



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

2 décembre 2009

**ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés**

**B/30 (CIP : 397 358-8)**

**B/90 (CIP : 575 956-3)**

**Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB**

saxagliptine

Liste I

Code ATC : A10BH03

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 1<sup>er</sup> octobre 2009

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale (B/30) et Collectivités (B/30 et B/90)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

saxagliptine

## 1.2. Indications

« ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée
- en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée. »

## 1.3. Posologie

« La dose recommandée d'ONGLYZA est de 5 mg une fois par jour en association avec la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide hypoglycémiant.

L'efficacité et la tolérance de la saxagliptine en trithérapie orale en association avec la metformine et une thiazolidinedione ou en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été établies.

### Populations particulières

#### Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. L'expérience des essais cliniques avec ONGLYZA chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation d'ONGLYZA n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement. L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population.

#### Population pédiatrique

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, ONGLYZA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

#### Mode d'administration

ONGLYZA peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. »

#### 1.4. Principales mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)<sup>1</sup>

##### « Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études précliniques de toxicologie. Bien qu'une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées liées au diabète.

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable d'ONGLYZA. Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

##### Insuffisance cardiaque

L'expérience chez les patients de classe I-II selon la classification NYHA (New York Heart Association) est limitée, et il n'y a pas d'expérience dans les études cliniques avec la saxagliptine chez les patients de classe III-IV NYHA. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

A :	Voies digestives et métabolisme
A10 :	Médicaments du diabète
A10B :	Antidiabétiques, hors insuline
A10BH :	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
A10BH03 :	saxagliptine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- les spécialités **JANUVIA 100 mg** et **XELEVIA 100 mg** (en co-marketing de Januvia), comprimés (sitagliptine), indiquées « chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*indication déjà évaluée, cf avis du 6 juin 2007 pour JANUVIA, du 19 décembre 2007 pour XELEVIA*)
- en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. (*indication déjà évaluée, cf avis du 24 juin 2009*)
- en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*indication déjà évaluée, cf avis du 24 juin 2009*)

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (thiazolidinedione) est appropriée, XELEVIA est indiqué en association à cet agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ». (*indication déjà évaluée, cf avis du 6 juin 2007 pour JANUVIA, du 19 décembre 2007 pour XELEVIA*)

- la spécialité **GALVUS 50 mg**, comprimés (vildagliptine), indiquée « dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie orale, en association avec :

<sup>1</sup> Les mises en garde et précautions d'emploi liées à l'utilisation de la vildagliptine (GALVUS) notamment en cas :  
- d'insuffisance hépatique ne sont pas retrouvées dans le RCP de la sitagliptine (JANUVIA) et de la saxagliptine (ONGLYZA)  
- d'insuffisance cardiaque ne sont pas retrouvées dans le RCP de la sitagliptine (JANUVIA).

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. »

*(indication déjà évaluée, cf avis de la Commission du 10 décembre 2008)*

Note: les indications de JANUVIA et XELEVIA ne sont pas totalement superposables à celles de GALVUS et d'ONGLYZA qui ne sont pas indiqués en trithérapie orale.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Médicaments antidiabétiques oraux pouvant être ajoutés à la metformine, à un sulfamide ou à une glitazone dans le cadre d'une bithérapie antidiabétique indiqués :

- chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :
  - Sulfamides hypoglycémiants
  - Glitazones
  - Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
  - Glinide
  - Analogues du GLP-1 par voie injectable, exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA, demande d'inscription en cours d'évaluation)
  
- chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de sulfamides en monothérapie et chez qui la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :
  - Glitazones
  - Inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
  - Analogues du GLP-1 par voie injectable, exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA, en cours d'évaluation)
  
- chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de glitazone en monothérapie : sans objet

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé à l'appui de sa demande quatre études cliniques :

- **trois études évaluant l'efficacité de la saxagliptine versus placebo,**
  - **étude CV181014**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule
  - **étude CV181040**, réalisée en association à un sulfamide hypoglycémiant, le glibenclamide (DAONIL) chez des patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide seul
  - **étude CV181013**, réalisée en association à une glitazone (pioglitazone ou rosiglitazone) chez des patients insuffisamment contrôlés par une glitazone seule.
- **une étude évaluant l'efficacité de la saxagliptine versus la sitagliptine,**
  - **étude CV181056**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine.

#### 3.1. Résultats d'efficacité

##### 3.1.1. Etudes versus placebo : CV181014, CV181040, CV181013

###### Méthodologie et objectif :

Ces trois études comparatives, randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine en association à la metformine ou au glibenclamide ou à une glitazone par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ) par une monothérapie par metformine, glibenclamide ou glitazone.

