



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

séماغlutide
RYBELSUS 3 mg, 7 mg, 14 mg, comprimés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement 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.

► 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 GLP1 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.

S'agissant des analogues du GLP-1, différentes molécules injectables ont actuellement une place limitée dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :

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

Au stade de la bithérapie, en cas d'écart à l'objectif $> 1\%$ d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine ou à un sulfamide (si metformine non tolérée ou contre-indiquée).

Au stade de la trithérapie, un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide si l'objectif glycémique n'est pas atteint :

- malgré une bithérapie par metformine + sulfamide et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,

- malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide.

En cas d'absence de contrôle du DT2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont l'ajout d'un analogue du GLP-1 ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Place du médicament :

RYBELSUS (sémaglutide) est le 1^{er} analogue du GLP-1 administré par voie orale, même si la molécule est déjà connue et disponible sous forme injectable dans la spécialité OZEMPIC.

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 des limites méthodologiques, en particulier le choix d'une borne de non-infériorité jugée peu exigeante (à savoir 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 cardiovasculaires,

- 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,

- 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>« Indications de l'AMM : Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. <p><u>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 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En bithérapie avec la metformine - En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet.
ISP	RYBELSUS (sémaglutide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>RYBELSUS (sémaglutide) est le 1er analogue du GLP-1 administré par voie orale, même si la molécule est déjà connue et disponible sous forme injectable dans la spécialité OZEMPIC.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 des limites méthodologiques, en particulier le choix d'une borne de non-infériorité jugée peu exigeante (à savoir 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 cardiovasculaires, - 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, - 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, <p>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.</p>
Autres recommandations	<p>► Autres demandes</p>

La Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1, y compris RYBELSUS (sémaglutide) au cours de l'année 2021.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RYBELSUS (sémaglutide), comprimés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dont l'indication selon son AMM obtenue le 4 avril 2020 est le « diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète :

- 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 un périmètre plus restreint que son AMM, à savoir uniquement en association avec les médicaments antidiabétiques suivants :

- En bithérapie avec la metformine,
- En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

Néanmoins, la Commission de la Transparence doit évaluer RYBELSUS (sémaglutide) dans l'indication de son AMM.

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide 1) qui est une hormone physiologique exerçant plusieurs effets sur la régulation du glucose et de l'appétit, ainsi que sur le système cardiovasculaire

Il existe une autre spécialité à base de sémaglutide, OZEMPIC, solution injectable en stylo prérempli, en une injection hebdomadaire, avec des indications AMM identiques à celles de RYBELSUS (sémaglutide). Dans un avis d'inscription du 20 février 2019¹, la Commission a estimé que le service médical rendu (SMR) d'OZEMPIC (sémaglutide) était :

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

avec une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

Le champ de prise en charge sollicité pour RYBELSUS (sémaglutide) diffère de celui d'OZEMPIC (sémaglutide), lequel n'inclut pas la trithérapie avec la metformine et l'insuline.

RYBELSUS (sémaglutide) est le premier analogue du GLP-1 par voie orale en une prise par jour qui obtient une AMM. Pour rappel, 5 spécialités à base d'analogue du GLP-1, tous injectables, sont disponibles : dulaglutide (TRULICITY), exénatide (BYETTA, BYDUREON), liraglutide (VICTOZA), sémaglutide (OZEMPIC) ainsi qu'une association fixe de liraglutide/insuline degludec (XULTOPHY).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. OZEMPIC. 20 février 2019.

Le laboratoire sollicite une inscription dans une indication plus restreinte que son AMM, à savoir uniquement en association :

- En bithérapie avec la metformine,
- En trithérapie avec la metformine et l'insuline ou avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

03 POSOLOGIE

La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois^{2,3}. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique.

La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée.

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione⁴, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose.

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Il n'est pas nécessaire de réaliser une autosurveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive.

Oubli de dose

Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

² Pour OZEMPIC (sémaglutide) en injection sous-cutanée, la dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique.

³ Le sémaglutide administré par voie orale a une faible biodisponibilité absolue et une absorption variable. L'administration quotidienne selon la posologie recommandée associée à une longue demi-vie réduit la fluctuation quotidienne de l'exposition. L'effet de la commutation entre sémaglutide oral et s.c. n'est pas facilement prévisible en raison de la forte variabilité pharmacocinétique du sémaglutide oral. L'exposition après 14 mg de sémaglutide par voie orale une fois par jour est comparable à sémaglutide s.c. 0,5 mg une fois par semaine. L'équivalence du sémaglutide s.c. 1,0 mg avec une dose orale n'est pas établie.

⁴ Non commercialisé en France

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RYBELSUS chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

RYBELSUS est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour.

Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée.

Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml).

Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu.

Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée.

04 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 sucrés⁵. Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes⁶. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires touchant notamment le système oculaire, le système nerveux, la fonction rénale ; mais également macrovasculaires avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui représentent la 1^{ère} cause de décès chez les patients ayant un DT2. A côté de la maladie coronaire dont le diabète est un facteur de risque, il existe d'autres mécanismes par lesquels le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque : microangiopathie, facteurs métaboliques, fibrose, etc⁷.

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)⁸. Les données du registre suédois publiées en 2015⁹ 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.

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

⁵ 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.

⁶ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

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

⁸ 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.

⁹ Mauro Tancredi, M. Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.

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.

Si l'objectif de la prise en charge à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire), l'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires et la diminution de la mortalité.

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 HAS¹⁰, 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 cardio-vasculaire, un objectif $\leq 6,5\%$ 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 diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif $\leq 7\%$ est recommandé,
- évoluée¹¹, un objectif $\leq 8\%$ 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 en lien avec l'éducation thérapeutique en vue d'atteindre les objectifs.

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 gliflozine (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) peut être choisie en 1^{ère} 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. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} 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 molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogue du

¹⁰ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

¹¹ Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire 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).

GLP1, 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 gliflozines présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME^{12,13} avec l'empagliflozine, DECLARE-TIMI 58¹⁴ avec la dapagliflozine et CANVAS¹⁵ avec la canagliflozine, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, du critère composite décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la dapagliflozine. De plus la canagliflozine a montré une efficacité sur des critères rénaux dans l'étude CREDENCE¹⁶ chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et albuminurie.

Dans l'avis d'inscription du 20 février 2019 d'OZEMPIC (sémaglutide), la Commission avait évalué l'étude SUSTAIN6 dont le critère de jugement principal était un critère cardiovasculaire, à savoir le critère composite MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC non fatal. Cette étude portant sur 3 297 patients randomisés a démontré la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère principal composite, à savoir le délai de survenue du 1^{er} événement cardiovasculaire composant le MACE, HR = 0,74 (IC 95 % [0,58 ;0,95]) avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8. La supériorité sur le critère MACE du sémaglutide par rapport au placebo n'a pu être prise en compte car évaluée dans une analyse post hoc.

Précédemment, un autre analogue du GLP1, le liraglutide (VICTOZA), dans l'étude LEADER^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26} versus placebo, a démontré la non-infériorité puis la supériorité du liraglutide versus placebo, sur ce critère principal composite MACE^{27,28} chez des patients DT2 à haut

¹² Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373: 2117-28.

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

¹⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

¹⁵ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12

¹⁶ 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):462-72.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY.5 avril 2017.

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 5 décembre 2018

risque cardiovasculaire. L'étude de phase III REWIND²⁹ publiée en 2019, qui a évalué le dulaglutide au dosage de 1,5 mg/semaine (TRULICITY) versus placebo sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire, le critère 3P-MACE est en cours d'évaluation par la Commission.

Les analogues du GLP-1 injectables ont actuellement une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :

Au stade de la bithérapie, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée), si l'IMC \geq 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 \geq 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 agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire),
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

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

La spécialité OZEMPIC (sémaglutide), qui s'administre en une injection hebdomadaire, a une place dans la stratégie thérapeutique uniquement en bithérapie en association à la metformine ou en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide.

Le besoin médical dans le diabète de type 2, est 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.

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.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux.

Les comparateurs cliniquement pertinents de RYBELSUS (sémaglutide) sont les thérapeutiques utilisés dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en association.

²⁹ 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.

05.1 Médicaments

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux.

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

En bithérapie avec la metformine chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine : gliflozine, sulfamide hypoglycémiant, glinide, gliptine, analogue du GLP1 par voie injectable, insuline.

En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant chez des patients DT 2 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 GLP1 par voie injectable, gliptine,

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients 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 GLP1 par voie injectable,

En trithérapie avec l'insuline et la metformine chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine : gliflozine, gliptine, analogue du GLP1, insuline rapide.

Dans l'indication de son AMM dans le diabète de type 2 en monothérapie et en association ainsi que dans la sous-population sollicitée par le laboratoire, les comparateurs sont les médicaments du diabète de type 2 listés dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : 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 hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide, glipizide et glimépiride)			Important		Oui
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	Important		Oui
Répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	Important		Oui
Incrétinomimétique ou analogues du GLP-1 (voie injectable)					
Dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	29/04/2015	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + insuline	V V V -	Oui
Exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine et + 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 ou + 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	-	
<i>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</i>					
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 ses associations fixes 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	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non
		20/06/2012			
		20/03/2013			
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	
<i>Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (voie orale)</i>					
Empagliflozine et son association fixe avec la metformine	JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé et SYNJARDY (Boehringer Ingelheim)	21/10/2020	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV dans la prise en charge	Non
Dapagliflozine et son association fixe avec la metformine	FORXIGA 10 mg, comprimé et XIGDUO (AstraZeneca)	18/11/2020	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV dans la prise en charge	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 Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV (bi et trithéra) ASMR III (maladie rénale) dans la prise en charge	Non
Canagliflozine et son association fixe avec la metformine	INVOKANA 300 mg, comprimé et VOKANAMET (Janssen Cilag)	05/11/2014	Important : Bithérapie : + metformine Trithérapie : + metformine + sulfamide Modéré : Trithérapie : + metformine + insuline Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	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 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-Aventis)	19/03/2014	Important		Oui
Insuline NPH	UMULINE NPH (Lilly)	20/02/2013	Important		Oui
Insuline détémir	LEVEMIR (Novo Nordisk)	21/09/2016	Important	V	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline glargine	LANTUS (Sanofi-Aventis)	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 pour obtenir un contrôle glycémique en association avec antidiabétique 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, LYXUMIA (lixisénatide) n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 08 juin 2016). STEGLATRO (ertugliflozine)³⁰ et ses associations fixes, dont le SMR est insuffisant ne sont pas non plus retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

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.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RYBELSUS (sémaglutide) sont les médicaments cités dans les tableaux mentionnés au paragraphe 05.1, qui varient selon la ligne de traitement médicamenteux, lequel est systématiquement associé au régime et à l'exercice physique :

- 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 hypoglycémisants,
- En seconde ligne (bithérapie), les comparateurs cliniquement pertinents sont un inhibiteur du SGLT2 ou gliflozine ou un autre analogue du GLP-1 par voie injectable ou un inhibiteur de la DPP4 ou gliptine ou un inhibiteur de l'alpha glucosidase ou l'insuline.
- En troisième ligne (trithérapie), les comparateurs cliniquement pertinents sont un inhibiteur du SGLT2 ou gliflozine ou une insuline rapide ou une gliptine ou un autre analogue du GLP1 par voie injectable.

³⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2019.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données concernant l'évaluation au niveau international sont celles fournies par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE		Avis disponible (HTA)
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	
Royaume-Uni, Ecosse	Oui	En association avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux, ou en complément d'une insuline basale.	Pas d'évaluation du NICE
Pays de Galles	Oui	AMM	
Allemagne	En cours		
Pays-Bas	Oui	-	Recommandation positive du Zorginstituut Nederland (ZIN)
Belgique	En cours		
Espagne	En cours		
Italie	En cours		

USA : la spécialité RYBELSUS (sémaglutide) dispose d'une AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RYBELSUS (sémaglutide) repose sur les données de 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 6³¹ **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. L'étude a testé la non-infériorité, avec une marge prédéfinie de non-infériorité de 1,8, sur le critère de jugement principal MACE puis en cas de non-infériorité démontrée, la supériorité était testée.
- une étude PIONEER 1³² **en monothérapie versus placebo** chez des patients à un stade précoce de la maladie et naïfs de tout traitement antidiabétique,
- une étude PIONEER 5³³ 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/1,73m²,

³¹ Husain M, B. A., & Investigators, P. 6. (2019, Aug). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, pp. 381(9):841-851.

³² V R Aroda, J. R. (2019, sept). PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, pp. 42(9):1724-1732.

³³ Mosenzon O, B. T., & Investigators., P. 5. (2019, July). Efficacy and Safety of Oral Semaglutide 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.

- une étude PIONEER 8³⁴ **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 2³⁵ **en bithérapie avec la metformine versus l'empagliflozine 25 mg** chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine,
- une étude PIONEER 3³⁶ **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 4³⁷ **en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2 versus un autre analogue du GLP1 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 ± un inhibiteur du SGLT2,
- une étude PIONEER 7³⁸ **versus sitagliptine 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine, sulfamide, thiazolidinedione ou inhibiteur du SGLT2**, 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).

Le laboratoire a également déposé l'étude PIONEER 10 qui ne sera pas détaillée car il s'agit d'une étude ouverte, exclusivement japonaise, donc non extrapolable à la population française. Cette étude a comparé le sémaglutide au dulaglutide 0,75 mg/semaine en administration sous cutanée (qui n'est pas la posologie recommandée de dulaglutide en association qui est de 1,5 mg/semaine) chez les patients japonais atteints de diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par un antidiabétique oral (ADO) de type sulfamide, glinide, thiazolidinedione (TZD), inhibiteur de l' α -glucosidase (α -GI) ou les inhibiteurs sodium glucose co-transporteur-2 (SGLT-2). Un résumé des caractéristiques des différentes études figure dans le tableau ci-dessous.

³⁵ H W Rodbard, J. R. (2019, Dec). Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*, pp. 42(12):2272-2281.

³⁶ J Rosenstock, D. A. (2019, April). Effect of Additional Oral Semaglutide 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.

³⁷ Richard Pratley, A. A. (2019, July 6). Oral Semaglutide Versus Subcutaneous Liraglutide and Placebo in Type 2 Diabetes (PIONEER 4): A Randomised, Double-Blind, Phase 3a Trial. *Lancet*, pp. 394(10192):39-50.

³⁸ Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al; Efficacy and safety of oral semaglutide 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.

