement par liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j mais pas pour le groupe de traitement par liraglutide 0,6 mg/j.
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride + liraglutide que chez ceux sous glimépiride + rosiglitazone (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et rosiglitazone : **-0,7%, p<0,0001).**
La diminution du taux d'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la 12ème semaine de traitement.

Etude LEAD 2
Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avec cinq groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association à la metformine, par rapport à un placebo et au glimépiride, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥7% et ≤10%).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine + liraglutide que chez ceux sous metformine + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et placebo de **-1,1%, p<0,0001, entre liraglutide 0,6 mg/j et placebo de -0,8%, p<0,0001).**
Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride a été testée.
Dans les groupes de traitement par liraglutide 0,6 mg/j et 1,2 mg/j, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. Dans ces groupes de traitement, la non-infériorité de l'association metformine+ liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride a été établie.
Après 26 semaines de traitement, la supériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride n'a pas été établie.
La diminution du taux d'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la 18ème semaine de traitement dans les groupes traités par liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg et dans le groupe glimépiride. Dans le groupe placebo, l'HbA1c a augmenté jusqu'à la 12ème semaine pour revenir à un taux comparable à l'état initial après 26 semaines de traitement.

Etudes en trithérapie
Etude LEAD 4
Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de liraglutide, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, en association à la metformine et à la rosiglitazone, par rapport à un placebo, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥7% et ≤10%) par une bithérapie par metformine et rosiglitazone.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg/j et **placebo : -0,94%, p<0,0001).**

Etude LEAD 5
Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et ouverte versus insuline glargine, avec trois groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du liraglutide en association à la metformine et au glimépiride par rapport à un placebo et à l'insuline glargine, après 26 semaines de traitement, chez des patients

diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥7% et ≤10%) par une bithérapie par metformine et glimépiride.
Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + placebo (différence entre liraglutide 1,8 mg/j et placebo : **-1,09%, IC95% [-1,28 ; -0,90] ; p<0,0001).**

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + insuline glargine a été testée.
Dans la population PP, le taux initial d'HbA1c était de 8,3% dans le groupe liraglutide et de 8,2% dans les groupes placebo et insuline. Ce taux a diminué de **-1,35** dans le groupe liraglutide et **de -1,10** dans le groupe insuline, soit une différence de -0,25 IC 95% [-0,40 ; -0,09].
La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + insuline glargine a été établie.
Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + insuline (différence entre liraglutide 1,8 mg/j et insuline : **-0,24%, IC95% [-0,39 ; -0,08] ; p<0,0001).**

Etude versus exénatide
Etude LEAD 6 – étude en bi ou trithérapie
Etude de phase III, randomisée, ouverte dont l'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide en association à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥7% et ≤11%) par la metformine et/ou un sulfamide depuis au moins 3 mois. Environ un tiers des patients étaient traités par un seul ADO (metformine ou sulfamide) et deux tiers étaient traités par des ADOs en association (metformine + sulfamide).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
Dans la population PP, le taux initial d'HbA1c était de 7,0% dans le groupe liraglutide et de 7,2% dans le groupe exénatide. Ce taux a diminué de -1,16 dans le groupe liraglutide et de -0,87 dans le groupe exénatide, soit une différence de **-0,29% IC 95% [- 0,45 ; - 0,13].**
La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + exénatide a été établie.
Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.
Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : **-0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ; p<0,0001).**
Dans les deux groupes de traitement, le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 12ème semaine, de façon plus marquée dans le groupe traité par liraglutide 1,8 mg que dans le groupe traité par exénatide 20µg. A partir de la 12ème semaine, ce taux a augmenté dans les deux groupes de traitement.

Dans son avis du 18 mars 2015, pour l'extension d'indication « dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. » la Commission a évalué 2 études.

Etude en trithérapie, en association à la metformine et à l'insuline dégludec

Etude 3948

L'étude 3948 est une étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, et multicentrique. L'objectif principal de cette étude était de comparer à 26 semaines l'efficacité de l'ajout du liraglutide chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline dégludec et metformine, versus l'ajout d'insuline asparte. 177 patients traités par metformine et insuline dégludec ont été randomisés en deux groupes : liraglutide (n=88), insuline asparte (n=89).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines. Cette étude a montré une diminution du taux d'HbA1c en faveur du liraglutide, en association avec l'insuline dégludec et la metformine, par rapport à l'insuline asparte à 26 semaines, avec une différence intergroupe **de -0,3, (IC95% [-0,53 ; -0,12]).** L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -0,3.

Etude en bi ou trithérapie, en association à l'insuline basale +/- metformine
Etude 3917
Il s'agit d'une étude de phase IIIb randomisée, comparative, en double aveugle, et multicentrique.
L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du liraglutide sur le contrôle glycémique versus placebo après 26 semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale avec ou sans metformine.
450 patients traités par insuline basale avec ou sans metformine ont été randomisés en deux groupes : liraglutide (n=225), placebo (n=225).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines. Cette étude a montré la supériorité du liraglutide, en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine, par rapport au placebo, en termes de diminution de l'HbA1c à **26 semaines**, avec une différence intergroupe de **-1,19** en analyse en ITT modifiée **(IC95 % [-1,39 ; -0,99] p<0,0001).** L'analyse de sensibilité (méthode LOCF) confirme ces résultats avec une différence intergroupe de **-1,14 (IC 95 % [-1,33 ; -0,95]).**

Dans son avis du 15 avril 2015, pour la réévaluation du SMR et de l'ASMR ainsi que le renouvellement d'inscription, la Commission a évalué 3 études cliniques.

Etude de suivi de l'étude LEAD 2, présenté à la Commission lors de l'inscription le 2 décembre 2009 :
Résultats de la phase de suivi
Parmi les 1 091 patients randomisés, 880 ont été suivis jusqu'à la fin de la première phase de l'étude LEAD 2 et traités pendant 26 semaines. Sur ces 880 patients, 780 ont été inclus dans la phase de suivi de 18 mois. Le suivi a été complet à 104 semaines pour 529 patients ; les raisons d'arrêt prématuré au cours de la phase de suivi étaient majoritairement liées à une inefficacité et à des événements indésirables.
L'HbA1c à 104 semaines est passée à 8,3 % dans le groupe liraglutide 0,6 mg, à 7,8 % dans le groupe liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg contre 8,7 % dans le groupe placebo et 7,9 % dans le groupe glimépiride. Pour rappel, à 26 semaines, l'HbA1c était à 7,8 % dans le groupe liraglutide 0,6 mg, à 7,5 % dans le groupe liraglutide 1,2 et 1,8 mg contre 8,6 % dans le groupe placebo et 7,5 % dans le groupe glimépiride.