Note : trois posologies de la saxagliptine ont été évaluées au cours de ces études de phase III : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg/jour. La posologie de 5 mg de saxagliptine a permis d'obtenir un meilleur contrôle glycémique que la posologie à 2,5 mg et la dose de 10 mg n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire. Ainsi, l'AMM recommande une posologie de 5 mg/j. Seuls les résultats observés avec ce dosage seront présentés. Une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre pour l'évaluation des critères de jugement et éviter une surestimation de l'effet observé.

Ces études ont fait l'objet d'une phase d'extension<sup>2</sup> en double aveugle pour une durée totale de suivi soit de 3,5 ans dans l'étude en association à la metformine et de 1,5 ans dans les études en association à un sulfamide ou une glitazone.

Les résultats d'une analyse intermédiaire prévue par le protocole sont disponibles à 102 semaines (soit environ 2 ans) pour l'étude en association à la metformine, à 50 semaines (soit environ 1 an) pour les études en association à un sulfamide ou une glitazone.

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 18 ans, avec un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$  ( $\leq 10,5\%$  dans l'étude CV181013), sans signes d'insuffisance rénale<sup>3</sup>, d'antécédents cardiaques récents<sup>4</sup> ou d'insuffisance hépatique<sup>5</sup> et traités en monothérapie par metformine (à la posologie de 1 500 à 2 500 mg/j) depuis au moins 8 semaines, ou par glibenclamide à la posologie de 7,5 mg/j depuis au moins 8 semaines, ou par glitazone (pioglitazone à la posologie de 30 ou 45 mg/j ou rosiglitazone à la posologie de 4 ou 8 mg/j) depuis au moins 12 semaines.

<sup>2</sup> Les patients ayant poursuivi la phase d'extension sont ceux ayant complété les 24 semaines de traitement avec ou sans traitement de secours

<sup>3</sup> créatininémie > 1,5 mg/dL (132  $\mu\text{mol/L}$ ) pour les hommes, > 2 mg/dL pour les femmes ou > 1,4mg/dL dans l'étude CV181014

<sup>4</sup> Infarctus du myocarde, angioplastie ou pontage, pathologie valvulaire, angor instable, AIT ou AVC dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe III ou IV) ou fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40\%$

<sup>5</sup> Pathologie hépatique telle que cirrhose ou hépatite chronique évolutive, anomalies biologiques significatives : ALAT, ASAT > 2 LSN, bilirubine totale > 2mg/dl.

#### Schéma d'administration :

- dans l'étude CV181014, en association à metformine, 370 patients ont été randomisés pour recevoir soit saxagliptine à 5 mg/j + metformine de 1 500 à 2 500 mg/j (n=191), soit un placebo + metformine de 1 500 à 2 500 mg/j (n=179).
- dans l'étude CV181040, en association au glibenclamide, 520 patients ont été randomisés pour recevoir soit saxagliptine à 5 mg/j + glibenclamide à 7,5 mg/j (n=253), soit un placebo + glibenclamide à 10mg/j jusqu'à 15 mg/j au maximum<sup>6</sup> (n=267).
- dans l'étude CV181013, en association à une glitazone, 370 patients ont été randomisés pour recevoir soit saxagliptine à 5 mg/j + pioglitazone de 30 ou 45 mg/j ou rosiglitazone de 4 ou 8 mg/j (n=186), soit un placebo + pioglitazone ou rosiglitazone (n=184).

Les posologies des antidiabétiques utilisés en association à la saxagliptine sont en conformité avec les posologies recommandées par leur RCP.

Critère principal d'efficacité : variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Ce critère a fait l'objet d'une analyse exploratoire prévue au protocole dans des sous-groupes de patients en fonction de l'âge, de l'IMC, de l'HbA1c initiale et de la durée du diabète. Les résultats de cette analyse ne seront pas décrits.

#### Principaux critères secondaires :

- variation moyenne de la glycémie à jeun à 24 semaines de traitement ;
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7% à 24 semaines de traitement<sup>7</sup>.

#### Autres critères d'efficacité :

- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6,5% à 24 semaines de traitement.

Ce critère a fait l'objet d'analyses *post hoc* dans des sous-groupes de patients (en fonction de l'âge et de la durée du diabète). Le niveau méthodologique de ces analyses ne permet pas de tirer de conclusion. Les résultats de ces analyses ne seront pas décrits.

---

<sup>6</sup> 92% des patients étaient traités par 15 mg de glibenclamide (dose maximale recommandée par le RCP) dans le groupe placebo.

<sup>7</sup> Le choix du critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7% » est discutable car il correspond à l'objectif thérapeutique au stade de la trithérapie or la spécialité ONGLYZA n'est indiquée qu'en bithérapie orale.