N° d'étude	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5
	NN9924-4233	NN9924-4223	NN9924-4222	NN9924-4224	NN9924-4234
Schéma de l'étude	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo	Randomisée Ouvverte Contrôlée versus Empagliflozine 25 mg	Randomisée Double aveugle Double placebo Contrôlée versus Sitagliptine 100 mg	Randomisée Double aveugle Double placebo Contrôlée versus Liraglutide sous cutané 1,8 mg et placebo	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo
Profil des patients inclus	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par régime alimentaire et exercice physique, naïf de traitement	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine ± un sulfamide	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine ± un SGLT-2i	Adulte DT2 insuffisamment modéré (DFGe : 30 à 59 ml/min/ 1,73m ²), insuffisamment contrôlé par la metformine ± un sulfamide, ou insuline basale ± metformine
Traitements de l'étude	Sémaglutide 3 mg (hors AMM) Sémaglutide 7mg Sémaglutide 14 mg Placebo	Sémaglutide 14 mg Empagliflozine 25 mg	Sémaglutide 3 mg (hors AMM) Sémaglutide 7mg Sémaglutide 14 mg Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide 14 mg Liraglutide 1,8 mg Placebo	Sémaglutide 14 mg Placebo
N	703	822	1864	711	324
Critère de jugement principal	Variation de l'HbA _{1c} (%) à la semaine 26 par rapport à l'inclusion				

N° d'étude	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 7 extension		PIONEER 8
			Maintien	Switch*	
	NN9924-4221	NN9924-4257	NN9924-4257		NN9924-4280
Schéma de l'étude	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo	Randomisée Ouvverte Contrôlée versus Sitagliptine 100mg	Randomisée Ouvverte Non contrôlée	Randomisée Ouvverte Contrôlée versus Sitagliptine 100 mg	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo
Profil des patients inclus	Adulte DT2 à haut risque CV	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT-2i	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT- 2i	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT-2i	Adulte DT2 sous insulinothérapie (≥10UI/jour) ± metformine
Traitements de l'étude	Sémaglutide oral 14 mg Placebo	Sémaglutide en dosage flexible ajustable Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide en dosage flexible ajustable	Sémaglutide en dosage flexible ajustable Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide 3 mg Sémaglutide 7 mg Sémaglutide 14 mg Placebo
N	3183	324	253	198	731
Critère de jugement principal	Délai de survenue du 1 ^{er} événement MACE confirmé	Atteinte d'un taux d'HbA _{1c} < 7,0 % à la semaine 52 (oui/non)	Aucun		Variation de l'HbA _{1c} (%) à la semaine 26 par rapport à l'inclusion

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude versus placebo chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (Etude PIONEER 6)

Référence	PIONEER 6 – NN9924-4221
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02692716
Objectif principal de l'étude	Confirmer qu'une dose quotidienne de sémaglutide oral 14 mg n'augmente pas le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire par rapport au placebo, chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque CV (non-infériorité avec une marge prédéfinie de 1,8, puis supériorité en cas de non-infériorité démontrée).
Type de l'étude	Etude de phase III, versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 17 janvier 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25 septembre 2018 Etude conduite dans 214 centres dans 21 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients, homme ou femme de 50 ans ou plus - Âge ≥ 50 ans lors de la sélection avec au moins une preuve d'antécédant de maladie CV : infarctus du myocarde (IM), accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT), revascularisation coronarienne, carotidienne ou périphérique, sténose >50% coronarienne, carotidienne ou artérielle des membres inférieurs (évaluée par imagerie ou angiographie), coronaropathie symptomatique confirmée par une épreuve d'effort positive ou par imagerie cardiaque, ou angor instable avec ECG anormal, ischémie cardiaque asymptomatique confirmée par une imagerie nucléaire positive ou une épreuve d'effort ou une échocardiographie d'effort ou toute autre imagerie cardiaque, insuffisance cardiaque de classe II-III (New York Heart Association), insuffisance rénale modérée définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 30-59 mL/min/1,73m² (formule de CKD-EPI). - Ou : - Âge ≥ 60 ans lors de la sélection avec au moins une preuve infraclinique de maladie CV : microalbuminurie persistante (30-299 mg/g) ou protéinurie, hypertension artérielle (HTA) avec hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par ECG ou imagerie, dysfonctionnement systolique ou diastolique ventriculaire gauche, index de pression systolique < 0,9.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients avec l'un des critères d'exclusion de l'étude PIONEER 1 ou l'un des critères suivants : - Participation antérieure à toute autre étude avec un produit expérimental. La participation à un essai clinique ayant pour objectif l'évaluation d'un stent est autorisée - Recours à un traitement comprenant un agoniste des récepteurs GLP-1, un inhibiteur de la DPP-4 ou la pramlintide au cours des 90 jours précédant la sélection ; - Insuffisance rénale sévère, dialyse péritonéale ou hémodialyse chronique ou par intermittence, définies par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30mL/min/1,73m² (formule de CKD-EPI) ; - Antécédent d'acidocétose diabétique.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés 1 :1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe sémaglutide 3 mg puis 7 mg puis 14 mg, dénommé « groupe sémaglutide 14 mg » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sémaglutide 3 mg par voie orale pendant 4 semaines, puis sémaglutide 7 mg par voie orale pendant 4 semaines, puis sémaglutide 14 mg par voie orale pendant 75 semaines. <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo par voie orale pendant 83 semaines.
Critère de jugement principal	Délai de survenue du premier évènement cardiovasculaire parmi : décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal. L'étude a été réalisée en population FAS (full analysis set)

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés : Délai de survenue d'un événement à partir de l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai de 1^{ère} apparition d'un événement MACE élargi (Décès toutes causes ; Décès CV ; IDM non fatal ; AVC non fatal ; Angor instable nécessitant une hospitalisation ; Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation) ; • Délai de 1^{ère} survenue de chaque événement CV du critère composite élargi ; • Délai de 1^{ère} survenue des événements : décès toutes causes, IDM non fatal ou AVC non fatal ; • Délai de 1^{ère} survenue d'un IDM fatal ou non ; • Délai de 1^{ère} survenue d'un AVC fatal ou non ; • Délai de 1^{ère} survenue d'un décès toutes causes ; • Délai de 1^{ère} survenue d'un EI conduisant à l'arrêt prématuré de l'étude. <p>Critères de jugement secondaires exploratoires, variation par rapport à l'inclusion de l'HbA1c, du poids corporel, des lipides sanguins à jeun (cholestérol total, LDLc, HDLc, TG)</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'objectif principal était démontré si la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % du HR pour le sémaglutide oral par rapport au placebo était inférieure à 1,8 pour le délai de première survenue d'un MACE. En supposant un risque de MACE similaire dans les groupes sémaglutide et placebo (soit HR égal à 1), un minimum de 122 événements était nécessaire pour conférer une puissance d'au moins 90 % à l'analyse.</p> <p>En se basant sur des hypothèses supplémentaires concernant le nombre prévu d'événements, la taille totale de l'échantillon nécessaire pour obtenir 122 événements dans cette étude a été fixée à 3176 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression de type « stratifié Cox proportional hazards model » utilisant les groupes de traitement (sémaglutide oral, placebo) comme variable fixe. Le modèle a été stratifié en fonction des signes de maladie CV lors du dépistage (facteurs de risque maladie CV / maladie rénale chronique ou CV établis uniquement).</p> <p>L'objectif primaire de l'étude était de confirmer qu'un traitement par le sémaglutide oral n'augmentait pas significativement le risque de survenue d'un événement CV chez les patients DT2 à risque CV et donc de mesurer le délai de survenue du premier MACE confirmé par l'EAC après randomisation (décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal). Le modèle de régression de Cox a été utilisé.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour le critère de jugement principal, la non-infériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo était démontrée si l'une des deux conditions suivantes était satisfaite : <ul style="list-style-type: none"> ○ la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du Hazard Ratio (HR) était $\leq 1,8$; ○ si la valeur p, du test unilatéral de l'hypothèse ($H_0 : HR \geq 1,8$) contre l'hypothèse ($H_a : HR < 1,8$) était inférieure à 2,5 % (ou équivalente à 5 % pour le test bilatéral). • La supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % du HR était $\leq 1,0$. <p><u>Analyse de sensibilité :</u> Trois analyses de sensibilité étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse 1 incluant des covariables additionnelles (sexe, région géographique, historique de fumeur, âge, la durée du diabète, et insuffisance rénale) ; • L'analyse 2 évaluant les effets du produit dans une fenêtre de surveillance de 38 jours après la dernière dose de traitement ; • L'analyse 3 évaluant les effets du produit dans un fenêtre de surveillance de 7 jours après la dernière dose de traitement. <p><u>Population d'analyse</u> Les analyses étaient effectuées sur la population Full analysis Set comprenant tous les patients randomisés en se basant sur les données de la période « sous traitement » et selon le Treatment Policy Estimand.</p>

Résultats :

► Effectifs

Un total de 3183 patients a été randomisé en 2 groupes : 1591 patients dans le groupe sémaglutide 14 mg et 1592 patients dans le groupe placebo.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 66 ± 7 ans. Le pourcentage d'hommes était de 68,4%. L'IMC moyen était de $32,3 \pm 6,5$ kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de $8,2 \pm 1,6$ %. Le diabète était diagnostiqué depuis $14,9 \pm 8,5$ 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 %.

A l'inclusion, moins de 1,6 % des patients étaient naïfs de traitement antidiabétique. Les patients étaient traités par metformine (77,4 % des patients), par sulfamide hypoglycémiant (32,3 % des patients), par insuline (60,6 % des patients), par inhibiteur du SGLT2 (9,6 % des patients), par inhibiteur d'alpha-glucosidase (3,7 % des patients) ou par thiazolidinedione (2,5 % des patients).

► Critère de jugement principal composite : délai de survenue du premier évènement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals)

La non-infériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo a été démontrée avec un HR de 0,79 (IC95 % [0,57 ; 1,11], $p < 0,0001$) en population FAS (avec une marge de non-infériorité de 1,8). Sur la base de 61 patients ayant rapporté au moins un évènement cardiovasculaire dans le groupe sémaglutide (3,8 %) versus 76 dans le groupe placebo (4,8 %).

La supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo n'a pas été démontrée (HR=0,79 IC95 % [0,57 ; 1,11], NS).

Tableau 2 : Délai de survenue du premier MACE confirmé par l'EAC – Analyse statistique

	HR	[95%IC]	p-value	Hypothèse	Conclusion
Sémaglutide 14 mg / placebo	0,79	[0,57;1,11]	<0,0001	Non infériorité	Confirmée
Sémaglutide 14 mg / placebo	0,79	[0,57;1,11]	0,1749	Supériorité	Non confirmée

Tableau 3 : résultats sur le critère de jugement principal composite MACE confirmé par l'EAC (population FAS)

	Groupe sémaglutide N=1591 N (%)	Groupe placebo N=1592 N (%)
Nbre de patients ayant rapporté un évènement du critère MACE	61 (3,8)	76 (4,8)
Premier MACE confirmé par l'EAC		
IDM non fatal	37 (2,3)	31 (1,9)
AVC non fatal	11 (0,7)	16 (1,0)
Décès CV et causes indéterminées de décès	13 (0,8)	29 (1,8)

AVC : Accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; EAC : Event adjudication committee ; IDM : Infarctus du myocarde ; MACE : évènements cardiovasculaires majeurs défavorables ; N (%) : nombre (et pourcentage) de patients rapportant au moins 1 évènement.

► Critère de jugement secondaire

Au total 183 patients (9,9 %) ont rapporté un évènement cardiovasculaire pris en compte pour le critère secondaire de délai de survenue d'un évènement cardiovasculaire selon une définition élargie (parmi les décès toutes causes, les décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation) dont 83 patients dans le groupe sémaglutide (5,2 %) et 100 patients dans le groupe placebo (6,3 %). L'infarctus du myocarde non fatal était l'évènement le plus fréquent parmi les évènements de ce critère (2,3 % des patients du groupe sémaglutide versus 1,9 % des patients du groupe placebo). Le HR entre le sémaglutide oral et le placebo était de 0,82 IC95% [0,61 ; 1,1], NS.

Tableau 4 : Premiers évènements individuels confirmés par l'EAC - Population FAS, dans l'étude

Evènement	Groupe Sémaglutide N = 1591		Groupe placebo N = 1592		HR (95% CI)
	N (%)	N / 100 patients-années	N (%)	N / 100 patients-années	
Décès toutes causes	23 (1,4)	1,1	45 (2,8)	2,2	0,51 [0,31; 0,84]
Décès CV et indéterminés	15 (0,9)	0,7	30 (1,9)	1,4	0,49 [0,27; 0,92]
IDM non fatal	37 (2,3)	1,8	31 (1,9)	1,5	1,18 [0,73; 1,90]
AVC non fatal	12 (0,8)	0,6	16 (1,0)	0,8	0,74 [0,35; 1,57]
Angor instable nécessitant une hospitalisation	13 (0,8)	0,5	29 (1,8)	0,3	1,56 [0,60; 4,01]
Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation	8 (0,5)	1,0	13 (0,8)	1,2	0,86 [0,48; 1,55]

AVC : Accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; EAC : Event adjudication committee ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; IDM : Infarctus du myocarde ; N (%) : nombre (et pourcentage) de patients rapportant au moins 1 évènement.

7.1.2 Etude en monothérapie versus placebo (PIONEER 1)

Référence	PIONEER 1 – NN9924-4233
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02906930
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de RYBELSUS (sémaglutide) aux doses de 3 mg, 7 mg et 14 mg en prise quotidienne, sur la variation d'HbA1c chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) versus placebo.
Type de l'étude	Etude de phase III, versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 26 septembre 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30 janvier 2018 Etude conduite dans 93 centres dans 9 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme, âgé de 18 ans ou plus - Diagnostic de diabète de type 2 au moins 30 jours avant l'inclusion - Taux d'HbA1c entre 7 et 9,5% - N'avoir reçu aucun traitement antidiabétique, à l'exception d'un régime alimentaire et d'une activité physique depuis au moins 30 jours avant l'inclusion.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de pancréatite (aiguë ou chronique) ; - Antécédents d'interventions chirurgicales majeures au niveau de l'estomac pouvant affecter l'absorption du traitement à l'étude (gastrectomie partielle ou totale, gastrectomie pariétale, pontage gastrique chirurgical) ; - Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), hospitalisation pour angor instable, ou accident ischémique transitoire dans les 180 jours précédant la visite de screening et la randomisation ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque de classe IV (New York Heart Association) ; - Taux d'ALAT élevé, supérieur à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN); - Insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60mL/min/1,73m² (formule de CKD-EPI) ; - Tout traitement indiqué pour le diabète ou l'obésité autre que celui indiqué dans les critères d'inclusion dans une période de 90 jours précédant l'inclusion, à l'exception d'un traitement par insuline à court terme pour les maladies aiguës pour une durée totale ≤ 14 jours ; - Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>703 patients randomisés</p> <p>1 3 mg sémaglutide oral</p> <p>1 3 mg 7 mg sémaglutide oral</p> <p>1 3 mg 7 mg 14 mg sémaglutide oral</p> <p>1 Placebo</p> <p>Semaine -2 0 4 8 // 26 31</p> <p>Screening Escalade de dose Fin du traitement Fin des 5 semaines de suivi</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés 1 :1 :1 :1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe sémaglutide 3 mg (n=175)</u> : sémaglutide 3 mg par voie orale pendant 26 semaines (posologie hors AMM)</p> <p><u>Groupe sémaglutide 3 mg puis 7 mg (n=175)</u> : sémaglutide 3 mg par voie orale pendant 4 semaines puis sémaglutide 7 mg par voie orale pendant 22 semaines</p> <p><u>Groupe sémaglutide 3 mg puis 7 mg puis 14 mg (n=175)</u> : sémaglutide 3 mg par voie orale pendant 4 semaines, puis sémaglutide 7 mg par voie orale pendant 4 semaines, puis sémaglutide 14 mg par voie orale pendant 18 semaines.</p> <p><u>Groupe placebo (n=178)</u> : placebo par voie orale pendant 26 semaines.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Comparer l'effet de RYBELSUS (sémaglutide) versus placebo sur la variation d'HbA1c chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) à 26 semaines. L'analyse a été effectuée en FAS (Full Analysis Set), qui comprend tous les patients randomisés.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Variation du poids corporel par rapport à l'inclusion</p> <p>Le protocole prévoyait 20 critères de jugement secondaires exploratoires.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>704 patients devaient être randomisés selon le schéma 1:1:1:1 en attribuant à 176 patients à chaque groupe de traitement afin d'assurer une puissance statistique ≥ 90% pour confirmer les hypothèses de supériorité de toutes les doses de sémaglutide oral par rapport au placebo en termes de réduction du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Treatment policy estimand : Cet estimateur quantifie l'effet thérapeutique du sémaglutide oral par rapport à un comparateur, sans tenir compte de l'arrêt prématuré du produit à l'essai ou de l'utilisation d'autres médicaments antidiabétiques.</p> <p><u>Analyse de sensibilité :</u></p> <p>Trois analyses de sensibilité étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 analyses de sensibilité utilisant le modèle Pattern Mixture Model : une avec une imputation multiple basée sur un comparateur et une autre sur une imputation multiple basée sur un comparateur et déterminée selon les événements indésirables.