Etude NN2211-1860 : étude en bithérapie en association à la metformine
C'est une étude de phase IIIb ouverte randomisée, comparative, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du liraglutide en association avec la metformine versus la bithérapie metformine/sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés sous metformine à 26 semaines.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
Cette étude a montré la non-infériorité du liraglutide 1,8 mg et 1,2 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg à **26 semaines**, en termes de variation du taux d'HbA1c, puis la supériorité

avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à -0,4 et -0,2 respectivement, soit inférieure à la limite de définition de la supériorité de 0,0 (tableau 4). L'analyse en population per protocole confirme les résultats de la non-infériorité avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 0,40 :
- liraglutide 1,2 mg – sitagliptine 100 mg : -0,35 [-0,53 ; -0,18],
- liraglutide 1,8 mg – sitagliptine 100 mg : -0,63 [-0,80 ; -0,46].

Etude post-inscription EVIDENCE
L'étude EVIDENCE est une étude observationnelle, prospective, non comparative et multicentrique, réalisée entre septembre 2010 et novembre 2013.
L'objectif principal de cette étude était d'évaluer à 24 mois le pourcentage de patients encore sous traitement et avec une HbA1c<7 %.
L'inclusion des patients diabétiques de type 2 était réalisée par un échantillon de médecins généralistes et spécialistes recrutés pour l'étude à partir d'une base de sondage (fichier ICOMED fourni par CEGEDIM). Les médecins spécialistes ayant accepté de participer à l'étude devaient inclure trois patients consécutifs pour lesquels un traitement par VICTOZA était initié (ou avait été initié au maximum depuis une semaine) ; ce chiffre était de deux pour les médecins généralistes participants.
Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients sous traitement à 24 mois et avec une HbA1c<7 %. Parmi les nombreux critères de jugement secondaires figuraient la description des modalités d'utilisation du traitement (motif d'instauration du traitement, posologie, traitement concomitant), des données biologiques (HbA1c, glycémie à jeun) et cliniques (poids, IMC).
Au total, sur les 2 262 médecins ayant accepté de participer à l'étude, 443 médecins spécialistes et 549 médecins généralistes ont inclus respectivement 1754 et 1398 patients, soit 3152 patients, entre septembre 2010 et novembre 2011.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c
Au total, l'analyse du critère de jugement principal a pu être réalisée chez 83 % des patients inclus
(n=2607) ; ces derniers présentaient des différences significatives avec les patients exclus de cette analyse qui étaient en moyenne plus jeunes (56 ans versus 59 ans), étaient plus souvent des hommes (56 % versus 52 %), et avaient un poids plus élevé (99 kg versus 95).
Le pourcentage de patients encore traités par VICTOZA et ayant une HbA1c<7 % à 2 ans a été de
29,5 % (IC 95 % : [27,7 ;31,2]) (21 % chez les patients suivis par des spécialistes et 39 % chez des patients suivis par des généralistes).

Etude dans une population particulière : chez les patients avec une insuffisance rénale modérée : Etude NN1250-3916
Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de comparer l'efficacité du liraglutide 1,8 mg versus placebo à 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par un traitement par antidiabétiques oraux avec ou sans insuline basale et avec une insuffisance rénale modérée (DFG : 30−59 mL/min/1.73 m^2).
Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 26 semaines.
Au total, 279 patients ont été randomisés, soit 140 patients dans le groupe liraglutide 1,8 mg et 139 dans le groupe placebo ; 277 ont été traités. Environ 45 % des patients étaient uniquement traités par antidiabétiques oraux, 36 % par insuline premix et 19 % par insuline basale. Les patients avaient un taux moyen d'HbA1c de 8,0 %.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
A 26 semaines de traitement, la valeur moyenne d'HbA1c, était de 7,0 % dans le groupe liraglutide 1,8 mg et 7,7 % pour les patients du groupe placebo. Le liraglutide 1,8 mg a montré

sa supériorité par rapport au placebo avec une différence moyenne entre les groupes de **-0,66 % (IC 95 % : [-0,90 ; -0,43])**

Dans son avis de réévaluation du 5 décembre 2018, le laboratoire a déposé l'étude LEADER sur des critères cardiovasculaires, dont les résultats seront rappelés en annexe 3.

018.5 XULTOPHY (liraglutide/insuline dégludec)

	Date de l'avis	Etude réalisée
XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml (inscription)	20 janvier 2016	**Etude DUAL II :** étude en bithérapie : liraglutide/insuline dégludec + metformine versus insuline dégludec + metformine **Etude DUAL V** : étude en bithérapie : liraglutide/insuline dégludec + metformine versus insuline glargine + metformine **Etude DUAL I** : liraglutide/insuline dégludec + metformine ± glitazones versus insuline dégludec + metformine ± glitazones **Etude DUAL IV :** étude en bi ou trithérapie : liraglutide/insuline dégludec + sulfamide ± metformine versus placebo + sulfamide ± metformine
XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml (extension d'indication)	5 avril 2017	**Etude DUAL III :** étude en quadrithérapie : liraglutide/insuline dégludec + metformine ± sulfamide ± glitazone versus analogue du GLP-1 + metformine ± sulfamide ± glitazone **Etude DUAL V**
XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml (réévaluation)	6 décembre 2017	**Etude DUAL VII :** étude en bithérapie liraglutide/insuline dégludec + metformine versus insuline glargine + insuline asparte +metformine

Dans son avis d'inscription du 20 janvier 2016, la Commission a évalué 4 études.

En remplacement d'une insuline basale

Etude DUAL II

Il s'agit d'une étude de comparaison de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline dégludec seule + metformine.

Au total, 413 patients ont été randomisés (207 dans le groupe XULTOPHY et 206 dans le groupe IDeg).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines

A 26 semaines, la variation d'HbA1c était de **- 1,9%** dans le groupe XULTOPHY (HbA1c = 6,9%) et **-0,89%** dans le groupe insuline dégludec (HbA1c = 8,0%). La supériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline dégludec a été démontrée, avec une différence de variation d'HbA1c de **-1,05% (IC95% [-1,25 ; -0,84] ; p < 0,0001).**

Etude DUAL V

Il s'agit d'une étude de non-infériorité de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline glargine + metformine.

Au total, 557 patients ont été randomisés (278 dans le groupe XULTOPHY et 279 dans le groupe IGlar) (=population en intention de traiter).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines

A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de **-1,77%** (HbA1c = 6,54%) dans le groupe XULTOPHY et **-1,17%** (HbA1c = 7,14%) dans le groupe insuline glargine, démontrant la non-infériorité de XULTOPHY versus l'insuline glargine avec une différence estimée de variation

de **-0,59% (IC95% [-0,74 ;-0,45]**, **p<0,001)** sur la population ITT, avec confirmation sur la population PP.