**Résultats :**

Les résultats présentés dans les tableaux 1,2 et 3 sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

**Tableau 1 – Etude CV181014 : en association à la metformine**

	metformine associée à	
	saxagliptine 5 mg/j	placebo
<b>Nombre de patients randomisés N</b>	191	179
<b>Age moyen (ans) (ET)</b>	54,7 (9,6)	54,8 (10,2)
< 65 ans (% de patients)	83,2	85,5
≥ 65 ans (% de patients)	16,8	14,5
≥ 75 ans (% de patients)	1,0	1,7
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyen (ET)</b>	31,2 (4,7)	31,6 (4,8)
<30 (% de patients)	44,0	42,5
≥30 (% de patients)	56,0	57,5
<b>Durée moyenne du diabète (années) (ET)</b>	6,4 (4,7)	6,7 (5,6)
≥ 5 ans (% de patients)	53,9	50,3
≥ 10ans (% de patients)	18,8	26,3
<b>Posologie moyenne de metformine antérieure (mg/j)</b>	1840,3 (379,6)	1820,2 (381,4)
≥1500 et < 2000 (% de patients)	49,7	53,1
≥ 2000 et < 2500 (% de patients)	32,5	29,1
≥2500 (% de patients)	17,8	17,3
<b>Variation de l'HbA1c (en %) n/N</b>	186/191	175/179
HbA1c moyenne à l'inclusion (%)	8,07 (0,06)	8,06 (0,07)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,69 (0,07)	+0,13 (0,07)
<b>Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%, p</b>	<b>-0,83 (0,10) [-1,02 ; -0,63 p&lt;0,0001]</b>	
Variation de la glycémie à jeun (g/l) n/N	187/191	176/179
Glycémie à jeun moyenne (g/L) à l'inclusion	1,79 (0,03)	1,75 (0,03)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,22 (0,002)	0,01 (0,03)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%, p	-0,23 (0,04) [-0,30 ; -0,16], p<0,0001	
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6,5% n/N (%) Différence entre les traitements (%de patients) IC95%, p	41/186 (22,0) 14,0 [5,2; 23,6] p<0,0003	14/175 (8,0)
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 7% n/N (%) différence entre les traitements (% de patients) IC95%, p	81/186 (43,5) 27 [17,0 ; 36,7] p<0,0001	29/175 (16,6)

Tableau 2 - Etude 181040 : en association au glibenclamide

	<b>glibenclamide 7,5 mg + saxagliptine 5 mg/j</b>	<b>glibenclamide 10 à 15 mg + placebo</b>
<b>Nombre de patients randomisés N</b>	253	267
<b>Age moyen (ans) (ET)</b>	54,9 (10)	55,1 (10,7)
< 65 ans (% de patients)	83,4	80,5
≥ 65 ans (% de patients)	16,6	19,5
≥ 75 ans (% de patients)	1,2	1,9
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyen (ET)</b>	29,2 (4,6)	28,8 (4,7)
<30 (% de patients)	60,5	61,8
≥30 (% de patients)	39,5	38,2
<b>Durée moyenne du diabète (années) (ET)</b>	6,8 (5,8)	6,8 (5,7)
≥ 5 ans (% de patients)	55,3	53,6
≥ 10ans (% de patients)	24,1	22,8
<b>Variation de l'HbA1c (en %) n/N</b>	250/253	264/267
HbA1c moyenne à l'inclusion (%)	8,48 (0,06)	8,44 (0,06)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,64 (0,06)	+0,08 (0,06)
<b>Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%, p</b>	<b>-0,72 (0,08) [-0,88 ; -0,56] p&lt;0,0001</b>	
Variation de la glycémie à jeun (g/l) n/N	252/253	265/267
Glycémie à jeun moyenne (g/L) à l'inclusion	1,75 (0,03)	1,74 (0,03)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,10 (0,02)	0,07 (0,02)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%, p	-0,10 (0,03) [-0,17 ; -0,04], p=0,002	
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6,5% n/N (%) Différence entre les traitements (%de patients) IC95%, p	26/250 (10,4) 5,9 [1,2; 10,8] p=0,0117	12/264 (4,5)
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 7% n/N (%) différence entre les traitements (% de patients) IC95%, p	57/250 (22,8) 13,7 [7,5 ; 20,1] p<0,0001	24/264 (9,1)