- Une analyse en Tipping point, ou analyse des points de basculement, qui consiste à attribuer une pénalité au groupe sémaglutide et voir l'ampleur de la pénalité nécessaire pour renverser l'inférence statistique.

Population d'analyse

- Full analysis set : tous les patients randomisés
- Safety analysis set : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude

Résultats :

Effectifs

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

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 55 ans. La proportion hommes-femmes était similaire entre les groupes, avec au total 49,2 % de femmes et 50,8 % d'hommes inclus. L'HbA1c moyenne était de 8 % avec un écart type de 0,7. Les patients avaient eu leur diagnostic de diabète depuis environ 3,5 ans. Leur poids moyen à l'inclusion était de 88 kg avec un indice de masse corporelle (IMC) à 31,8 kg/m².

Tableau 5. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Sémaglutide oral 3 mg (n=175)	Sémaglutide oral 7 mg (n=175)	Sémaglutide oral 14 mg (n=175)	Placebo (n=178)	Total (n=703)
Age, années	55 (11)	56 (11)	54 (11)	54 (11)	55 (11)
Sexe					
Femme, n (%)	86 (49,1%)	82 (46,9%)	89 (50,9%)	89 (50%)	346 (49,2%)
Homme, n (%)	89 (50,9%)	93 (53,1%)	86 (49,1%)	89 (50%)	357 (50,8%)
Caractéristiques cliniques					
HbA1c moyenne, % (ET)	7,9% (0,7)	8,0% (0,6)	8,0% (0,7)	7,9% (0,7)	8,0% (0,7)
Poids corporel moyen, kg (ET)	86,9 (21,0)	89,0 (21,8)	88,1 (22,1)	88,6 (23,4)	88,1 (22,1)
IMC moyen, kg/m ² (ET)	31,8 (6,3)	31,6 (6,4)	31,7 (6,6)	32,2 (6,9)	31,8 (6,6)
Durée du diabète, années (ET)	3,8 (5,3)	3,6 (5,1)	3,4 (4,4)	3,4 (4,6)	3,5 (4,9)
DFGe moyen, ml/min par 1,73m ² (ET)	99 (14)	95 (16)	97 (16)	100 (15)	98 (15)
Traitement antidiabétique supplémentaire					
Nombre total de patients n (%)	16 (9,1)	8 (4,6)	7 (4,0)	35 (19,7)	66 (9,4)

GAJ : Glycémie à jeun ; IMC : indice de masse corporelle ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de la formule CKD-EPI ; ET : écart type.

Critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines (Population FAS)

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] $p < 0,0001$.

► Critère de jugement secondaire : variation du poids évalué par l'investigateur

Les variations de poids après 26 semaines de traitement par rapport à l'inclusion étaient :

- -2,8 kg dans le groupe sémaglutide 7 mg
- -4,3 kg dans le groupe sémaglutide 14 mg
- -1,6 kg dans le groupe placebo

Soit une différence estimée entre le sémaglutide 7 mg et le placebo de -0,9 kg IC95% [-0,9 ; 0,8] $p = 0,0866$ et entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de -2,3 kg IC95% [-3,1 ; -1,5] $p < 0,0001$

7.1.3 Etude en bithérapie avec la metformine versus empagliflozine (PIONEER 2)

Référence	Etude NN9924-4223 PIONEER 2
Type de l'étude	Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, ouverte, contrôlée par comparateur actif.
Date et durée de l'étude	10 août 2016 – 08 mars 2018 Etude menée sur 52 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose quotidienne unique de sémaglutide oral 14 mg par rapport à un inhibiteur du sodium-glucose co-transporteur-2 (SGLT-2), l'empagliflozine orale 25 mg, en combinaison avec la metformine, sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 au terme de 26 semaines de traitement.
Schéma de l'étude	<p>816 patients randomisés</p> <p>Semaine -2 : Screening</p> <p>Semaine 0 : Escalade de dose (3 mg, 7 mg, 10 mg, 25 mg)</p> <p>Semaine 4 : Escalade de dose (7 mg, 25 mg)</p> <p>Semaine 8 : Escalade de dose (14 mg, 25 mg)</p> <p>Semaine 26 : Evaluation du critère de jugement principal</p> <p>Semaine 52 : Fin du traitement</p> <p>Semaine 57 : Fin des 5 semaines de suivi</p>
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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% <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours • Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique • Insuffisance rénale modérée (DFGe < 60 mL/min/1,73m²) • Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	108 centres dans 12 pays (Argentine, Brésil, Croatie, Grèce, Hongrie, Italie, Pologne, Russie, Serbie, Espagne, Thaïlande, Etats-Unis)
Produits étudiés	Sémaglutide 3 mg pendant 4 semaines puis 7 mg pendant 4 semaines puis 14 mg Empagliflozine 10 mg/jour pendant 8 semaines puis 25 mg/jour
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Variation du poids corporel à 26 et 52 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation à 26 et 52 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (GAJ, glycémie capillaire profil en 7 points), lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (IMC, tour de taille).

	<p>Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA1c (<7,0% et ≤6,5%), critère composite (HbA1c <7,0% sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie)</p> <p>Les critères « délai jusqu'à l'événement » incluent la durée écoulée avant prise des antidiabétiques supplémentaires pour le <i>Treatment Policy Estimand</i> et la durée écoulée avant prise des médicaments de secours pour le Trial Product Estimand.</p>
Taille de l'échantillon	<p>408 patients devaient être inclus dans chacun des deux groupes de traitement (sémaglutide 14 mg et sitagliptine 100 mg) pour assurer 90% de pouvoir statistique aux analyses.</p> <p>Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de la taille de l'échantillon ont été diminués de 75% pour les 10% de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 10% de patients susceptibles d'être sans données à la semaine 26.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 1 :1.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p>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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p> <p>L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le <i>Treatment Policy Estimand</i> était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.</p> <p>La stratégie de test statistique reposait sur les séquences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La non-infériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport à l'empagliflozine 25 mg, en termes de réduction de l'HbA1c, devait être confirmée avant de tester la supériorité du sémaglutide par rapport à l'empagliflozine sur la réduction de l'HbA1c et/ou la supériorité du sémaglutide par rapport à l'empagliflozine en termes de réduction de poids. • La supériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport à l'empagliflozine 25 mg, en termes de réduction de l'HbA1c, devait être confirmée avant de tester l'effet glycémique par rapport à l'empagliflozine. <p style="text-align: center;">Figure : Stratégie du test statistique</p> <pre> graph TD A["HbA1c (%) Non-infériorité α_{local} = 0,05"] -- 1/2 --> B["HbA1c (%) Supériorité α_{local} = 0"] A -- 1/2 --> C["Body weight (kg) Supériorité α_{local} = 0"] B <--> 1 C C <--> 1 B </pre> <p>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 oral 14 mg par rapport l'empagliflozine 25 mg. μ représente une différence moyenne d'effet de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non infériorité pour le critère variation de l'HbA1c, avec une marge de non-infériorité de 0,4% • Supériorité pour le critère variation de l'HbA1c • Supériorité pour le critère variation du poids corporel <p>Analyses de sensibilité : 3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle <i>Pattern Mixture Model</i>, utilisé uniquement en <i>Treatment Policy Estimand</i>, et une analyse des points de basculement en <i>Treatment Policy Estimand</i> et <i>Trial product estimand</i>.</p>

Résultats :

► Effectifs

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.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 58 ans. Le pourcentage de femmes était de 49,5 %. L'IMC moyen était de 32,8 ±6,1 kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1 % ± 0,9. Le diabète était diagnostiqué depuis 7,4 ans ± 6,1.

► 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.

► Critère de jugement secondaire : variation du poids

Cette étude n'a pas démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport à l'empagliflozine 25 mg pour le critère de jugement secondaire qui était la variation de poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand, :

- -3,9 kg dans le groupe sémaglutide 14 mg
- -3,8 kg dans le groupe empagliflozine 25 mg

Soit une différence estimée entre le sémaglutide oral 14 mg et l'empagliflozine 25 mg de -0,1 kg IC95 % [-0,7 ; -0,5] NS.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c<7 % a été de 70,3 % dans le groupe sémaglutide 14 mg et de 40,7 % dans le groupe empagliflozine 25 mg à la 26^{ème} semaine.

7.1.4 Etude en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant versus sitagliptine orale 100 mg (PIONEER 3)

Référence	Etude NN9924-4222 PIONEER 3
Type de l'étude	Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en 4 groupes parallèle, en double aveugle à double placebo, contrôlée par comparateur actif.
Date et durée de l'étude	15 février 2016 – 28 mars 2018 Etude menée sur 78 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose quotidienne unique de sémaglutide oral 3 mg, 7 mg et 14 mg par rapport à un inhibiteur du DPP-4, la sitagliptine orale 100 mg, en association avec la metformine seule ou en association avec un sulfamide, sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 après 26 semaines de traitement.

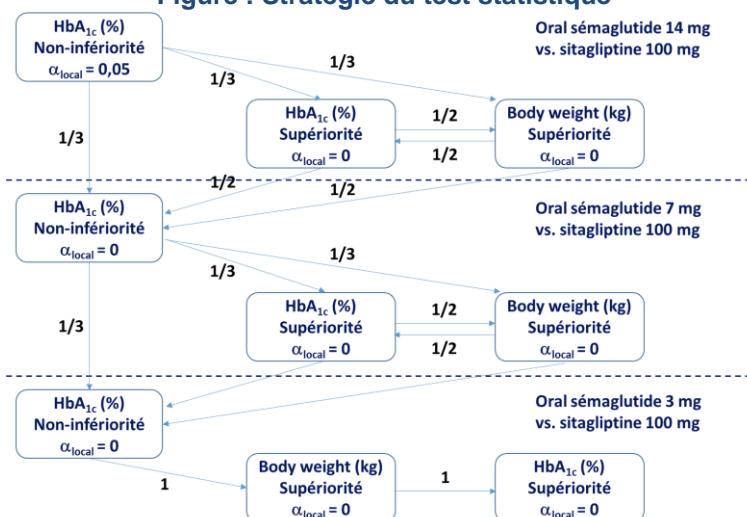
Schéma de l'étude	<p>1860 patients* randomisés prévus</p> <p>Semaine -2 0 4 8 // 26 // 78 83</p> <p>Screening Escalade de dose Evaluation du critère de jugement principal Fin du traitement Fin des 5 semaines de suivi</p> <p>1 3 mg 3 mg Semaglutide oral 3 mg</p> <p>1 3 mg 7 mg Semaglutide oral 7 mg</p> <p>1 3 mg 7 mg Semaglutide oral 14 mg</p> <p>1 100 mg Sitagliptine 100 mg</p>
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule $\geq 1500\text{mg}$ (ou dose maximale tolérée) ou en association avec une dose de sulfamides \geq à la moitié de la dose maximale approuvée dans l'indication concernée ou la dose maximale tolérée. • Taux d'HbA1c entre 7 et 10,5% <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours • Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique • Insuffisance rénale modérée ($\text{DFGe} < 60\text{mL/min/1,73m}^2$) • Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	206 sites dans 14 pays (Argentine, Brésil, France, Allemagne, Israël, Japon, Mexique, Roumanie, Russie, Afrique du Sud, Turquie, Ukraine, Etats-Unis, Royaume-Uni)
Produits étudiés	<p>Sémaglutide 3 mg/jour (hors AMM)</p> <p>Sémaglutide 7 mg/jour (3 mg pendant 4 semaines, puis 7 mg/jour)</p> <p>Sémaglutide 14 mg/jour (3 mg pendant 4 semaines, puis 7 mg/jour pendant 4 semaines, puis 14 mg/jour)</p> <p>Sitagliptine 100 mg, administration quotidienne</p>
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Variation du poids corporel à 52 et 78 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation à 26, 52 et 78 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (GAJ, glycémie capillaire profil en 7 points), lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (IMC, tour de taille).</p> <p>Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA1c ($<7,0\%$ et $\leq 6,5\%$), critère composite (HbA1c $<7,0\%$ sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie).</p>
Taille de l'échantillon	<p>465 patients devaient être inclus dans chacun des quatre bras de traitement (sémaglutide 3 mg, sémaglutide 7 mg, sémaglutide 14 mg et sitagliptine 100 mg) pour assurer 90% de pouvoir statistique aux analyses.</p> <p>Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de la taille de l'échantillon ont été diminués de 75% pour les 10% de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 10% de patients susceptibles d'être sans données à la semaine 26.</p>
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 1 :1 .
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p>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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p>

L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le **Treatment Policy Estimand** était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.

La stratégie de test statistique reposait sur les séquences suivantes :

- A une dose donnée, la non-infériorité du sémaglutide par rapport à la sitagliptine 100 mg devait être établie avant de tester la supériorité du sémaglutide en termes de réduction du taux d'HbA1c et/ou de poids corporel.
- La non-infériorité du sémaglutide oral à la dose supérieure (14 mg), par rapport à la sitagliptine 100 mg, en termes de réduction de l'HbA1c, devait être confirmée avant de tester toute autre hypothèse à une dose inférieure (3 ou 7 mg).
- La non-infériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg est la première hypothèse à être testée. Tester la supériorité en termes de réduction du poids corporel nécessite que l'hypothèse de supériorité de l'HbA1c soit confirmée pour la dose orale de sémaglutide en question. Le test de supériorité sur l'HbA1c pour la prochaine dose orale de sémaglutide nécessite que l'hypothèse précédente de non-infériorité sur l'HbA1c soit confirmée.