En ajout aux hypoglycémiants oraux :
Etude DUAL I (3697) de comparaison de XULTOPHY +metformine (± pioglitazone) par rapport à l'insuline dégludec +metformine (± pioglitazone) et par rapport au liraglutide +metformine (± pioglitazone). Une extension de l'étude à 52 semaines était prévue.
Au total, 1663 patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes et 219 patients (13,2%) sont sortis de l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de -1,91% dans le groupe XULTOPHY (HbA1c = 6,4%), **de -1,44%** dans le groupe IDeg (HbA1c = 6,9%) et de **-1,28%** dans le groupe liraglutide (HbA1c= 7,0%). La non-infériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline dégludec **(différence = -0,47, IC95% [-0,58 ; - 0,36], p < 0,0001)** et la supériorité de XULTOPHY par rapport à liraglutide (**différence = - 0,64, IC95% [-0,75 ; - 0,53]**, **p < 0,0001)** ont été démontrées.

Etude DUAL IV (3951) de comparaison de XULTOPHY +sulfamide ± metformine au placebo+sulfamide ± metformine, chez des patients avec DT2 insuffisamment contrôlés par sulfamide ± metformine.
435 patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de **-1.45%** dans le groupe XULTOPHY (HbA1c=
6,4%) **et -0,46%** pour les patients du groupe placebo (HbA1c= 7,4%). La supériorité du traitement par XULTOPHY a été démontrée versus placebo avec une différence de variation de **-1,02% (IC95% [-1,18 ; -0,87], p<0,001).**

Dans son avis d'extension d'indication du 5 avril 2017, dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls **ou associés à un analogue du GLP-1** ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat, la Commission avait évalué une étude.

DUAL III comparant l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY versus analogue du GLP-1 (liraglutide et exénatide) chez des adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux).
Au total 438 patients ont été inclus dans l'étude (dont 40 en France soit 9,1% de la population totale) et randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines.
Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c **a diminué** en moyenne de **1,3%** pour atteindre 6,4% dans le groupe IDegLira et **de 0,3%** pour atteindre 7,4% dans le groupe analogue du GLP-1. La diminution d'HbA1c est apparue principalement pendant les 3 premiers mois de traitement dans les 2 groupes. La différence de variation d'HbA1c était statistiquement plus importante dans le groupe IDegLira versus le groupe analogue du GLP-1 avec une différence de variation : **- 0,94 IC95% [-1,11 ; -0,78], p<0.001),** démontrant la supériorité du groupe IDegLira versus un traitement inchangé par analogue du GLP-1.

Dans son avis du 6 décembre 2017, pour la réévaluation du XULTOPHY, la Commission avait évalué une étude.
Etude DUAL VII, en bithérapie en association avec la metformine versus insuline glargine et insuline asparte + metformine.

Au total, 506 patients ont été randomisés, dont 505 ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines

Dans le groupe IDegLira, l'HbA1c a **diminué de 1,49%** pour atteindre 6,73% versus une diminution de 1,48% pour atteindre 6,75% dans le groupe IGlar+IAsp, soit une différence de variation d'HbA1c entre les 2 traitements de **- 0,02% [-0,16 ; 0,12],** démontrant la non-infériorité (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation d'HbA1c strictement inférieure à 0,3%).

018.6 LYXUMIA (lixisénatide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
LYXUMIA 10 µg, 20 µg (inscription)	7 janvier 2015	**Etude 10743 GET GOAL-F1** : étude en bithérapie : lixisénatide + metformine versus placebo + metformine **Analyse post hoc de l'étude GET GOAL-Mono :** 2 schémas de titration du lixisénatide **Etude GET GOAL-M EFC6014 :** étude en bithérapie : lixisénatide + metformine versus placebo + metformine **Etude GET GOAL-S EFC 6015 :** étude en trithérapie : lixisénatide + metformine + sulfamide versus placebo + metformine + sulfamide **Etude GET GOAL-X EFC 6019 :** étude en trithérapie : lixisénatide + metformine versus exénatide + metformine **Etude GET GOAL-L EFC 6016 :** étude en trithérapie : lixisénatide + insuline basale ± metformine versus placebo + insuline basale ± metformine **Etude GET GOAL-Duo1 EFC10781 :** étude en tri ou quadrithérapie : lixisénatide + insuline glargine + metformine ± glitazone versus placebo + insuline glargine + metformine ± glitazone **Etude GET GOAL-L Asia EFC 10887 :** étude en bi ou trithérapie : lixisénatide + insuline basale ± sulfamide versus placebo + insuline basale ± sulfamide **Etude ISI-Study :** étude observationnelle non comparative
LYXUMIA 10 µg, 20 µg (inscription)	8 juin 2016	**Etude GET GOAL Duo-2 :** étude en monothérapie : lixisénatide versus insuline glulisine **Etude ELIXA :** lixisénatide + traitements antidiabétiques habituels versus placebo + traitements antidiabétiques habituels sur des critères cardiovasculaires

Dans son avis d'inscription du 7 janvier 2015, la Commission avait évalué 9 études.

Etudes visant à démontrer l'équivalence des 2 schémas de titration

Analyse post hoc de l'étude GET GOAL-Mono

La population ITT de l'étude GET GOAL Mono comportait 120 patients dans le groupe lixisénatide

2 étapes de titration, 118 dans le groupe lixisénatide 1 étape de titration et 121 dans le groupe placebo combiné. Une analyse post hoc a été réalisée pour comparer les bras lixisénatide selon le schéma de titration (1 étape ou 2 étapes) chez des patients avec DT2 non

préalablement traités sur les critères de paramètres d'exposition au lixisénatide (AUC, Cmax, Tmax) à 2 périodes : J15 (fin de la titration) et J29 (fin du premier mois de traitement).
Ces analyses post hoc ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre la titration à 1 étape et celle à 2 étapes à J15 et J29, tant sur l'AUC que sur la Cmax.

Analyses complémentaires de l'étude GET GOAL F1
L'objectif principal de cette étude était de comparer le bras lixisénatide avec un schéma de titration en deux étapes avec le bras placebo ; l'objectif secondaire était de comparer le bras lixisénatide comportant un schéma de titration en une étape avec le bras placebo. Les analyses statistiques ne prévoyaient pas de comparer les deux bras lixisénatide entre eux. Toutefois, des analyses post hoc ont été effectuées à partir des données de l'étude GET GOAL-F1 afin de réaliser une comparaison entre le groupe « 1 étape » et le groupe « 2 étapes » en termes de variation d'HbA1c entre l'inclusion et les semaines 8 et 24. Les résultats, issus d'analyses non prévues à priori, ne mettent pas en évidence de différence entre les 2 groupes.

