



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
SYNTHÈSE D'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 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. Le choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP-1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

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 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux et recommandées dans des situations particulières : si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c et si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants et que la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou 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 hypoglycémians,
- 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).

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