Figure : Stratégie du test statistique



Pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires confirmatoires, les hypothèses unilatérales de confirmation suivantes ont été testées pour chaque dose de sémaglutide oral par rapport à la sitagliptine 100 mg (non-infériorité et supériorité). μ représente une différence moyenne d'effet de traitement :

- Non infériorité pour le critère variation de l'HbA1c, avec une marge de non-infériorité de 0,3%
- Supériorité pour le critère variation de l'HbA1c
- Supériorité pour le critère variation du poids corporel

Analyses de sensibilité :

3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle *Pattern Mixture Model*, utilisé uniquement en *Treatment Policy Estimand*, et une analyse des points de basculement en *Treatment Policy Estimand* et *Trial product estimand*.

Résultats :

Effectifs

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.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 58 ans. Le pourcentage de femmes était de 47,2 %. L'IMC moyen était de $32,5 \pm 6,4$ kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de $8,3 \% \pm 0,9$. Le diabète était diagnostiqué depuis $7,6 \text{ ans} \pm 5,5$.

► 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.

► Critère de jugement secondaire : variation du poids

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 7 mg et 14 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg pour le critère de jugement secondaire variation de poids par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand :

- -2,2 kg dans le groupe sémaglutide 7 mg
- -3,1 kg dans le groupe sémaglutide 14 mg
- -0,6 kg dans le groupe sitagliptine 100 mg.

Soit une différence estimée entre le sémaglutide et la sitagliptine 100 mg de :

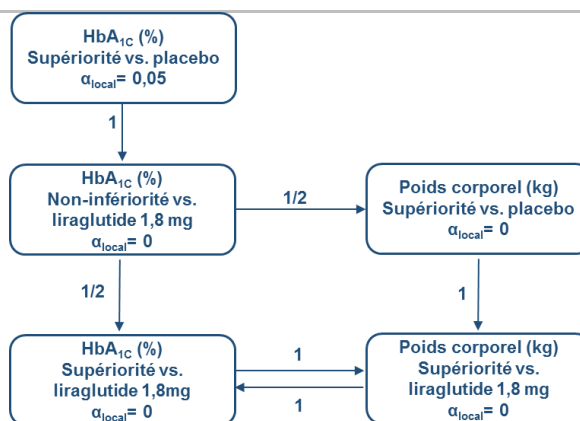
- -1,6 kg IC95 % [-2,0 ; -1,1] $p < 0,0001$ pour le sémaglutide oral 7 mg
- -2,5 kg IC95 % [-3,0 ; -2,0] $p < 0,0001$ pour le sémaglutide oral 14 mg

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 % a été de 43,8 % dans le groupe sémaglutide 7 mg, de 56,4 % dans le groupe sémaglutide 14 mg et de 32,3 % dans le groupe sitagliptine.

7.1.5 Etude en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2 versus liraglutide 1,8 mg (PIONEER 4)

Référence	Etude NN9924-4224 PIONEER 4
Type de l'étude	Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, en double-aveugle, à double placebo, contrôlée par comparateur actif et placebo.
Date et durée de l'étude	10 août 2016 – 30 mars 2018 Etude menée sur 52 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose quotidienne unique de sémaglutide oral 14 mg par rapport au liraglutide sous-cutané 1,8 mg et au placebo sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 non contrôlés par la metformine seule ou associée à un inhibiteur du SGLT-2.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre le protocole de traitement pour 690 patients randomisés prévus. Les groupes de traitement sont : 3 mg, 7 mg, et 14 mg de sémaglutide oral ; 0,6 mg, 1,2 mg, et 1,8 mg de liraglutide sous-cutané ; et un placebo. Le calendrier de l'étude est divisé en semaines, avec des points clés : Screening à la semaine -2, Escalade de dose entre les semaines 0 et 8, Evaluation du critère de jugement principal à la semaine 26, Fin du traitement à la semaine 52, et Fin des 5 semaines de suivi à la semaine 57.</p>
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule ≥ 1500mg (ou dose maximale tolérée) ou associée à une dose quotidienne stable d'inhibiteur du SGLT-2.

	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'HbA1c entre 7 et 9,5% <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement hypoglycémiant autre que metformine ou iSGLT-2 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
Cadre et lieu de l'étude	101 centres dans 12 pays (Croatie, République Tchèque, Allemagne, Hongrie, Japon, Lettonie, Pologne, Slovaquie, Afrique du Sud, Ukraine, Emirats Arabe Unis, Etats Unis).
Produits étudiés	Sémaglutide oral, 14 mg, administration quotidienne Liraglutide (VICTOZA), solution injectable 6mg/mL en stylo prérempli, administré à la dose de 1,8mg une fois par jour en sous cutané
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Variation du poids corporel à 26 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation à 26 et 52 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (GAJ, glycémie capillaire profil en 7 points), 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).
Taille de l'échantillon	276 patients devaient être inclus dans chacun des deux groupes de traitement (sémaglutide et liraglutide) et 138 patients dans le groupe placebo pour assurer 90% de puissance statistique aux analyses. Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de la taille de l'échantillon ont été diminués de 75% pour les 10% de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 10% de patients susceptibles de ne pas disposer de données à la semaine 26.
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 2 :2 :1.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p>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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p> <p>L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le Treatment Policy Estimand était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.</p> <p>La stratégie de test statistique reposait sur les séquences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> La supériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport au placebo en termes de réduction de l'HbA1c devait être confirmée avant de tester l'effet glycémique par rapport au liraglutide 1,8 mg. La non-infériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport au liraglutide s.c. 1,8 mg en termes de réduction de l'HbA1c (marge : 0,4%) devait être confirmée avant de tester la supériorité du sémaglutide par rapport au liraglutide 1,8 mg sur la réduction de l'HbA1c et/ou la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo ou au liraglutide en termes de réduction de poids. <p style="text-align: center;">Figure 1 : Stratégie du test statistique</p>



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 oral 14 mg par rapport au placebo (supériorité) et pour le sémaglutide oral 14 mg par rapport au liraglutide s.c. 1,8 mg (non-infériorité et supériorité). μ représente une différence moyenne d'effet de traitement :

- Non infériorité pour le critère variation de l'HbA1c, avec une marge de non-infériorité de 0,4% (seulement vs liraglutide 1,8 mg)
- Supériorité pour le critère variation de l'HbA1c
- Supériorité pour le critère variation du poids corporel

Analyses de sensibilité :

3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle *Pattern Mixture Model*, utilisé uniquement en *Treatment Policy Estimand*, et une analyse des points de basculement en *Treatment Policy Estimand* et *Trial product estimand*.

Résultats :

Effectifs

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 SGLT-2i.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 56 ans. Le pourcentage de femmes était de 48 %. L'IMC moyen était de $33 \pm 6,3$ kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de $8 \pm 0,7\%$. Le diabète était diagnostiqué depuis $7,6 \pm 5,5$ ans.

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 s.c. 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

Critère de jugement secondaire : variation du poids à 26 semaines

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport au placebo et par rapport au liraglutide 1,8 mg pour le critère de jugement secondaire variation du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand :

- -4,4 kg dans le groupe sémaglutide 14 mg,
- -3,2 kg dans le groupe liraglutide 1,8 mg,
- -0.6 kg dans le groupe placebo

Soit une différence estimée de -1,2 kg IC95 [-1,9 ; -0,6] p=0,0003 entre le sémaglutide 14 mg et le liraglutide 1,8 mg ou de -3,8 kg IC95 [-4,7 ; -3] p<0,0001 entre le sémaglutide 14 mg et le placebo.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c<7 % a été de 67,6 % dans le groupe sémaglutide, de 61,8 % dans le groupe liraglutide, et de 14,2 % dans le groupe placebo.

7.1.6 Etude versus placebo chez l'insuffisant rénal modéré (PIONEER 5)

Référence	Etude NN9924-4234 PIONEER 5
Type de l'étude	Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, menée en double-aveugle, contrôlée par un placebo
Date et durée de l'étude	20 septembre 2016 – 15 mai 2018 Etude menée sur 26 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose quotidienne unique de sémaglutide oral 14 mg par rapport au placebo, en association avec la metformine seule ou en association avec un sulfamide, l'insuline basale seule ou en association avec la metformine, sur le contrôle glycémique de patients atteints de DT2 et d'insuffisance rénale modérée (DFGe : 30 à 59 ml/min/1,73m ²).
Schéma de l'étude	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule $\geq 1500\text{mg}$ (ou dose maximale tolérée) ou en association avec une dose de sulfamide \geq à la moitié de la dose maximale approuvée dans l'indication concernée ou la dose maximale tolérée ou insuline basale seule (variation de 20 % de la dose quotidienne totale d'insuline glargine, détémir, degludec ou NPH) ou insuline basale associée à de la metformine • Taux d'HbA1c entre 7 et 10,5% • Insuffisance rénale modérée définie par un DFGe de 30-59 mL/min /1,73 m² <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours • Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique • Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	107 sites dans 8 pays (Danemark, Finlande, Israël, Pologne, Russie, Suède, Royaume-Uni, Etats-Unis)
Produits étudiés	Sémaglutide oral, 14 mg, administration quotidienne Placebo, administration quotidienne
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Variation du poids corporel à 26 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation à 26 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (GAJ, CRP, 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)
Taille de l'échantillon	162 patients devaient être inclus dans chacun des deux groupes de traitement (sémaglutide 14 mg et placebo) pour assurer 90% de pouvoir statistique aux analyses. Un ajustement de l'estimation des effets du traitement utilisée pour la détermination de la taille de l'échantillon a été opéré pour les 10 % de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 10 % de patients susceptibles d'être sans donnée à la semaine 26.
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 1 :1.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p>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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p> <p>L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le <i>Treatment Policy Estimand</i> était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.</p> <p>La stratégie de test statistique reposait sur les séquences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Démontrer la supériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport au placebo, en termes de réduction de l'HbA1c à la semaine 26, • Tester ensuite la supériorité du sémaglutide oral 14 mg par rapport au placebo, en termes de réduction de poids corporel à la semaine 26. <p>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 oral 14 mg par rapport au placebo. μ représente une différence moyenne d'effet de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supériorité pour le critère variation de l'HbA1c • Supériorité pour le critère variation du poids corporel <p>Analyses de sensibilité :</p> <p>3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle <i>Pattern Mixture Model</i>, utilisé uniquement en <i>Treatment Policy Estimand</i>, et une analyse des points de basculement en <i>Treatment Policy Estimand</i> et <i>Trial product estimand</i>.</p>

Résultats :

► Effectifs

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.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen de était 70 ± 8 ans. Le pourcentage de femmes était de 51,9 %. L'IMC moyen était de $32,4 \pm 5,4$ kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de $8 \pm 0,7\%$. Le diabète était diagnostiqué depuis 14 ± 8 ans. Le DFGe était de 48 ± 10 ml/min par 1,73m².

► 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] $p < 0,0001$.

► Critère de jugement secondaire : variation du poids

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire variations de poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, selon le treatment policy estimand :

- -3,4 kg dans le groupe sémaglutide oral 14 mg ;
- -0,9 kg dans le groupe placebo.

Soit une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de -2,5 kg IC95 % [-3,2 ; -1,8] $p < 0,0001$.

Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 % a été de 57,8 % dans le groupe sémaglutide 14 mg et de 22,6 % dans le groupe placebo.

7.1.7 Etude versus sitagliptine orale 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine ± sulfamide ± thiazolidinedione ± inhibiteur du SGLT2 (PIONEER 7)

Référence	Etude NN9924-4257 PIONEER 7
Type de l'étude	Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en 2 groupes parallèles, menée en ouvert, contrôlée par un comparateur actif.
Date et durée de l'étude	20 septembre 2016 – 28 mars 2018 Etude menée sur 52 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité d'une dose quotidienne flexible de sémaglutide oral (3, 7 ou 14 mg) ajustable sur la base d'évaluations cliniques (HbA1c < 7 % ou tolérance gastro-intestinale), par rapport à une dose quotidienne de sitagliptine 100 mg, les deux en combinaison avec des ADOs (metformine, sulfamide, TZD ou les inhibiteurs SGLT-2), sur le contrôle glycémique chez les patients DT2.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma illustre le protocole de l'étude PIONEER 7. Il commence avec 500 patients prévus à la semaine -2. À la semaine 0, une randomisation 1:1 est effectuée. Le bras sémaglutide reçoit une dose flexible de 3, 7 ou 14 mg, tandis que le bras sitagliptine reçoit 100 mg. Les deux bras sont suivis jusqu'à la semaine 52. À ce moment, une re-randomisation 1:1 est effectuée. Le bras sémaglutide continue avec sa dose flexible, et le bras sitagliptine reçoit maintenant une dose flexible de 3, 7 ou 14 mg. L'étude se poursuit jusqu'à la semaine 104 (fin de traitement) et inclut une visite de suivi à la semaine 109.</p>
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule ≥ 1500mg (ou dose maximale tolérée) ou en association avec une dose de sulfamides \geq à la moitié de la dose maximale approuvée dans l'indication concernée ou la dose maximale tolérée ou TZD (\geq la moitié de la dose maximale approuvée selon l'autorisation locale ou la dose maximale tolérée documentée dans le dossier médical du patient). • Taux d'HbA1c entre 7 et 9,5% <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours • Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique • Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	81 sites dans 10 pays (Argentine, Autriche, Belgique, Brésil, Egypte, Norvège, Corée du Sud, Suisse, Turquie, Etats-Unis)

Produits étudiés	<p>Sémaglutide oral, 3 mg, administration quotidienne Sémaglutide oral 7 mg, administration quotidienne Sémaglutide oral, 14 mg, administration quotidienne La dose de sémaglutide oral a été ajustée toutes les 8 semaines en fonction des critères d'ajustement de dose suivants :</p> <p><u>HbA1c</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Maintien de la dose de sémaglutide oral lorsque l'HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) Augmentation de la dose de sémaglutide oral au dosage supérieur lorsque l'HbA1c ≥ 7,0% (53 mmol/mol). <p><u>Tolérance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Si le patient présentait des nausées ou des vomissements modérés à graves pendant au moins trois jours au cours de la semaine précédant la visite prévue, la dose de sémaglutide oral devait être maintenue ou réduite, à la discrétion de l'investigateur, quel que soit le taux d'HbA1c. <p>Sitagliptine orale 100 mg, administration quotidienne</p>
Critère de jugement principal	<p>Atteinte d'un taux d'HbA_{1c} < 7,0 % à la semaine 52 (oui/non)</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Variation du poids corporel à 52 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation à 26 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (HbA_{1c}, GAJ, lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (poids corporel, IMC, tour de taille). Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA_{1c} (<7,0% et ≤6,5%), critère composite (HbA_{1c} <7,0% sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie) (oui/non)</p>
Taille de l'échantillon	<p>500 patients devaient être inclus dans chacun des deux groupes de traitement (sémaglutide 3 mg, 7 mg ou 14 mg et sitagliptine 100 mg) pour assurer 90% de puissance statistique aux analyses. Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de la taille de l'échantillon ont été diminués de 75% pour les 15% de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 15% de patients susceptibles d'être sans données.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 1 :1.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité. 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 sécurité. Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies. L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le Treatment Policy Estimand était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.</p> <p>La stratégie de test statistique reposait sur la séquence suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> La supériorité du sémaglutide oral en dose flexible par rapport à la sitagliptine 100 mg en termes de réduction de l'HbA_{1c} devait être confirmée avant de tester la supériorité en termes de réduction du poids corporel <p>Pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires confirmatoires dans la phase principale, les hypothèses unilatérales de confirmation suivantes ont été testées pour le sémaglutide oral en dose flexible par rapport à la sitagliptine à 100 mg (μ représente une différence moyenne d'effet de traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> Critère de jugement principal : Supériorité pour le critère variation de l'HbA_{1c} < 7,0 % (oui/non) à la semaine 52 Critère de jugement secondaire confirmatoire : Supériorité pour le critère variation du poids corporel à la semaine 52 par rapport à l'inclusion <p>Analyses de sensibilité : 3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle <i>Pattern Mixture Model</i>, utilisé uniquement en <i>Treatment Policy Estimand</i>, et une analyse des points de basculement en <i>Treatment Policy Estimand</i> et <i>Trial product estimand</i>.</p>

Résultats :

► Effectifs

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 inhibiteurs du SGLT2 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.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 57 ± 10 ans. Le pourcentage de femmes était de 43,5 %. L'IMC moyen était de $31,5 \pm 6,3$ kg/m². Le taux moyen d'HbA1c était de $8,3 \pm 0,6$ %. Le diabète était diagnostiqué depuis $8,8 \pm 6,2$ ans.