Etude 10743 GET GOAL-F1, d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lixisénatide administré selon 2 schémas de titration versus placebo en adjonction à la metformine sur 24 semaines de traitement chez 484 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 24 semaines
Après 24 semaines de traitement, dans le groupe placebo combiné, l'HbA1c a diminué de -0.42 %, dans le groupe lixisénatide en 2 étapes -0,83 % et dans le groupe lixisénatide 1 étape -0,92 %. La différence intergroupe estimée est de **-0,41 % (IC 95 % [-0,58 ; -0,23] p<0,0001)** entre le groupe 2 étapes de titration et placebo combiné, contre **-0,49 % (IC 95 % [-0,67 ; -0,32] p<0,0001)** entre le groupe 1 étape de titration et placebo.
Après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative versus placebo a été observée en faveur du lixisénatide, administré selon 2 schémas de titration, en association à la metformine.

Etude observationnelle ISIS
L'étude ISI-Study (LIXIS_L_06702) est une étude observationnelle, non-interventionnelle, prospective, multicentrique, ouverte, réalisée en Allemagne. Elle permet d'observer, en vie réelle, le bénéfice de l'ajout du lixisénatide au traitement antidiabétique chez des patients insuffisamment contrôlés mais bien titrés (HbA1c ≥7,0% et glycémie à jeun contrôlée) par insuline basale, avec ou sans antidiabétique oral (ADO). Les résultats ci-après sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée le 8 septembre 2014.
La valeur d'HbA1c après 24 semaines de traitement était de 7,58 ± 1,13 %, soit une différence par rapport à la valeur d'inclusion de **-1,05 ± 1,14% IC95% [0,966 ; 1,136].**

Dans son avis du 8 juin 2016, la Commission avait évalué 1 étude.
Etude GET GOAL Duo-2, en ouvert, chez des patients avec DT2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale seule, en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux (ADO) comparant le lixisénatide à l'insuline glulisine (APIDRA).
Au total, 894 patients (298 patients par groupe) ont été randomisés.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines.
Après 26 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de **-0,59 %** dans le groupe lixisénatide, de -0,51 % dans le groupe insuline glulisine QD et de **-0,82 %** dans le groupe insuline glulisine TID. La différence intergroupe a été de **-0,05 (IC 95 % [-0,17 ; 0,064])** entre le groupe lixisénatide et le groupe insuline glulisine QD et de **0,21 (IC95 % [0,095 ; 0,328])** entre le groupe lixisénatide et le groupe insuline glulisine TID
La non-infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine 1 fois/jour (item 1) ainsi que la non-infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine 3 fois/jour (item 2a) ont été démontrées,

avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la marge de non-infériorité fixée à 0,4%.
Ces résultats ont été confirmés par l'analyse de sensibilité pour la population « completers » et l'analyse post-hoc dans la population per protocole.

018.7 SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine)

	Date de l'avis	Etude réalisée
SULIQUA 100 unités/ml+ 33 µg, 100 unités/ml+50 µg (inscription)	25 juillet 2018	**Etude LIXILAN-7 :** étude en bi ou trithérapie : lixisénatide + insuline glargine + metformine versus insuline glargine + metformine **Etude LIXILAN-O :** étude de tolérance

Dans son avis d'inscription du 25 juillet 2018, la Commission a évalué une étude.
Etude LIXILAN-L, ouverte avec 2 groupes parallèles de patients diabétiques de type 2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale, en association avec 1 à 2 antidiabétiques oraux (ADO), a comparé l'association fixe insuline glargine/lixisénatide par rapport à l'insuline glargine, avec ou sans metformine.
Un total de 736 patients a été randomisé dont 367 patients dans le groupe IGlarLixi et 369 dans le groupe IGlar. L'analyse d'efficacité (Population en intention de traiter modifiée [ITTm]) a porté sur 731 patients (366 patients dans le groupe IGlarLixi, 365 patients dans le groupe IGlar).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines.
A 30 semaines, la supériorité de l'association à ratio fixe IGlarLixi a été démontrée par rapport à l'insuline glargine en termes de baisse d'HbA1c :
- Groupe IGlarLixi **: -1,13 ± 0,057%**
- Groupe Insuline glargine : **-0,62 ± 0,055%**

soit une différence de **- 0,52 ± 0,060% IC95% [-0,633 ; -0,397], p<0,0001.**

018.8 OZEMPIC (sémaglutide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
OZEMPIC 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg (inscription)	20 février 2019	**Etude SUSTAIN 1 :** étude en monothérapie : sémaglutide versus placebo **Etude SUSTAIN 7 :** étude en bithérapie : sémaglutide + metformine versus dulaglutide + metformine **Etude SUSTAIN 2** : étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + metformine ± glitazone versus sitagliptine + metformine ± glitazone **Etude SUSTAIN 4** : étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + metformine ± sulfamide versus insuline glargine + metformine ± sulfamide **Etude SUSTAIN 5** : étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + insuline basale ± metformine versus placebo + insuline basale ± metformine **Etude SUSTAIN 3** : étude en bi ou trithérapie sémaglutide ± metformine ± sulfamide ± glitazone versus exénatide ± metformine ± sulfamide ± glitazone **Etude SUSTAIN 6** : sémaglutide + ADO versus placebo + ADO sur des critères cardiovasculaires

Dans son avis d'inscription du 20 février 2019, la Commission a évalué 6 études cliniques de phase III réalisées chez des patients adultes avec un diabète de type 2 sans contrôle glycémique adéquat (taux d'HbA1c ≥ 7,0 %).

Etude en monothérapie
Etude SUSTAIN 1 versus placebo chez des patients sans traitement antidiabétique en monothérapie. Il s'agit d'une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du sémaglutide 0,5 et 1 mg par rapport au placebo, sur le contrôle glycémique à 30 semaines, chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 non traités.
Au total, 388 patients ont été randomisés en trois groupes et traités par : placebo (n=129), sémaglutide 1 mg (n=130) et sémaglutide 0,5 mg (n=129).

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

Etudes en bithérapie ou trithérapie avec antidiabétiques oraux
Etude SUSTAIN 7 versus dulaglutide chez des patients sous traitement stable par metformine en bithérapie. L'objectif principal de l'étude SUSTAIN7 était d'évaluer, en bithérapie avec la metformine, l'efficacité de l'ajout du sémaglutide sur le contrôle glycémique par rapport à l'ajout d'un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide. Cette étude a été réalisée en ouvert.
Au total, 1201 patients traités par metformine ont été randomisés en quatre groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=301), sémaglutide 1 mg (n=300), dulaglutide 0,75 mg (n=300) et dulaglutide 1,5 mg (n=300).

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

Etude SUSTAIN 2 versus sitagliptine chez des patients sous traitement stable par metformine et/ou la pioglitazone, en bi ou trithérapie.
Au total 1231 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=410), sémaglutide 1 mg (n=410), sitagliptine 100 mg (n=411).

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 56 semaines. Après 56 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué de **-1,32 (0,05) %** dans le groupe sémaglutide 0,5 mg, de **-1,61 (0,05) %** dans le groupe sémaglutide 1 mg, de **-0,55 (0,05) %** dans le groupe sitagliptine. La différence intergroupe a été de **-0,77 (IC 95 % [-0,92 ; -062] p<0,0001)** entre le groupe sémaglutide 0,5 mg et sitagliptine et de **-1,06 (IC 95 % [-1,21 ; -0,91] p<0,0001)** entre le groupe sémaglutide 1 mg et sitagliptine.

Etude SUSTAIN 3 versus exénatide LP chez des patients sous traitement stable par 1 ou 2 antidiabétiques parmi la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, ou la pioglitazone, en bi ou trithérapie.
Au total, 813 patients ont été randomisés en deux groupes : sémaglutide 1 mg (n=406) et exénatide LP (n=407).

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

Etude SUSTAIN 4 versus insuline glargine chez des patients stabilisés par metformine avec ou sans sulfamide en bi ou trithérapie.
Au total 1089 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=362), sémaglutide 1 mg (n=362), insuline glargine (n=365).

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

Etude SUSTAIN 5 Il s'agit d'une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du sémaglutide 0,5 et 1 mg par rapport au placebo, sur le contrôle glycémique à 30 semaines, chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 traités par insuline basale associée ou non à la metformine (bi ou trithérapie).
Au total 397 patients ont été randomisés en trois groupes : sémaglutide 0,5 mg (n=132), sémaglutide 1 mg (n=132), placebo (n=133).

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

018.9 RYBELSUS (sémaglutide)

	Date de l'avis	Etude réalisée
RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg (inscription)	16 décembre 2020	**Etude PIONEER 1 :** étude en monothérapie : sémaglutide versus placebo **Etude PIONEER 2 :** étude en bithérapie : sémaglutide + metformine versus empagliflozine + metformine **Etude PIONEER 3** : étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + metformine ± sulfamide versus sitagliptine + metformine ± sulfamide **Etude PIONEER 4 :** étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + metformine ± gliflozine versus liraglutide + metformine ± gliflozine **Etude PIONEER 5** : étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + metformine ± sulfamide ± insuline basale versus placebo + metformine ± sulfamide ± insuline basale (chez l'insuffisant rénal) **Etude PIONEER 6** : étude chez les patients à haut risque cardiovasculaire : sémaglutide + ADO versus placebo + ADO **Etude PIONEER 7 :** étude en bi, tri ou quadrithérapie : sémaglutide + metformine ± sulfamide ± thiazolidinedione ± gliflozine versus

		sitagliptine + metformine ± sulfamide ± thiazolidinedione ± gliflozine **Etude PIONEER 8 :** étude en bi ou trithérapie : sémaglutide + insuline ± metformine versus placebo + insuline ± metformine

Dans son avis d'inscription du 16 décembre 2020, la Commission a évalué 8 études cliniques de phase III ayant inclus des patients adultes avec un diabète de type 2 réalisées en monothérapie ou en association, ayant comparé le sémaglutide par voie orale à un placebo (4 études) ou à un comparateur actif (4 études). Sept études de ce programme de développement avaient comme objectif principal une diminution de l'HbA1c, et une étude portait sur la survenue de critères cardiovasculaires.

Etudes versus placebo

Etude PIONEER 1 **en monothérapie versus placebo** chez des patients à un stade précoce de la maladie et naïfs de tout traitement antidiabétique.

Au total, 703 patients ont été randomisés dans l'étude : 175 patients dans le groupe sémaglutide 3 mg (dénommé groupe 3 mg), posologie hors AMM (les résultats de ce groupe ne sont pas présentés), 175 patients dans le groupe sémaglutide 3 mg puis 7 mg (dénommé groupe 7 mg), 175 patients dans le groupe sémaglutide 3 mg puis 7 mg puis 14 mg (dénommé groupe 14 mg), 178 patients dans le groupe placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines

Les variations du taux d'HbA1c **après 26 semaines** de traitement par rapport à l'inclusion étaient : **-1,2%** dans le groupe sémaglutide 7 mg, **-1,5%** dans le groupe sémaglutide 14 mg, **-0,3%** dans le groupe placebo. Soit une différence estimée entre le sémaglutide 7 mg et le placebo de **-0,9 % IC95 % [-1,1 ; -0,6] p<0,0001,** et une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de **-1,1 % IC [-1,3 -0,9] p<0,0001.**

Etude PIONEER 5 portant **sur une population particulière de patients avec une insuffisance rénale modérée versus placebo** chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule, metformine + sulfamide hypoglycémiant ou par insuline basale + metformine et un DFG moyen de 48 ml/min/1,73m^2,

Un total de 324 patients a été randomisé en 2 groupes : sémaglutide 14 mg (n=163) (après 4 semaines à 3 mg et 4 semaines à 7 mg) et placebo (n=161). A l'inclusion, 23,8 % des patients étaient traités par metformine seule, par metformine + sulfamide pour 40,7 % des patients et par insuline basale + metformine pour 35,5 % des patients.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1C à 26 semaines

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport au placebo en termes de variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand : **-1,0%** dans le groupe sémaglutide oral 14 mg ; **-0,2%** dans le groupe placebo. soit une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de **-0,8 % IC95 % [-1,0 ; -0,6] p<0,0001.**

Etude PIONEER 8 **en bithérapie avec l'insuline ou en trithérapie avec insuline et metformine versus placebo** chez des patients insulinotraités ± metformine.