► 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] $p < 0,0001$.

► Critère de jugement secondaire : variation du poids

Selon le treatment policy estimand, les variations de poids à la semaine 52 par rapport à l'inclusion étaient de :

- 2,6 kg dans le groupe sémaglutide oral en dose flexible
- -0,7 kg dans le groupe sitagliptine 100 mg

Soit une différence estimée entre le sémaglutide à dose flexible et le placebo de -1,9 kg IC95% [-2,6 ; -1,2] $p < 0,0001$.

7.1.8 Résultats de la phase d'extension de l'étude PIONEER 7

Lors de cette étude d'extension, 3 groupes de patients étaient issus de l'étude PIONEER 7. Un groupe de patients poursuivait le traitement par sémaglutide initié lors de l'étude PIONEER 7 (étude de maintien). Un groupe de patients sous sitagliptine lors de l'étude PIONEER 7 était randomisé vers le groupe sémaglutide 3 mg, 7 mg ou 14 mg et un autre groupe de patients, sous sitagliptine lors de l'étude PIONEER 7, qui était randomisé à nouveau dans le groupe sitagliptine (étude switch)

Etude de maintien : poursuite du traitement par sémaglutide

► Exposition au traitement

Dans la phase de maintien de l'étude PIONEER 7, 253 patients ont été inclus. Il s'agissait d'un groupe de patients qui poursuivaient leur traitement par sémaglutide 3 mg, 7 mg ou 14 mg, en fonction de leur taux d'HbA1c ou de leur tolérance au traitement.

La proportion de patients ayant terminé le traitement était de 70 %.

La proportion de patients ayant terminé l'étude était de 71,9%.

La proportion de patients ayant terminé le traitement sans médicaments de secours était de 61,3%. En termes de traitements concomitants, 98% des patients étaient sous metformine, et 49% étaient sous sulfamide.

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

Il y avait un seul groupe de patients dans l'étude de maintien, dont l'âge moyen était de 57 ± 10 ans. Le pourcentage de femmes était de 42,7 %, l'IMC moyen de $31,5 \pm 6,5$ kg/m² et le taux moyen d'HbA1c de $8,3 \pm 0,6$ %. Le diabète était diagnostiqué depuis $8,6 \pm 6,3$ ans.

► **Critère de jugement principal**

Aucun critère de jugement principal n'a été déterminé pour cette étude.

► **Critère de jugement secondaire**

Aucun critère de jugement secondaire n'a été déterminé pour cette étude.

Cependant des critères de jugement secondaires exploratoires ont été évalués, qui suggèrent un maintien de l'effet du sémaglutide à dose flexible sur les variations d'HbA1c par rapport à l'inclusion (-1,3%) et sur le poids corporel (-3,7 kg).

Etude switch

► **Exposition au traitement**

Dans la phase switch de l'étude PIONEER 7, 198 patients ont été inclus, dont 100 dans le groupe sémaglutide oral 3 mg, 7 mg ou 14 mg en fonction de leur taux d'HbA1c ou de leur tolérance au traitement au cours de l'étude PIONEER 7, et 98 dans le groupe sitagliptine 100 mg.

La proportion de patients ayant terminé le traitement était de 88 % dans le groupe sémaglutide dose flexible, et de 96,9 % dans le groupe sitagliptine 100 mg.

La proportion de patients ayant terminé l'étude était de 99 % dans le groupe sémaglutide dose flexible et de 100 % dans le groupe sitagliptine 100 mg.

La proportion de patients ayant terminé le traitement sans médicaments de secours était de 80,2 % dans le groupe sémaglutide dose flexible, et de 75,7 % dans le groupe sitagliptine 100 mg.

En termes de traitements concomitants, 97 % des patients sous sémaglutide dose flexible et 94,4 % des patients du groupe sitagliptine 100 mg étaient sous metformine. 54 % des patients du groupe sémaglutide dose flexible et 48 % des patients sous sitagliptine 100 mg étaient sous sulfamides.

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

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de l'étude switch. Les patients avaient un âge moyen de 58 ± 10 ans, le pourcentage de femmes était de 43,4 %. Leur IMC moyen était de $30,8 \pm 5,6$ kg/m², leur taux moyen d'HbA1c de $7,4 \pm 1$ %. Le diagnostic de diabète était posé depuis $8,8 \pm 5,9$ ans.

► **Critère de jugement principal**

Aucun critère de jugement principal n'a été déterminé pour cette étude.

► **Critère de jugement secondaire**

Aucun critère de jugement secondaire n'a été déterminé pour cette étude.

7.1.9 Etude en bithérapie avec l'insuline ou en trithérapie avec insuline et metformine versus placebo (PIONEER 8)

Référence	Etude NN9924-4224 PIONEER 8 Publication: (Bernard Zinman, 2019)
Type de l'étude	Etude de phase 3a multinationale, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, en double-aveugle, à double placebo, contrôlée par comparateur actif et placebo.
Date et durée de l'étude	02 février 2017 – 22 août 2018 Etude menée sur 59 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de trois doses quotidiennes de sémaglutide oral (3 mg, 7 mg et 14 mg) par rapport au placebo sur le contrôle glycémique de patients atteints de diabète de type 2 (DT2) traités par l'insuline.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>720 patients randomisés prévus</p> <p>Semaine -2 0 4 8 26 52 57</p> <p>Screening</p> <p>Dose d'insuline fixe avec restriction 26 semaines</p> <p>Dose d'insuline ajustable sans restriction 26 semaines</p> <p>Evaluation du critère primaire de jugement</p> <p>Fin du traitement</p> <p>Fin des 5 semaines de suivi</p> <p>1 3 mg sémaglutide oral</p> <p>1 3 mg 7 mg sémaglutide oral</p> <p>1 3 mg 7 mg 14 mg sémaglutide oral</p> <p>1 Placebo</p>
<p>Critères de sélection</p>	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <p>Patients diagnostiqués avec un DT2 depuis au moins 90 jours avant l'inclusion ; Un traitement d'insuline stable depuis au moins 90 jours avant l'inclusion avec une dose d'au moins 10 UI/jour avec l'un des schémas de traitement insulinaire suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuline basale seule, • insuline basale et bolus quelle que soit la combinaison, • insuline pré-mélangée comprenant des combinaisons d'insulines solubles. <p>Un traitement concomitant stable par la metformine ≥ 1500 mg (ou dose maximale tolérée) depuis au moins 90 jours avant l'inclusion était accepté. Au Japon, seule la combinaison insuline basale seule + metformine était autorisée.</p> <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insensibilité connue à l'hypoglycémie selon le questionnaire de Clarke • Antécédents personnels ou familiaux de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) ou cancer médullaire de la thyroïde (CMT) ; • Antécédent de pancréatite (aiguë ou chronique) ; • Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), hospitalisation pour angor instable, ou accident ischémique transitoire dans les 180 jours précédant la visite de sélection et la randomisation ; • Insuffisance cardiaque de classe IV (New York Heart Association) ; • Revascularisation des artères coronaires, carotidiennes ou périphériques planifiée et dont la date était connue lors de la sélection ; • Taux d'ALAT élevé $> 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; • Insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73m² (formule de CKD-EPI) ; • Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation.
<p>Cadre et lieu de l'étude</p>	<p>118 centres dans 9 pays (dont 12 centres en France) (Canada, Grèce, Japon, Inde, Mexique, Pologne, Etats Unis).</p>
<p>Produits étudiés</p>	<p>Sémaglutide oral, 3mg, 7mg et 14 mg, administration quotidienne</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du taux d'HbA1c (%) à 26 semaines par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<p>Variation du poids corporel (kg) à 26 semaines par rapport à l'inclusion (confirmatoire). Variation du poids corporel (kg) et d'HbA1c à 52 et 78 semaines par rapport à l'inclusion. Variation à 26, 52 et 78 semaines des paramètres du métabolisme du glucose (GAJ, glycémie capillaire profil en 7 points et excursion glycémique postprandiale), lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (IMC, tour de taille, variation du poids (%)). Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA1c ($< 7,0\%$ et $\leq 6,5\%$), critère composite (HbA1c $< 7,0\%$ sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie et réduction de HbA1c $\geq 1\%$ avec perte de poids $\geq 3\%$) Atteinte des objectifs chiffrés de perte de poids ($\geq 5\%$ et $\geq 10\%$)</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>720 patients devaient être inclus en attribuant 180 patients à chacun des 4 groupes de traitement, sémaglutide oral 3 mg, 7 mg et 14 mg et au groupe placebo afin d'avoir une puissance statistique supérieur ou égale à 90 % permettant de confirmer, selon le <i>Treatment Policy Estimand</i>, la supériorité de toutes les doses de sémaglutide oral par</p>

	<p>rapport au placebo, en termes de variation de l'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.</p> <p>Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de l'échantillon ont été diminués de 75 % pour les 10 % de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 10 % de patients susceptibles d'être sans données à la semaine 26.</p>
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés selon le schéma de randomisation 1 : 1 : 1 : 1.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS)</u> : 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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p> <p>L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le <i>Treatment Policy Estimand</i> était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le <i>Trial Product Estimand</i>.</p> <p>La stratégie de test statistique reposait sur les deux principes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La supériorité du sémaglutide oral à la dose supérieure (14 mg), par rapport au placebo, sur la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines, devait être établie avant de tester : <ul style="list-style-type: none"> - Sa supériorité en termes de réduction du poids corporel ; - Toute autre hypothèse à une dose inférieure (3 ou 7 mg). • La supériorité du sémaglutide oral à une dose donnée, par rapport au placebo, sur la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines, devait être établie avant de tester sa supériorité en termes de réduction du poids corporel. <p>Pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires confirmatoires, les hypothèses unilatérales de confirmation suivantes ont été testées pour les différentes doses de sémaglutide orale par rapport au placebo (supériorité) (μ représente une différence moyenne d'effet de traitement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supériorité pour le critère variation de l'HbA1c <ul style="list-style-type: none"> - $H_0 : \mu \geq 0,0 \%$ contre $H_A : \mu < 0,0 \%$ • Supériorité pour le critère variation du poids corporel <ul style="list-style-type: none"> - $H_0 : \mu \geq 0,0 \text{ kg}$ contre $H_A : \mu < 0,0 \text{ kg}$ <p>Les critères secondaires de tolérance, réalisés sur la population SAS, correspondaient au nombre d'EI et/ou d'hypoglycémies sur la période, aux variations de paramètres biochimiques, ou d'objectifs oui/non.</p> <p><u>Analyses de sensibilité :</u> 3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle <i>Pattern Mixture Model</i>, utilisé uniquement en <i>Treatment Policy Estimand</i>, et une analyse des points de basculement en <i>Treatment Policy Estimand</i> et <i>Trial Product Estimand</i>.</p>

Résultats :

► Effectifs

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)

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 61 ± 10 ans. Le pourcentage de femmes était de 46 %. L'IMC moyen était de $31 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$. Le taux moyen d'HbA1c était de $8,2 \pm 0,7 \%$. Le diabète était diagnostiqué depuis $15 \pm 8,1$ ans.

En termes de traitements concomitants, les patients étaient traités par différents types d'insuline : l'insuline basale pour 41,9 % des patients, l'insuline selon un schéma basal-bolus pour 38,9 % des patients et l'insuline prémix pour 17,6 % des patients. L'insuline en bolus et les combinaisons d'insuline basal-bolus prémix ont été utilisées par moins de 1 % des patients. Les patients étaient traités par metformine à l'inclusion : dans le groupe sémaglutide 3 mg à 66,8 %, dans le groupe sémaglutide 7 mg à 67 %, dans le groupe sémaglutide 14 mg à 66,9 % et dans le groupe placebo à 67,9 %.

► 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

► Critère de jugement secondaire : variation du poids

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide 7 mg et 14 mg par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire variation du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.

Selon le treatment policy estimand :

- -2,6 kg dans le groupe sémaglutide 7 mg
- -3,7 kg dans le groupe sémaglutide 14 mg
- -0,5 kg dans le groupe placebo

La différence estimée entre le sémaglutide et le placebo était de

- -2 kg IC95 % [-3 ; -1] $p = 0,0001$ entre le groupe sémaglutide 7 mg et le groupe placebo
- -3,3 kg IC95 % [-4,2 ; -2,3] $p < 0,0001$ entre le groupe sémaglutide 14 mg et le placebo

Selon le *Treatment Policy Estimand*, la réduction des doses quotidiennes d'insuline observées à la semaine 26 était plus importante dans le groupe sémaglutide oral 7 et 14 mg et statistiquement significative par rapport au placebo :

- -8 UI, IC 95 % [-12 ; -3] ($p = 0,0006$), sémaglutide oral 7 mg vs placebo
- -8 UI, IC 95 % [-13 ; -3] ($p = 0,0005$) sémaglutide oral 14 mg vs placebo.