Dans l'étude PIONEER 8, 731 patients ont été randomisés en 4 groupes : sémaglutide 3 mg posologie hors AMM (n=184), sémaglutide 7 mg (n=182), sémaglutide 14 mg (n=181) et placebo (n=184)

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à la semaine 26

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 7 mg et 14 mg par rapport au placebo en termes de variations du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand : **-0,9 %** dans le groupe sémaglutide 7 mg, **-1,3 %** dans le groupe sémaglutide 14 mg, **-0,1 %** dans le groupe placebo. La différence estimée entre le sémaglutide

et le placebo était de : **-0,9 % IC95 % [-1,1 ; -0,7] p<0,0001** entre le groupe sémaglutide 7 mg et le groupe placebo **-1,2 % IC95 % [-1,4 ; -1] p<0,0001** entre le groupe sémaglutide 14 mg et le placebo

Etudes versus comparateurs actifs :
Etude PIONEER 2 **en bithérapie avec la metformine versus l'empagliflozine** 25 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine.
Un total de 816 patients a été randomisé en 2 groupes : 412 patients dans le groupe sémaglutide 14 mg et 410 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg. La totalité des patients (100 %) étaient traités par de la metformine.
Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines
Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport à l'empagliflozine 25 mg en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion selon le treatment policy estimand : **-1,3 %** dans le groupe sémaglutide 14 mg**, -0,9 %** dans le groupe empagliflozine 25 mg
Soit une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et l'empagliflozine 25 mg de **-0,4 % IC95 % [-0,6 ; -0,3] p<0,0001.**

Etude PIONEER 3 en **bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant versus sitagliptine** 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine ± un sulfamide hypoglycémiant.
Un total de 1 864 patients a été randomisé en 4 groupes : sémaglutide 3 mg, posologie hors AMM (n=466), sémaglutide 7 mg (n=466), sémaglutide 14 mg (n=465) et sitagliptine 100 mg (n=467).
En termes de traitements concomitants, 100 % des patients étaient traités par de la metformine au moment de l'inclusion, et 47% étaient traités par un sulfamide hypoglycémiant.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 26 semaines
Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 7 mg et 14 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg en termes de variation d'HbA1C à 26 semaines, selon le treatment policy estimand : **−1,0 %** dans le groupe sémaglutide 7 mg, **−1,3 %** dans le groupe sémaglutide 14 mg, **−0,8 %** dans le groupe sitagliptine 100 mg. Soit une différence estimée entre le sémaglutide et la sitagliptine 100 mg de : **- 0,3 % IC95 % [-0,4 ; -0,1] p<0,0001** pour le sémaglutide oral 7mg **- 0,5 % IC95 % [-0,6 ; -0,4] p<0,0001** pour le sémaglutide oral 14mg.

Etude PIONEER 4 **en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et une gliflozine versus un autre analogue du GLP-1 injectable, le liraglutide** en sous-cutané dosé à 1,8 mg (non-infériorité) et versus placebo (supériorité) chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine ± une gliflozine.
Un total de 690 patients a été randomisé en 3 groupes : sémaglutide 14 mg (n=276) (après 4 semaines à la dose de 3 mg et 4 semaines à la dose de 7 mg), liraglutide sous cutané 1,8 mg (n=276) et placebo (n=138). En termes de traitements concomitants, 100 % des patients étaient traités par metformine et environ 25 % des patients étaient traités par gliflozine.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 26 semaines
Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport au placebo, et la non-infériorité par rapport au liraglutide 1,8 mg sous-cutané en termes de variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand : **−1.2 %** dans le groupe sémaglutide 14 mg, **−1.1 %** dans le groupe liraglutide 1,8 mg, **−0.2 %** dans le groupe placebo. Soit une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et le liraglutide 1,8 mg sc. de **-0,1% IC95 % [-0,3 ; -0,0] p<0,0001** ou entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de **-1,1% IC95 % [-1,2 ; -0,9] p<0,0001**

Etude PIONEER 7 **versus sitagliptine 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine, sulfamide, thiazolidinedione ou gliflozine**, et sa phase d'extension.

Un total de 504 patients a été randomisé en 2 groupes : sémaglutide oral avec dose flexible, soit 3 mg soit 7 mg soit 14mg, en fonction des critères d'ajustements que sont l'HbA1c et la tolérance au traitement (n=253) et sitagliptine 100 mg (n=251).
En termes de traitements concomitants, 98 % des patients du groupe sémaglutide et 94,4 % des patients étaient sous metformine, 49 % des patients du groupe sémaglutide et 49,8 % des patients du groupe sitagliptine étaient sous sulfamide, 7,5 % des patients du groupe sémaglutide, et 14,3 % des patients du groupe sitagliptine étaient sous gliflozine et 3,6 % des patients du groupe sémaglutide et 2 % des patients du groupe sitagliptine étaient sous thiazolidinedione. Seuls 0,4 % des patients du groupe sitagliptine étaient sous insuline.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à la semaine 52
Selon le treatment policy estimand, les variations du taux d'HbA1c à la semaine 52 par rapport à l'inclusion étaient de : −1,3 % dans le groupe sémaglutide oral en dose flexible **−0,8 %** dans le groupe sitagliptine 100 mg. Soit un odd ratio estimé entre le sémaglutide à dose flexible et le placebo de **4,40 IC95 % [2,98 ; 6,70] p<0,0001.**

019 ANNEXE 5 : RAPPEL DES RESULTATS DES ETUDES AYANT POUR CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL DES CRITERES CARDIOVASCULAIRES

019.1 Etude REWIND avec le dulaglutide

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis du 2 décembre 2020 (SMR important, ASMR IV).

L'étude REWIND[166] est une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, de supériorité ayant inclus 9 901 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par leur traitement antidiabétique. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du dulaglutide par rapport au placebo sur la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires sur le critère 3P-MACE (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal).

L'étude a randomisé 9 901 patients, dont 4 949 dans le groupe dulaglutide 1,5 mg versus 4 952 dans le groupe placebo. Il s'agissait en majorité d'hommes (53,7 %), d'âge moyen à l'inclusion de 66,2 ± 6,5 ans. A l'inclusion, le taux d'HbA1c moyen était de 7,3 ± 1,1 %, soit un diabète de type 2 relativement bien contrôlé. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète de type 2 depuis environ 10,5 ans. Leur poids moyen à l'inclusion était de 88,7 ± 18,5 kg avec un indice de masse corporelle (IMC) de 32,3 ± 5,7 kg/m². Les patients étaient majoritairement sans antécédent cardiovasculaire (62,8 %).

La supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal à savoir le délai de survenue d'un des événements constituant le critère composite 3P-MACE (incluant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal), observé chez 594 (12,0 %) patients du groupe dulaglutide versus 663 (13,4 %) patients du groupe contrôle HR = 0,88, IC95 % [0,79 ; 0,99], p = 0,026.

[166] 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.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir les sous items du 3P-MACE :
- la proportion de patients décédés de cause cardiovasculaire : 6,4 % dans le groupe dulaglutide (317 patients) versus 7 % dans le groupe placebo (346 patients), avec un hazard ratio de 0,91, IC95 % [0,78 ; 1,06], NS.
- la proportion de patients ayant eu un infarctus du myocarde non fatal : 4,1 % dans le groupe dulaglutide (205 patients) versus 4,3 % dans le groupe placebo (212 patients), avec un hazard ratio de 0,96 IC95 % [0,79 ;1,16], NS.
- la proportion de patients ayant eu un AVC non fatal : 2,7 % dans le groupe dulaglutide (135 patients) versus 3,5 % dans le groupe placebo (175 patients), avec un hazard ratio de 0,76 IC95 % [0,61 ; 0,96], NS.
L'analyse étant hiérarchisée, elle a été stoppée et les résultats sur les autres critères de jugement secondaires, notamment la mortalité toutes causes, sont exploratoires et n'ont pas été détaillés.

019.2 Etude EXSCEL avec l'exénatide

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis de BYDUREON (exénatide) en date du 19/09/2018 (SMR insuffisant dans l'extension d'indication en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine).

L'étude EXSCEL[29] randomisée, en double-aveugle, versus placebo a inclus 14 752 patients diabétiques de type 2 (7 356 patients dans le groupe exénatide et 7 396 dans le groupe placebo). Une proportion de 73,1% des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire.

Un taux de 11,4% d'événements cardiovasculaires du critère de jugement principal 3P- MACE (décès CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) ont été rapportés dans le groupe exénatide versus 12,2% dans le groupe placebo, démontrant la non-infériorité avec un HR de 0,91 [IC95% : 0,83 ; 1,00], p<0,001, la limite supérieure de l'IC étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,3. Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'exénatide par rapport au placebo. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes de décès, AVC, infarctus du myocarde.

019.3 Etude LEADER avec le liraglutide

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis de réévaluation à la demande du laboratoire de VICTOZA (liraglutide) en date du 5/12/2018 (SMR important, ASMR IV).

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de tolérance LEADER, randomisée, en double-aveugle, contrôlée dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire à long terme du liraglutide versus placebo, en association aux traitements standards, chez 9 340 patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite MACE (Major Adverse Cardiac Events) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel. Cette étude a été réalisée en conformité avec les recommandations de 2008 de la FDA qui demande aux laboratoires de fournir une étude de tolérance montrant que leur médicament n'entraine pas d'augmentation du risque cardiovasculaire. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 64,3 ans, avec une majorité (53,7%) de patients âgés de moins de 65 ans. L'IMC moyen était de 32,5 kg/m^2. L'antériorité du diabète était en moyenne de 12,8 ans. La majorité (81,3%) des patients était à haut risque cardiovasculaire avec preuve de maladie cardiaque ischémique

pour 54,2% des patients, un infarctus du myocarde pour 30,1%, une insuffisance cardiaque pour 17,8%, un antécédent d'AVC ischémique pour 11,1%. Une hypertension artérielle était rapportée chez 91,1% des patients ainsi qu'une néphropathie diabétique (40,7%), une neuropathie diabétique (34,6%), une rétinopathie diabétique (20,1%).
A l'inclusion, 92,4% des patients étaient traités par des médicaments antihypertenseurs, 41,8% par des diurétiques, 75,8% par un traitement hypolipémiant, 67,7% par un antiagrégant plaquettaire. Seuls 3,9% des patients étaient naïfs de traitement pour leur DT2. A l'inclusion, 19,2% des patients étaient traités par une monothérapie, 65,4% par une bithérapie (metformine et insuline ou bithérapie orale), 3,5% par trithérapie ou plus. Le taux d'HbA1c à la randomisation était de 8,7% (± 1,5%), reflet d'un contrôle glycémique insuffisant du diabète. Les patients des 2 groupes ont nécessité l'ajout d'antidiabétiques, à la discrétion de l'investigateur, après la randomisation avec davantage de patients du groupe placebo (29,1%) par rapport au groupe liraglutide (21,7%) ayant nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique (sauf l'insuline) et davantage de patients sous placebo (43,2%) ayant nécessité l'ajout d'insuline par rapport aux patients sous liraglutide 28,8%. Une majorité des patients (84,8%) a été traitée par une dose élevée de liraglutide de 1,8 mg/jour, correspondant à la dose maximale de l'AMM.

Cette étude a démontré la non-infériorité du liraglutide + traitement antidiabétique standard par rapport au placebo + traitement antidiabétique standard sur le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (critère composite de morbi-mortalité MACE ; critère de jugement principal) :
HR = 0,86 (IC95% [0,778 ; 0,968] ; p <0,001 avec une borne supérieure de IC 95% < à la marge prédéfinie de 1,3).
De plus, la supériorité du liraglutide par rapport au placebo sur le critère composite de morbi mortalité MACE a également été démontrée dans la mesure où, une fois la non-infériorité démontrée, le protocole prévoyait de tester la supériorité démontrée par une borne supérieure de l'IC95% < 1,0 (p = 0,005).
Les analyses sur la population PP et des analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat.

A titre exploratoire, chez les patients avec DT2 en prévention secondaire, dans les sous-groupes de patients avec une filtration glomérulaire estimée avec un débit de filtration glomérulaire < 60 (n=2 158) et ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 (n=7 182), le liraglutide a réduit la survenue du critère principal MACE versus placebo, HR=0,69 (IC 95 % [0,57-0,85]) pour le sous-groupe < 60 mL/min/1,73 m^2 (n=172 [15,41%] liraglutide, n=223 [21,40%] placebo) et de 0,94 (IC 95 % [0,83-1,07]) pour le sous-groupe
≥ 60 mL/min/1,73 m^2 (n=436 [12,27%] liraglutide, n=471 [12,98%] placebo), p=0,012.

Les résultats d'efficacité (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) observés sur la variation du taux d'HbA1c montrent qu'après 3 ans de traitement, l'HbA1c moyenne dans le groupe liraglutide était de 7,5% et de 7,9% dans le groupe placebo, avec une différence de -0,396%, IC95% [- 0,453 ; - 0,338], p < 0,001). Cette étude n'était pas conçue pour démontrer une efficacité du liraglutide sur la variation du taux d'HbA1c.

La portée des résultats de l'étude de tolérance LEADER est limitée par les points suivants :
- l'utilisation pour plus de 80% des patients de l'étude LEADER de la dose maximale de l'AMM du liraglutide, soit 1,8 mg/jour.
- la non-infériorité appliquée sur un critère de jugement composite : l'utilisation de limites différentes de non-infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.
- cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le liraglutide par rapport aux alternatives.