07.2 Qualité de vie

Dans les études PIONEER 1 à 8, la satisfaction du patient vis-à-vis du traitement antidiabétique a été évaluée via le questionnaire DTSQs (Diabetes treatment satisfaction questionnaire) et la qualité de vie par les questionnaires SF-36v2 (Short Form), IWQoL-Lite Clinical Trial (Impact of Weight on Quality of Life) PGI-S (patient global impression of status), PGI-C (patient global impression of change), CoEQ (control of eating questionnaire).

La qualité de vie était un critère de jugement exploratoire pour cinq de ces études réalisées en double aveugle, et deux études réalisées en ouvert.

Dans l'étude PIONEER 2, à la semaine 26, les scores des domaines de santé générale et de comportement social étaient en faveur du sémaglutide oral et statistiquement significatifs par rapport à l'empagliflozine. A la semaine 52, les scores des domaines de la composante physique et de l'activité physique étaient statistiquement significatifs en faveur de l'empagliflozine. Ces différences étaient modestes et cliniquement non significatives. Pour les autres domaines de l'échelle et les résumés des composantes, les scores aux semaine 26 et 52 par rapport à l'inclusion étaient également modestes et statistiquement non significatifs entre sémaglutide oral et l'empagliflozine.

Dans l'étude PIONEER 3, comparant sémaglutide oral 3, 7 et 14 mg et sitagliptine 100mg il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le sémaglutide (pour toutes les doses) et la sitagliptine aux semaines 26, 52 et 78. Des résultats similaires ont été obtenus entre le sémaglutide oral en dose flexible et la sitagliptine 100 mg à la semaine 52 dans l'étude PIONEER 7.

Dans l'étude PIONEER 4 comparant le sémaglutide oral à l'analogue de GLP-1 injectable, le liraglutide, il n'a pas été prévu de questionnaire SF-36v2 mais uniquement le questionnaire de satisfaction de traitement DTSQs. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le sémaglutide oral 14 mg et le liraglutide sous cutané 1,8 mg.

Dans l'étude PIONEER 5, chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, à la semaine 26, les scores des domaines de la composante physique, du rôle physique, de la douleur corporelle et du comportement social étaient statistiquement significatifs en faveur du sémaglutide oral 14 mg par rapport au placebo.

Enfin, dans l'étude PIONEER 8, comparant le sémaglutide oral à un placebo chez des patients préalablement traités par insuline basale, à la semaine 26, seuls les scores des domaines de la santé générale et la santé mentale étaient statistiquement en faveur du sémaglutide oral 3 mg et 14 mg respectivement par rapport au placebo. A la semaine 52, des différences statistiquement significatives en faveur du sémaglutide oral 3 mg, du sémaglutide oral 7 mg et sémaglutide oral 14mg ont été observées par rapport au placebo pour les scores du domaine de santé générale.

Aucun résultat ne peut être retenu concernant la qualité de vie des patients analysée dans ces différentes études dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Le programme de développement PIONEER a permis de générer des données de tolérance pour plus de 9 500 patients dont près de 5 000 traités par RYBELSUS (sémaglutide) aux deux doses d'entretien (soit 7 mg/jour ou 14 mg/jour).

Les évènements gastro-intestinaux étaient les plus fréquemment rapportés (38,7 % pour sémaglutide oral versus 21 % avec le placebo), avec des épisodes de nausées (rapportés par 15 à 23 % des patients), des diarrhées (5-15 %) et des vomissements (7-12 %).

Aucun signal particulier d'atteinte pancréatique n'a été identifié dans les études PIONEER. Les enzymes amylase/lipase étaient souvent augmentées par rapport à l'inclusion mais sans conséquence clinique particulière. Aucune augmentation des épisodes de pancréatite n'a été observée dans les différents groupes de patients traités par le sémaglutide.

Aucun évènement de carcinome médullaire de la thyroïde n'a été rapporté pendant les études du programme clinique.

Le sémaglutide n'a pas été associé à une augmentation des épisodes hypoglycémiques, même en association à l'insuline basale.

Dans la phase d'extension de l'étude PIONEER 7 à 104 semaines, les résultats ne mettaient pas en évidence de risque particulier d'atteinte pancréatique, hépatobiliaire ou de néoplasie.

Au sein du programme PIONEER, il a été observé une **augmentation discrète des cas de rétinopathie** chez les patients traités par sémaglutide oral. Ces rétinopathies ont été caractérisées comme étant des formes modérées et non proliférantes à la différence de ce qui avait été observé dans SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable. L'apparition de ces rétinopathies n'était corrélée ni à l'intensité ni à la rapidité de la baisse d'HbA1c.

Les évènements indésirables rapportés dans les études PIONEER sont détaillés dans les tableaux ci-après.

Etudes	Traitements concomitants	Traitement de l'étude	EI %	EI liés au traitement %	EI graves %	EI graves liés au traitement %	Arrêts de traitement lié à un EI %	Décès %
PIONEER 1	Règle hygiéno-dététique	Sémaglutide 3mg	57,7%	20%	2,9%	1,1%	2,3%	0%
		Sémaglutide 7 mg	53,1%	21,7%	1,7%	0%	4%	0%
		Sémaglutide 14 mg	56,6%	30,3%	1,1%	0,6%	7,4%	1%
		Placebo	55,6%	15,2%	5,5%	0,6%	2,2%	0%
PIONEER 2	Metformine 100 %	Sémaglutide 14mg	70,5%	48,6%	6,6%	0,2%	10,7%	0%
		Empagliflozine 25mg	69,2%	29%	9%	1%	4,4%	0,2%
PIONEER 3	Metformine 100% Sulfamides 47,1 % Glinide : 0,1 %	Sémaglutide 3mg	79,4%	27,9%	10,1%	0,6%	3,2%	0,9%
		Sémaglutide 7 mg	78,2%	34,3%	8%	0,9%	5%	0,2%
		Sémaglutide 14 mg	79,6%	42,6%	8,6%	1,5%	9,5%	0,2%
		Sitagliptine 100mg	83,3%	31,1%	11,4%	1,3%	3,2%	0,6%
PIONEER 4	Metformine 100% SGLT-2i : 25,7 %	Sémaglutide 14	80,4%	38,7%	10,9%	1,8%	10,9%	1,1%
		Liraglutide 1,8mg	74,3%	29%	7,7%	1,1%	9,2%	1,4%
		Placebo	66,9%	26,2%	10,6%	2,1%	3,5%	0,7%
PIONEER 5	Metformine seule 23,8 % Metformine ± sulfamide 40,7% Insuline ± metformine 35,5 %	Sémaglutide 14mg	73,6%	47,2%	10,4%	0,6%	12,9%	0,6%
		Placebo	65,2%	21,1%	10,6%	0,6%	2,5%	1,2%
PIONEER 6	Insuline 60,6 % Metformine 77,4 % Sulfamides 32,3 % SGLT-2i : 9,6 % A-GI : 3,7 % TZD : 2,5 %	Sémaglutide 14mg			18,9%		11,6%	1,6%
		Placebo			22,5%		6,5%	2,9%
PIONEER 7	Insuline : 0,2 % Metformine 96,2 % Sulfamides 49,6 % SGLT-2i : 10,9 % TZD : 2,8 %	Sémaglutide dose flexible	77,9%	44,3%	9,5%	0,8%	8,7%	0%
		Sitagliptine 100 mg	68,8%	12,8%	9,5%	0,4%	3,2%	0,4%
PIONEER 7 maintien	Metformine : 98% Sulfamides 49% SGLT-2i : 7,5 % TZD : 3,6 %	Sémaglutide dose flexible	85%	48,6%	14,2%	14,2%	9,1%	0%

Etudes	Traitements concomitants	Traitement de l'étude	EI %	EI liés au traitement %	EI graves %	EI graves liés au traitement %	Arrêts de traitement lié à un EI %	Décès %
PIONEER 7 switch	Insuline :2,5 % Metformine : 96% Sulfamides : 51 % SGLT-2i : 18,7 % TZD : 2%	Sémaglutide dose flexible Sitagliptine 100 mg	75% 69,1%	35% 9,2%	9% 7,2%	1% 1%	6% 0%	0% 0%
PIONEER 8	Metformine : 67,2 % DPP-4i : 0,1 %	Sémaglutide 3mg Sémaglutide 7 mg Sémaglutide 14 mg Dulaglutide 0,75 mg	74,5% 78,5% 83,4% 75,5%	32,1% 47,5% 49,7% 23,9%	13,6% 10,5% 6,6% 4,9%	3,8% 0,6% 2,2% 1,6%	7,1% 8,8% 13,3% 2,7%	0% 0% 1,7% 0%

Tableau 6 : détail des évènements indésirables

	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 7 EXT maintien	PIONEER 7 EXT switch	PIONEER 8
Traitements de l'étude	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Empagliflozine	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Liraglutide Placebo	Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Placebo	Sema dose flex Sita 100	Séma dose flex	Séma dose flex Sita 100	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo
Evènement gastro intestinaux	18,3 % 31,4% 16,9%	40,2% 13,7%	35,3 % 42,2 % 32,2 %	43,9 % 34,2 % 23,9 %	44,8 % 16,8 %	1,5 % 1,4 %	43,9 % 25,6 %	49,8 %	41 % 14,4 %	44,8 % 50,3 % 25,5 %
Nausées	5,1% 16,0% 5,6%	19,8 % 2,4 %	13,4 % 15,1 % 6,9 %	19,6 % 34,2 % 23,9 %	19 % 7,5 %	2,9 % 0,5 %	20,9 % 2,4 %	22,9 %	17 % 4,1 %	16,6 % 23,2 % 7,1 %
Vomissements	4,6% 6,9% 2,2%	7,3 % 1,7 %	6 % 9 % 4,1 %	8,8 % 4,6 % 2,1 %	11,7 % 1,2 %	1,5 % 0,3 %	5,5 % 0,8 %	7,1 %	7 % 2,1 %	7,7 % 9,9 % 3,8 %
Diarrhées	5,1% 5,1% 2,2%	9,3 % 3,2 %	11,4 % 12,3 % 7,9 %	15,1 % 10,9 % 7,7 %	10,4 % 3,7 %	1,4 % 0,4 %	8,7 % 3,2 %	11,5 %	10 % 3,1 %	12,2 % 14,9 % 6 %
Infections	16,6% 18,9% 21,9%	23,4 % 31,3 %	41 % 39 % 44 %	40 % 38,7 % 29,6 %	20,9 % 31,1 %	4,2 % 4,6 %	27,3 % 25,6 %	39,1 %	27 % 26,8 %	37 % 39,8 % 43,5 %
Hypoglycémies	6,3 % 4 % 1,1 %	11 % 9,5 %	23,3 % 28,3 % 24 %	9,5 % 13,7 % 5,6 %	6% 2%	1,4 % 0,8 %	33,9 % 32 %	22,9 %	9 % 13,4 %	55,2 % 58 % 57,6 %

	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 7 EXT maintien	PIONEER 7 EXT switch	PIONEER 8
Traitements de l'étude	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Empagliflozine	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Liraglutide Placebo	Sema 14 mg Placebo	Sema 14 mg Placebo	Sema dose flex Sita 100	Séma dose flex	Séma dose flex Sita 100	Sema 7 mg Sema 14 mg Placebo
Augmentation de l'amylase	10 % 12 % 2%	15 % 10 %	9 % 10 % 8 %	13 % 10 % -0,01 %	7 % -1 %	7,6 % 5,2 %	13 % 8 %	4,1 %	3,6 % 1,1 %	12 % 13 % 2 %
Augmentation de la lipase	27 % 33 % 1 %	13 % 11 %	16 % 19 % 11 %	14 % 9 % -0,01 %	14 % -5 %	15,6 % 10,7 %	21 % 13 %	13,5 %	11,9 % 9,8 %	37 % 34 % 1 %
Complication de la rétinopathie diabétique	3,4 % 1,1 % 1,7 %	7,1 % 5,1 %	6 % 5,6 % 7,7 %	3 % 1 % 1 %	3 % 1 %	7,1 % 6,3 %	2,4 % 2,4 %	5,1 %	4 % 2,1 %	6 % 7,7 %
Troubles cardiovasculaires	2,9 % 1,1 % 2,8 %	4,1 % 5,1 %	8,8 % 6 % 9 %	6,3 % 6,7 % 2,1 %	3 % 2 %	6,1 % 7 %	3,6 % 5,2 %	6,7 %	4 % 6,2 %	5 % 5 % 4,3 %
Néoplasmes	1,1 % 0,6 % 5,1 %	3,7 % 1,7 %	1,7 % 0,9 % 1,5 %	7,7 % 7,7 % 2,8 %	2,5 % 3,1 %	1,9 % 2,3 %	4,3 % 1,6 %	12,6 %	4 % 4,1 %	1,7 % 2,2 % 1,1 %
Troubles du système nerveux central	10,3 % 6,9 % 8,4 %	10 % 13 %	17 % 17 % 18 %	17,5 % 11,3 % 13,4 %	11 % 11,2 %	2,4 % 2,8 %	19 % 12,8 %	22,5 %	14 % 13,4 %	13,3 % 13,3 % 14,1 %

1

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

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

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiant. 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).

Hypoglycémie

Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des 9 patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant.

Réactions indésirables gastro-intestinales

Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement.

Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo.

Complications liées à la rétinopathie diabétique

Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulinotraités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %).

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai.

Augmentation de la fréquence cardiaque

Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec RYBELSUS.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de RYBELSUS (sémaglutide), 1^{er} analogue de GLP-1 en prise orale quotidienne, repose sur les données de 8 études de phase III randomisées, réalisées chez des patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou un traitement antidiabétique en monothérapie ou en association.

La Commission rappelle que cette molécule est connue et déjà disponible sous forme injectable (OZEMPIC).

Parmi ces 8 études, l'une d'entre elles, l'étude PIONEER 6 versus placebo, avait pour objectif d'évaluer la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Les 7 autres études avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité du sémaglutide sur le contrôle glycémique, par rapport au placebo (3 études) ou à un comparateur actif (4 études), avec pour critère de jugement principal la variation d'HbA1c, qui est un critère de jugement biologique intermédiaire.

✓ 4 études versus placebo

- **une étude portant sur des critères de jugement cardiovasculaires**, l'étude PIONEER 6 **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 3P-MACE.
- une étude PIONEER 1 **en monothérapie versus placebo** chez des patients à un stade précoce de la maladie et naïfs de tout traitement antidiabétique,
- une étude 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/1,73m²,
- une étude PIONEER 8 **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 **en bithérapie avec la metformine versus l'empagliflozine 25 mg** chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine,
- une étude 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,
- une étude PIONEER 4 **en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2 versus un autre analogue du GLP1 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 ± un inhibiteur du SGLT2,

- une étude PIONEER 7 versus sitagliptine 100 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine, sulfamide, thiazolidinedione ou inhibiteur du SGLT2, et sa phase d'extension.

Le tableau suivant synthétise les études disponibles avec RYBELSUS (sémaglutide).

N° d'étude	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5
	NN9924-4233	NN9924-4223	NN9924-4222	NN9924-4224	NN9924-4234
Schéma de l'étude	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo	Randomisée Ouverte Contrôlée versus Empagliflozine 25 mg	Randomisée Double aveugle Double placebo Contrôlée versus Sitagliptine 100 mg	Randomisée Double aveugle Double placebo Contrôlée versus placebo et versus Liraglutide sous cutané 1,8 mg	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo
Profil des patients inclus	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par régime alimentaire et exercice physique, naïf de traitement	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine ± un sulfamide	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine ± un SGLT-2i	Adulte DT2 insuffisant rénal modéré (DFGe : 30 à 59 ml/min/1,73m ²), insuffisamment contrôlé par la metformine ± un sulfamide, ou insuline basale ± metformine
Traitements de l'étude	Sémaglutide 3 mg (hors AMM) Sémaglutide 7mg Sémaglutide 14 mg Placebo	Sémaglutide 14 mg Empagliflozine 25 mg	Sémaglutide 3 mg (hors AMM) Sémaglutide 7mg Sémaglutide 14 mg Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide 14 mg Liraglutide 1,8 mg Placebo	Sémaglutide 14 mg Placebo
N	703	822	1864	711	324
Critère de jugement principal	Variation de l'HbA _{1c} (%) à la semaine 26 par rapport à l'inclusion				
Taux HbA_{1c} (%) à l'inclusion	8,0	8,1	8,3	8	8,0
Traitements antidiabétiques concomitants à l'inclusion (% patient)	-	Metformine :100 %	Metformine : 100 % Sulfamides : 47,1 % Glinide : 0,1 %	Metformine : 100 % SGLT-2i : 25,7%	Metformine : 23,8% Metformine + sulfamide : 40,7% Metformine + insuline : 35,5%
Dose finale de sémaglutide oral (% patients)	Pas d'ajustement après la période initiale d'augmentation progressive de la dose.				

N° d'étude	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 7 extension		PIONEER 8
	NN9924-4221	NN9924-4257	maintien	switch	NN9924-4280
			NN9924-4257		
Schéma de l'étude	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo	Randomisée Ouverte Contrôlée versus sitagliptine 100mg	Randomisée Ouverte Non contrôlée	Randomisée Ouverte Contrôlée versus	Randomisée Double aveugle Contrôlée versus placebo

				sitagliptine 100 mg	
Profil des patients inclus	Adulte DT2 à haut risque CV	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT-2i	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT-2i	Adulte DT2 insuffisamment contrôlé par metformine, sulfamide, TZD ou SGLT-2i	Adulte DT2 sous insulinothérapie ($\geq 10\text{UI/jour}$) \pm metformine
Traitements de l'étude	Sémaglutide 14 mg Placebo	Sémaglutide en dosage flexible ajustable Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide en dosage flexible ajustable	Sémaglutide en dosage flexible ajustable Sitagliptine 100 mg	Sémaglutide 3 mg Sémaglutide 7 mg Sémaglutide 14 mg Placebo
N	3183	324	253	198	731
Critère de jugement principal	Délai de survenue du premier événement 3P-MACE confirmé	Atteinte d'un taux d'HbA _{1c} < 7,0 % à la semaine 52 (oui/non)	Aucun critère de jugement principal n'a été défini pour l'étude PIONEER 7 extension		Variation de l'HbA _{1c} (%) à la semaine 26 par rapport à l'inclusion
Taux HbA_{1c} (%) à l'inclusion	8,2	8,3	8,3	7,4	8,2
Traitements antidiabétiques concomitants à l'inclusion (% patient)	Insulines : 60,6 % Metformine : 77,4 % Sulfamides : 32,3 % SGLT-2i : 9,6 % α -GI : 3,7 % TZD : 2,5 %	Insulines : 0,2 % Metformine : 96,2 % Sulfamides : 49,6 % SGLT-2i : 10,9 % TZD : 2,8 %	Metformine : 98,0 % Sulfamides : 49,0 % SGLT-2i : 7,5 % TZD : 3,6 %	Insulines : 2,5 % Metformine : 96,0 % Sulfamides : 51,0 % SGLT-2i : 18,7 % TZD : 2,0 %	Insuline : 100 % Metformine : 67,2 %
Dose finale de sémaglutide oral (% patients)	Sémaglutide 14 mg: 69% Sémaglutide 7 mg: 8% Sémaglutide 3 mg: 7%	Sémaglutide 14 mg: 50% Sémaglutide 7 mg: 25% Sémaglutide 3 mg: 7%	Sémaglutide 14 mg: 74% Sémaglutide 7 mg: 19% Sémaglutide 3 mg: 7%	Sémaglutide 14 mg: 58% Sémaglutide 7 mg: 18% Sémaglutide 3 mg: 11%	Pas d'ajustement après la période initiale d'augmentation progressive de la dose.

► Efficacité (dont qualité de vie)

- **Etude sur les patients à haut risque cardiovasculaire**

L'étude **PIONEER 6** avait pour objectif principal de démontrer qu'un traitement par sémaglutide n'augmente pas le risque de survenue d'évènements 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 1^{er} évènement 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 $32,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de $8,2 \pm 1,6 \%$. Le diabète était diagnostiqué depuis $14,9 \pm 8,5$ 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 $32,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de $8,2 \pm 1,6 \%$. Le diabète était diagnostiqué depuis $14,9 \pm 8,5$ 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 1,8³⁹. 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.

- **Etudes sur la variation d'HbA1c**

- ✓ **Etudes versus placebo**

- **Etude PIONEER1, en double aveugle, en monothérapie**

Cette étude a démontré la supériorité du sémaglutide (7 mg et 14 mg) en monothérapie par rapport au placebo en termes de variation du taux d'HbA1c à 26 semaines chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques seules avec une différence de -0,9 % IC95% [-1,1 ; -0,6] p<0,0001, dans le groupe sémaglutide oral 7 mg et de -1,1 % IC95% [-1,3 ; -0,9] p<0,0001 dans le groupe sémaglutide oral 14 mg.

Les deux autres études ayant montré la supériorité du sémaglutide oral versus placebo sont :

- **l'étude PIONEER 5** chez l'insuffisant rénal modéré en association à la metformine, metformine + sulfamide ou metformine + insuline avec une différence estimée entre le sémaglutide 14 mg et le placebo de -0,8 % IC95 % [-1,0 ; -0,6] p<0,0001.
- **l'étude PIONEER 8**, en association avec l'insuline ± la metformine (un peu moins de 70% des patients étaient traités par la metformine) avec une différence estimée entre le sémaglutide et le placebo 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**

Le sémaglutide par voie orale a été comparé à un autre analogue du GLP1, le liraglutide, dans l'étude PIONEER 4, réalisée en double aveugle, en association à la metformine ± un inhibiteur du SGLT-2. Cette étude a démontré la supériorité sur le critère variation d'HbA1c à 26 semaines du sémaglutide 14 mg par rapport au placebo avec une différence de -1,1% IC95 % [-1,2 ; -0,9] p<0,0001, ainsi que la non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 0,4% du sémaglutide par rapport au liraglutide, en association à la metformine ± un inhibiteur du SGLT-2, avec une différence -0,1 % IC95 % [-0,3 ; -0,0] p<0,0001. Dans cette étude RYBELSUS (sémaglutide) a été utilisé sous sa posologie maximale, à savoir 14 mg/jour, versus le liraglutide utilisé également à la posologie maximale de 1,8 mg/jour.

Le sémaglutide 14 mg a été supérieur au liraglutide 1,8 mg en termes de variation du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, avec une différence estimée -1,2 kg IC95 [-1,9 ; -0,6] p=0,0003 entre le sémaglutide 14 mg et le liraglutide 1,8 mg (critère de jugement secondaire).

- **Etude PIONEER 2 en association à la metformine versus empagliflozine (SGLT2i)**

Cette étude réalisée en ouvert, ce qui en atténue la portée des résultats, a démontré la supériorité du sémaglutide 14 mg/jour par rapport à l'empagliflozine 25 mg/jour, en association à la metformine, chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé par metformine seule, avec une différence de -0,4 % IC95 % [-0,6 ; -0,3] p<0,0001 en termes de variation du taux d'HbA1c à 26 semaines. Dans cette étude, le sémaglutide n'a pas été supérieur à l'empagliflozine sur la variation de poids à 26 semaines (critère de jugement secondaire).

- **Etude PIONEER 3, en double aveugle, en association à la metformine ± sulfamide ± glinide versus sitagliptine (iDPP4)**

³⁹ L'objectif principal était démontré si la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % du HR pour le sémaglutide oral par rapport au placebo était inférieure à 1,8 pour le délai de première survenue d'un événement du critère composite 3P-MACE.

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, avec 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 7 mg,
- -0,5 % IC95 % [-0,6 ; -0,4] $p < 0,0001$ pour le sémaglutide 14 mg.

Le sémaglutide a été supérieur à la sitagliptine sur le critère de jugement secondaire variation du poids à 26 semaines, avec une différence de -2,5 kg entre le groupe sémaglutide 14 mg et le groupe sitagliptine. La supériorité de la dose 7 mg (-1,6 kg) n'a pas été démontrée.

- **Etude PIONEER 7, en ouvert, en association à la metformine ± aux sulfamides et metformine ± SGLT-2i, metformine ± TZD et metformine ± insuline versus sitagliptine**

Dans cette étude, le sémaglutide a été évalué en situation de bithérapie avec la metformine pour 96,2% des patients, 49,6 % des patients étaient traités par l'association metformine et sulfamides, 10,9 % par l'association avec un inhibiteur du SGLT-2, 2,8 % avec une thiazolidinedione et 0,2 % avec de l'insuline.

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] $p < 0,0001$.

Le sémaglutide a été supérieur à la sitagliptine en termes de variation de poids à 52 semaines avec une différence de -1,9 kg entre le groupe sémaglutide et le groupe sitagliptine (critère de jugement secondaire).

► **Tolérance**

Le programme de développement PIONEER a permis d'obtenir des données de tolérance pour plus de 9 500 patients dont près de 5 000 traités par RYBELSUS (sémaglutide) aux deux doses d'entretien.

Les événements gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment rapportés (38,7 % pour sémaglutide oral versus 21 % avec le placebo), avec des nausées (rapportées par 15 à 23% des patients) des diarrhées (5-15%) et des vomissements (7-12%).

Aucun signal particulier d'atteinte pancréatique n'a été identifié. Les enzymes amylase/lipase étaient souvent augmentées par rapport à l'inclusion mais sans conséquence clinique particulière.

Aucun événement de carcinome médullaire de la thyroïde n'est survenu dans les études cliniques.

Le sémaglutide n'a pas été associé à une augmentation des épisodes hypoglycémiques, même en association à l'insuline basale.

Dans la phase d'extension de l'étude PIONEER 7 à 104 semaines, il n'a pas été mis en évidence de risque particulier d'atteinte pancréatique, hépatobiliaire ou de néoplasie.

Au sein du programme PIONEER, il a été observé une augmentation discrète des cas de rétinopathie chez les patients traités par sémaglutide oral. Ces rétinopathies ont été caractérisées comme étant des formes modérées et non proliférantes à la différence de ce qui avait été observé dans SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable. L'apparition de ces rétinopathies n'est corrélée ni à l'intensité ni à la rapidité de la baisse d'HbA1c. Les complications de rétinopathies font partie des risques importants identifiés dans le PGR de RYBELSUS (sémaglutide).

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

► **Discussion**

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'étude PIONEER 6 qui avait pour objectif principal de démontrer qu'un traitement par sémaglutide oral n'augmente pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaire, en comparaison à un placebo, ayant inclus des patients atteints de diabète de type 2 majoritairement à haut risque cardiovasculaire, a utilisé, comme pour l'étude SUSTAIN6 avec OZEMPIC (sémaglutide), une marge de non-infériorité de 1,8 et non pas de 1,3 comme dans la plupart des autres études du même type pour répondre, dans leur 1^{ère} étape de non-infériorité, aux exigences de tolérance cardiovasculaire requises par les autorités d'enregistrement. Cette borne est considérée par la Commission comme peu exigeante. De plus, cette étude n'a pas mis en évidence de supériorité du sémaglutide oral versus placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE. La durée de l'étude PIONEER 6 de 83 semaines apparaît courte pour évaluer des critères de morbi-mortalité dans un contexte où les durées sont habituellement plus longues pour ce type d'étude (sur des molécules de la même classe ou d'autres classes d'antidiabétiques). A noter qu'aucune supériorité sur le critère de jugement composite 3P-MACE n'avait été démontrée précédemment avec OZEMPIC (sémaglutide) dans l'étude SUSTAIN6. L'absence de supériorité démontrée du sémaglutide par voie orale, et précédemment par voie injectable, par rapport au placebo en termes de diminution du risque de survenue d'un des événements composant le critère composite 3P-MACE, pose question dans un contexte où plusieurs molécules de la classe des gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ou de la classe des GLP-1 ont apporté cette démonstration. Le niveau de preuve de RYBELSUS (sémaglutide) est donc jugé moindre sur les aspects cardiovasculaires.

- Les patients inclus dans l'étude PIONEER1 en monothérapie étaient des patients avec un DT2 non contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques seules, ce qui ne correspond pas à l'indication de l'AMM, qui réserve RYBELSUS (sémaglutide) en monothérapie aux patients intolérants à la metformine. De plus, l'absence de comparaison du sémaglutide à un autre antidiabétique oral, en particulier à un sulfamide hypoglycémiant, ne permet pas de positionner et d'évaluer la quantité d'effet de RYBELSUS (sémaglutide) par rapport à ces derniers, qui sont recommandés en monothérapie chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.

- Les études ayant démontré la supériorité du sémaglutide oral versus comparateur actif (empagliflozine ou sitagliptine), reposent uniquement sur un critère de jugement principal biologique intermédiaire, l'HbA1c, et un critère de jugement secondaire de variation du poids, évalués après 26 semaines de traitement dans 2 études.

- Dans l'étude PIONEER 8 en association avec l'insuline avec ou sans metformine, le choix du placebo comme comparateur, ne permet pas de positionner RYBELSUS (sémaglutide) par rapport aux schémas préconisés pour intensifier l'insulinothérapie (passage progressif à un schéma basal/bolus, passage d'emblée à un schéma basal/bolus, passage à deux injections d'insuline prémix) ou par rapport à un autre analogue du GLP-1, chez les patients DT2 non contrôlés par une bithérapie insuline et metformine.

- Le sémaglutide par voie orale a été comparé à un autre analogue du GLP1, le liraglutide, dans l'étude PIONEER 4, réalisée en double aveugle, en association à la metformine ± un inhibiteur du SGLT-2, avec une démonstration de non-infériorité du sémaglutide 14 mg par rapport au liraglutide sur le critère variation d'HbA1c à 26 semaines, avec une marge de non-infériorité de 0,4%. Dans cette étude RYBELSUS (sémaglutide) et liraglutide ont été utilisés à la posologie maximale. Toutefois, on ne dispose pas d'étude comparant RYBELSUS (sémaglutide) par voie orale à la spécialité OZEMPIC (sémaglutide) administrée par injection sous cutanée hebdomadaire. Le RCP mentionne que l'équivalence du sémaglutide s.c.1,0 mg avec une dose orale n'est pas établie.