- le choix du placebo est acceptable pour une étude de tolérance mais n'est pas adapté pour une démonstration probante d'efficacité sur les événements cardiovasculaires.
- les conditions de l'étude qui permettaient l'adaptation des traitements antidiabétiques après la randomisation (davantage prescrits dans le groupe placebo que dans le groupe liraglutide) et des traitements cardiovasculaires se rapprochent d'une étude pragmatique, et ne permettent pas de s'assurer que l'effet observé soit uniquement imputable au liraglutide.
- le maintien du double aveugle pose question au regard des effets indésirables digestifs caractéristiques du liraglutide.
- les résultats d'études similaires, précédemment examinées par la Commission37, réalisées avec d'autres analogues du GLP-1 ne sont pas cohérents avec ceux de l'étude LEADER ayant démontré une supériorité sur le critère principal MACE, notamment avec le lixisénatide dans l'étude ELIXA16 et l'exénatide dans l'étude EXSCEL18, pour lesquels seule une non-infériorité versus placebo a été démontrée, mais pas une supériorité sur le critère principal MACE.
- les résultats, portant sur une population importante de patients DT2 à haut risque vasculaire, rassurent sur le fait que le liraglutide n'induit pas un surcroit d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, mais ne permet pas de conclure, avec un niveau de preuve suffisant, que le liraglutide diminue les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

019.4 Etude ELIXA avec le lixisénatide

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis du 08/06/2016 (SMR insuffisant).

L'étude ELIXA, randomisée, en double aveugle, versus placebo a évalué la sécurité cardiovasculaire d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu. Le critère principal d'évaluation était le délai de 1ère survenue de l'un des événements cliniques : décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable (MACE+).

Un total de 6 068 patients a été inclus avec un âge médian de 60 ans, une ancienneté du diabète moyenne de 9,29 ans (40,4% des patients avec une ancienneté ≥ 10 ans), une valeur moyenne d'HbA1c à l'inclusion de 7,68 (±1,30). 72,1% des patients avaient eu un syndrome coronaire aigu dans un délai inférieur à 90 jours lors de la randomisation. Il s'agissait le plus souvent d'un IDM ST+ (44,0%) ou d'un IDM ST- (38,7%).
Le taux d'événement (MACE+) était comparable entre les 2 groupes (13,4% versus 13,2% soit HR=1,017 IC95% [0,886 ; 1,168], $p_{log\text{-}rank}$=0,8542) (critère de jugement principal composite).

L'étude a mis en évidence la non-infériorité du lixisénatide par rapport au placebo (limite supérieure de l'IC95% inférieure à la borne définie de 1,3 de nature purement réglementaire), mais pas la supériorité par rapport au placebo en termes de réduction des événements MACE+. Les de différence entre les groupes pour chacun des composites du critère de jugement principal ainsi que sur les critères de jugement secondaires. La durée médiane de suivi était de 25,8 mois. La grande majorité des patients étaient traités par des médicaments cardiovasculaires (bétabloquants (90%), statines (92,7%), antiagrégants plaquettaires (97,5%). Le protocole autorisait l'administration d'antidiabétiques en fonction du taux d'HbA1c dans les 2 groupes. En termes de tolérance, les données n'ont pas mis en évidence de nouvel événement indésirable inattendu. Une des difficultés d'interprétation de cet essai est la non-infériorité appliquée à un critère de jugement composite. L'utilisation de limites différentes de non-infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou de disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.

019.5 Etude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis du 20 février 2019 (SMR important/insuffisant, ASMR V).
L'étude SUSTAIN6 est une étude randomisée, comparative, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer qu'un traitement par sémaglutide n'augmente pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaires, en comparaison à un placebo, en association au traitement concomitant, présent ou non, chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire.
Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi les suivants : décès cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals.
La non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo a été analysée en population ITT modifiée sur le critère principal et a été démontrée avec un HR de 0,74 (IC 95 % [0,58 ;0,95]), sur la base de 108 patients ayant rapporté au moins un événement cardiovasculaire dans le groupe sémaglutide (6,6 %) et de 146 dans le groupe placebo (8,9 %). L'infarctus du myocarde non fatal est survenu le premier le plus fréquemment parmi les trois événements du critère (3,9 % des patients du groupe placebo et 2,8 % des patients du groupe sémaglutide).
La supériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère principal a été évaluée par une analyse post hoc qui ne peut donc être considérée pour l'évaluation.

019.6 Etude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral

Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis du 16 décembre 2020 (SMR insuffisant).
L'étude PIONEER 6 avait pour objectif principal de démontrer qu'un traitement par sémaglutide n'augmente pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaire, en comparaison à un placebo, chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire.
Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite 3P-MACE, à savoir le délai de survenue du 1er événement cardiovasculaire parmi le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal.

Cette étude a randomisé 3 183 patients. L'IMC moyen était de 32,3 ± 6,5 kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de 8,2 ± 1,6 %. Le diabète était diagnostiqué depuis 14,9 ± 8,5 ans. Des antécédents d'infarctus du myocarde étaient identifiés pour 84,7 % d'entre eux, des antécédents de revascularisation artérielle pour 47,2 %, une sténose artérielle > 50 % pour 27,6 % des patients. Le taux de patients avec une pathologie rénale chronique était de 28,2 %.
L'IMC moyen était de 32,3 ± 6,5 kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de 8,2 ± 1,6 %. Le diabète était diagnostiqué depuis 14,9 ± 8,5 ans. La majorité des patients étaient à haut risque cardiovasculaire : des antécédents d'infarctus du myocarde étaient identifiés pour 84,7 % d'entre eux, des antécédents de revascularisation artérielle pour 47,2 %, une sténose artérielle > 50 % pour 27,6 % des patients. Le taux de patients avec une pathologie rénale chronique était de 28,2 %.

L'étude a démontré la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE avec un HR = 0,79 (IC95 % [0,57 ; 1,11]) avec une marge prédéfinie de non-infériorité de 1,8. Cette même marge de non-infériorité de 1,8 avait été utilisée dans l'étude SUSTAIN6 avec OZEMPIC (sémaglutide). La supériorité du sémaglutide par voie orale par rapport au placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE n'a été démontrée. Il n'avait pas non plus été démontré de supériorité sur le critère 3P-MACE avec le sémaglutide par voie injectable OZEMPIC dans l'étude SUSTAIN6. La durée de l'étude PIONEER 6 était de 83 semaines.