- L'avantage potentiel apporté par la voie orale dans une classe où les 5 autres spécialités sont injectables se voit atténué par la nécessité de la prise à jeun et les précautions à prendre en termes de quantité de liquide nécessaires pour l'administration par voie orale ; ainsi que par la contrainte de ne pas ingérer de nourriture dans les 30 minutes qui suivent la prise. La faible biodisponibilité du sémaglutide par voie orale implique une parfaite observance du traitement⁴⁰.

⁴⁰ L'EPAR précise "Compliance is highly important for the exposure of oral semaglutide. Patients with low compliance for the strict dosing regimen will probably not achieve adequate exposure necessary for adequate efficacy".

Il est à noter que les doses de sémaglutide diffèrent de façon importante entre la voie orale et la voie sous-cutanée, avec une dose initiale de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine par voie sous-cutanée (contre 3 mg/jour par voie orale), après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée (contre 7 mg/jour par voie orale). Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée (contre 14 mg/jour par voie orale, soit 98 mg par semaine) pour améliorer davantage le contrôle glycémique.

Ainsi, malgré l'intérêt potentiel de la voie orale pour améliorer la qualité de vie et l'observance, la Commission regrette :

- l'absence de résultat pertinent de l'étude de morbi-mortalité qui n'a pas mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE, ce qui contraste avec les résultats positifs homogènes de spécialités de la classe des gliflozines, et met en évidence un niveau de preuve moindre de RYBELSUS (sémaglutide) en termes d'efficacité sur des critères cardio-vasculaires,
- que les autres études cliniques n'aient porté que sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, dans des études versus comparateur actif ou versus placebo, ces dernières étant de faible intérêt dans une maladie ou de nombreux comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles,
- l'absence d'étude versus la forme injectable en sous-cutanée de sémaglutide (OZEMPIC) en administration hebdomadaire,
- la dose de sémaglutide nécessaire par voie orale extrêmement élevée par rapport à la dose par voie sous-cutanée, malgré la présence d'un activateur d'absorption gastrique, avec une biodisponibilité très faible, et une importante variabilité inter- et intra-individuelle, impliquant la prise du médicament à distance des repas, ce qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de RYBELSUS (sémaglutide) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. Il n'a pas été fourni de donnée sur un éventuel impact de RYBELSUS (sémaglutide) sur l'organisation des soins.

En conséquence, RYBELSUS (sémaglutide) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

07.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude prévue ou en cours avec RYBELSUS (sémaglutide), comprimé. Des études de phase III sont en cours avec la forme injectable de sémaglutide (OZEMPIC) :

- SUSTAIN 11 versus bolus insuline (données disponibles en 2021),
- SUSTAIN FORTE versus sémaglutide injectable 2 mg (données disponibles en 2020).
- FLOW versus placebo chez des patients diabétiques avec des pathologies rénales chroniques (données disponibles en 2024),
- FOCUS versus placebo chez des patients diabétiques avec des pathologies oculaires (données disponibles en 2026).

Il est envisagé de nouvelles indications avec la forme injectable du sémaglutide dans la prise en charge de l'obésité.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Selon le consensus des Sociétés Savantes Américaine et Européenne du diabète ADA/EASD mis à jour en décembre 2019⁴¹**Erreur ! Signet non défini.**, chez le patient DT2 à haut risque, le choix de prescrire un analogue du GLP1 ou un inhibiteur du SGLT2 pour réduire le MACE, le décès CV, 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 recommandations¹³⁶, chez les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, le traitement de seconde ligne est un agoniste 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 agonistes 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 2⁴². Il est précisé que le choix d'une stratégie incluant un inhibiteur du SGLT2 ou un analogue du GLP-1 est intéressant chez le patient obèse (IMC ≥ 30 kg/m²). Ce choix s'impose chez les patients présentant 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 HAS¹⁰**Erreur ! Signet non défini.** sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 **sont en cours d'actualisation.**

La Commission souligne :

- l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge.
- que 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 GLP1 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.

⁴¹ 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).

⁴² Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, 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. *Médecine des maladies Métaboliques* - Décembre 2019 - Vol. 13 - N°8.

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

Au stade de la bithérapie avec metformine ou sulfamide

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

Si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

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

Si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1% ou en cas d'échec de la bithérapie orale : un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie avec metformine et sulfamide

Un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

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

Au stade de l'insulinothérapie

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

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

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir le liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou le dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est \geq 30kg/m² ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Place de RYBELSUS (sémaglutide) dans la stratégie thérapeutique :

RYBELSUS (sémaglutide) est le 1^{er} analogue du GLP-1 administré par voie orale, même si la molécule est déjà connue et disponible par voie injectable dans la spécialité OZEMPIC.

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 des limites méthodologiques, en particulier le choix d'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,
- 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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 micro-angiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macro-angiopathie 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 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), le rapport efficacité/effets indésirables de RYBELSUS (sémaglutide) est 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 (cf arguments dans le paragraphe dédié ci-dessus).

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 dans le diabète de type 2, 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, dont les gliflozines, 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.
- du besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,

- de l'absence de démonstration d'un impact de RYBELSUS (sémaglutide) sur la qualité de vie, malgré l'intérêt potentiel d'une forme orale
- de l'absence de réponse supplémentaire de RYBELSUS (sémaglutide) au regard des données d'efficacité disponibles, à savoir des études cliniques reposant sur un critère de jugement intermédiaire biologique, la variation d'HbA1c réalisées versus placebo ou comparateur actif, des données de tolérance disponibles, avec notamment l'absence de surrisque d'événements cardiovasculaire par la démonstration de la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE avec une marge de 1,8, sans mais sans démonstration d'une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo sur ce même critère, et de l'absence de donnée sur la réduction du risque de morbi-mortalité avec RYBELSUS (sémaglutide),
- de l'absence de donnée fournie sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de RYBELSUS (sémaglutide),

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,
- incluant le champ du remboursement sollicité par le laboratoire, à savoir uniquement en association :
 - o en bithérapie avec la metformine,
 - o en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou 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 dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : sans objet**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

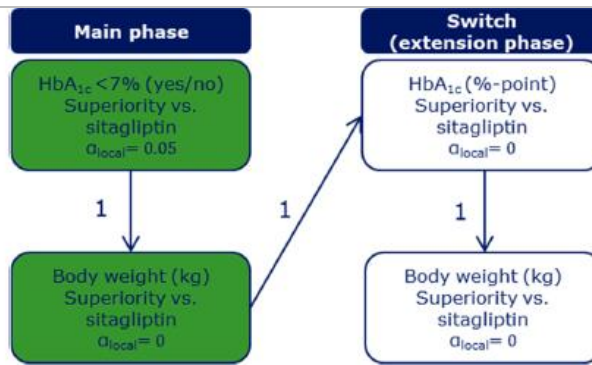
La Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1, y compris RYBELSUS (sémaglutide) au cours de l'année 2021.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 novembre 2020 Date d'adoption : 18 novembre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe : oui Parties prenantes : non
Présentations concernées	<u>RYBELSUS 3 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 063 8 6) <u>RYBELSUS 7 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 063 9 3) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 550 730 0 0) <u>RYBELSUS 14 mg, comprimé</u> 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 : analogue du GLP-1

ANNEXE : METHODOLOGIE DE L'ETUDE PIONEER 7 EXT

Référence	Etude NN924-4257 PIONEER 7 ext Publication : (Richard Pratley, 2019)
Type de l'étude	<p>Etude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée en 3 groupes parallèles, menée en ouvert, contrôlée par un comparateur actif.</p> <ul style="list-style-type: none"> Maintien (Sustainability), comprenant la population de patients sous sémaglutide oral en dose flexible durant la phase principale de l'étude PIONEER 7, non sortis de l'étude à la semaine 52 et qui ont consenti à continuer leur traitement sous sémaglutide oral dans la phase d'extension. Les données analysées comprennent les données de la phase principale de l'étude + la phase d'extension, soit de la semaine 0 à la semaine 104. Cette population de l'étude n'est pas contrôlée. Switch, comprenant la population de patients randomisés sous sitagliptine 100 mg durant la phase principale de l'étude, non sortis de l'étude à la semaine 52 et qui ont consenti à être rerandomisés, selon un schéma 1 :1, vers un bras sémaglutide oral en dose flexible ou continuer à être traités par de la sitagliptine durant la phase d'extension. <p>Aucune période de « wash-out » n'a été prévue enfin la fin de la phase principale de l'étude et la phase de switch. Les données analysées comprennent les données de la phase d'extension uniquement, soit de la semaine 52 à la semaine 104. Seule cette population de l'étude est contrôlée.</p>
Date et durée de l'étude	20 septembre 2016 – 27 mars 2019 Etude menée sur 52 semaines
Objectif de l'étude	Il n'y avait pas de d'objectif principal pour cette étude d'extension.
Schéma de l'étude	<p style="text-align: center;">Figure : Schéma de l'étude PIONEER 7 ext</p> <p>Détails du schéma : 500 patients prévus. Randomisation (1:1) à la semaine 0. Phase principale de 52 semaines. Re-randomisation du bras sitagliptine 1:1 à la semaine 52. Phase d'extension jusqu'à la semaine 104. Fin de traitement à la semaine 104. Visite de suivi à la semaine 109. Les bras sont Sémaglutide oral (3mg, 7mg ou 14mg) et Sitagliptin 100 mg. Les phases sont Screening, Phase principale, Re-randomisation du bras sitagliptine 1:1, Phase d'extension, Fin de traitement, et Visite de suivi.</p>
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujets diagnostiqués DT2 traités depuis plus de 90 jours par metformine seule ≥ 1500mg (ou dose maximale tolérée) ou en association avec une dose de sulfamides \geq à la moitié de la dose maximale approuvée dans l'indication concernée ou la dose maximale tolérée ou TZD (\geq la moitié de la dose maximale approuvée selon l'autorisation locale ou la dose maximale tolérée documentée dans le dossier médical du patient). Taux d'HbA1c entre 7 et 9,5% Sous traitement randomisé avec ou sans médicament de secours à la semaine 52 <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement hypoglycémiant autre que metformine dans les 90 derniers jours Antécédents de pancréatite, carcinome médullaire de la thyroïde, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou d'acidocétose diabétique Rétinopathie proliférative ou maculopathie confirmées nécessitant un traitement aigu dans les 90 jours précédant la randomisation
Cadre et lieu de l'étude	71 sites dans 9 pays (Argentine, Autriche, Belgique, Egypte, Norvège, Corée du Sud, Suisse, Turquie, Etats-Unis)
Produits étudiés	Sémaglutide oral, 3 mg, administration quotidienne Sémaglutide oral 7 mg, administration quotidienne Sémaglutide oral, 14 mg, administration quotidienne

	<p>Sitagliptine orale 100 mg, administration quotidienne</p> <p>Maintien : Les patients ont continué de recevoir du sémaglutide oral dont la dose a été ajustée toutes les 8 semaines selon les mêmes critères d'ajustement de dose que ceux appliqués dans la phase principale.</p> <p>Switch : Les patients ont été randomisés de nouveau pour passer de la sitagliptine à un traitement oral par le sémaglutide sur la dose de 3 mg et devaient maintenir cette dose pendant les 8 premières semaines. Pour le reste des périodes de traitement, la dose de sémaglutide oral a été ajustée toutes les 8 semaines en fonction des critères d'ajustement.</p> <p><u>Les critères d'ajustement de la dose :</u></p> <p>Dans la population Switch, les patients rerandomisés vers le bras sitagliptine ont continué à recevoir 100 mg de sitagliptine une fois par jour tout au long de l'essai sans augmentation ni ajustement de dose.</p>
Critère de jugement principal	Aucun critère de jugement principal n'a été défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Maintien : Il n'y avait aucun critère de jugement secondaire confirmatoire.</p> <p>Switch : Réduction de l'HbA1c (%) de la semaine 52 à la semaine 104</p> <p>Maintien et Switch :</p> <p>Réduction du poids corporel (kg) de la semaine 52 à la semaine 104</p> <p>Variation à la semaine 104 des paramètres du métabolisme du glucose (HbA1c, GAJ, lipides sanguins à jeun, critères liés au poids (poids corporel, IMC, tour de taille).</p> <p>Atteinte des objectifs chiffrés d'HbA1c (<7,0% et ≤6,5%), critère composite (HbA1c <7,0% sans prise de poids ni survenue d'hypoglycémie) (oui/non)</p> <p>Les critères « délai jusqu'à l'événement » incluent la durée écoulée avant prise des antidiabétiques supplémentaires pour le <i>Treatment Policy Estimand</i> et la durée écoulée avant prise des médicaments de secours pour le Trial Product Estimand.</p>
Taille de l'échantillon	<p>500 patients devaient être inclus dans chacun des deux bras de traitement (sémaglutide 3 mg, 7 mg ou 14 mg et sitagliptine 100 mg) pour assurer 90% de pouvoir statistique aux analyses.</p> <p>Les effets thérapeutiques du traitement utilisés dans le calcul de la taille de l'échantillon ont été diminués de 75% pour les 15% de la population de patients susceptibles d'interrompre prématurément le traitement à l'étude ou d'avoir recours à un traitement de secours et pour les 15% de patients susceptibles d'être sans données.</p>
Méthode de randomisation	Les patients étaient randomisés grâce au système IWRS selon un schéma 1 :1 .
Méthode d'analyse des résultats	<p>Full Analysis Set (FAS) : comprend tous les patients randomisés. Le FAS a été utilisé dans l'évaluation des critères d'efficacité.</p> <p>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 sécurité.</p> <p>Des périodes « dans l'étude », « sous traitement » et « sous traitement sans médicament de secours » ont été définies.</p> <p>L'évaluation des critères de jugement d'efficacité selon le <i>Treatment Policy Estimand</i> était basée sur les données de la période « dans l'étude » ; et sur la période « sous traitement, sans médicament de secours » pour le Trial Product Estimand.</p> <p>Aucune hypothèse n'a été définie pour l'analyse statistique des données de la population Maintien. Il s'agissait d'une analyse descriptive des résultats.</p> <p>Comme pour la phase principale de l'étude PIONEER 7, la stratégie de tests statistiques pour Switch reposait sur la séquence suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La supériorité du sémaglutide oral en dose flexible par rapport à la sitagliptine 100 mg en termes de réduction de l'HbA1c devait être confirmée avant de tester la supériorité en termes de réduction du poids corporel <p>Figure : Stratégie du test statistique</p>



Analyses de sensibilité :

3 analyses de sensibilité ont été menées sur le critère primaire : 2 selon le modèle *Pattern Mixture Model*, utilisé uniquement en *Treatment Policy Estimand*, et une analyse des points de basculement en *Treatment Policy Estimand* et *Trial product estimand*.