Tableau 3 – Etude CV181013 : en association à une glitazone

	glitazone associée à	
	saxagliptine 5 mg/j	placebo
<b>Nombre de patients randomisés N</b>	186	184
<b>Age moyen (ans) (ET)</b>	53,2 (10,6)	54,0 (10,1)
< 65 ans (% de patients)	86,6	84,8
≥ 65 ans (% de patients)	13,4	15,2
≥ 75 ans (% de patients)	0,5	1,1
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyen (ET)</b>	29,8 (5,3)	30,3 (5,8)
<30 (% de patients)	59,1	51,1
≥30 (% de patients)	40,9	48,9
<b>Durée moyenne du diabète (années) (ET)</b>	5,2 (5,6)	5,1 (5,4)
≥ 5 ans (% de patients)	40,3	42,9
≥ 10ans (% de patients)	14,0	12,0
<b>Traitement par glitazone</b>		
Rosiglitazone (n)	78	76
Pioglitazone (n)	108	108
Dose forte (% de patients)	39,2	36,4
Dose faible (% de patients)	60,8	63,6
<b>Variation de l'HbA1c (en %) n/N</b>	183/186	180/184
HbA1c moyenne à l'inclusion (%)	8,35 (0,08)	8,19 (0,08)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,94 (0,07)	-0,30 (0,08)
<b>Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%, p</b>	<b>-0,63 (0,11) [-0,84 ; -0,42 p&lt;0,0001]</b>	
Variation de la glycémie à jeun (g/l) n/N	185/186	181/184
Glycémie à jeun moyenne (g/L) à l'inclusion	1,60 (0,03)	1,62 (0,03)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0,173 (0,029)	-0,028 (0,030)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%, p	-0,145 (0,04) [-0,23 ; -0,06], p=0,0005	
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6,5% n/N (%) Différence entre les traitements (%de patients) IC95%, p	38/184 (20,7) 11,2 [3,8 ; 18,7] p=0,0033	17/180 (9,4)
patients avec un taux d'HbA1c ≤ 7% n/N (%) différence entre les traitements (% de patients) IC95%, p	77/184 (41,8) 16,3 [6,5 ; 25,7] p=0,0013	46/180 (25,6)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes, dans chacune des études. Globalement, les patients étaient âgés en moyenne de 54 ans et en majorité obèses dans l'étude en association à la metformine. L'ancienneté du diabète était en moyenne supérieure à 5 ans. La majorité des patients était traitée par des doses faibles de metformine, glibenclamide et glitazone.

A noter que les taux d'HbA1c étaient élevés (>8% dans chacun des groupes).

Près de 40% des patients dans chaque groupe de traitement avait un taux d'HbA1c compris entre 8 et 9% dans l'étude en association à la metformine et au glimépiride.

Sur le critère de jugement principal :

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante :

- chez les patients sous metformine + saxagliptine que chez ceux sous metformine seule (différence entre saxagliptine 5 mg/j et placebo : -0,83%, IC95% [-1,02 ; -0,63] ; p<0,0001)
- chez les patients sous glibenclamide + saxagliptine que chez ceux sous glibenclamide

seul (différence entre saxagliptine 5 mg/j et placebo : -0,72%, IC95% [-0,88 ; -0,56] ; p<0,0001)

- chez les patients sous glitazone + saxagliptine que chez ceux sous glitazone seule (différence entre saxagliptine 5 mg/j et placebo : -0,63%, IC95% [-0,84 ; -0,42] ; p<0,0001).

#### Sur les autres critères d'efficacité :

Après 24 semaines de traitement, la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante chez les patients du groupe saxagliptine associée à la metformine, ou au glibenclamide ou une glitazone que chez ceux du groupe placebo. Les différences observées par rapport au placebo ont été statistiquement significatives.

Le pourcentage de patients ayant atteint une HbA1c  $\leq$  6,5% a été plus important dans le groupe traité par metformine + saxagliptine que dans le groupe metformine seule (22% versus 8% ; p<0,0003), dans le groupe glibenclamide + saxagliptine que dans le groupe glibenclamide seul (10,4% versus 4,5% ; p=0,0117) et dans le groupe traité par glitazone + saxagliptine que dans le groupe glitazone seule (20,7% versus 9,4% ; p=0,0033).

#### Résultats intermédiaires des phases d'extension

##### Sur le critère de jugement principal :

La différence entre les 2 groupes de traitement en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de :

- -0,72 [-0,94 ; -0,50] dans l'étude en association à la metformine (résultats à 2 ans)<sup>8</sup>
- -0,63 [-0,79 ; -0,46] en association au glibenclamide à 50 semaines de traitement<sup>9</sup>
- -0,65 [-0,90 ; -0,41] en association à une glitazone, à 50 semaines de traitement<sup>10</sup>.

##### Sur les principaux autres critères d'efficacité :

La glycémie à jeun a diminué de -0,11 (0,03) dans le groupe metformine + saxagliptine et a augmenté de 0,07 (0,03) dans le groupe metformine + placebo à 2 ans, soit une différence de -0,18 [-0,26 ; -0,10].

Elle n'a pas diminué dans le groupe saxagliptine, elle a augmenté de 0,10 (0,03) dans le groupe placebo à 50 semaines dans l'étude en association au glibenclamide.

En association à une glitazone, à 50 semaines, La glycémie à jeun a diminué de -0,14 (0,03) dans le groupe saxagliptine et a augmenté de 0,02 (0,04) dans le groupe placebo, soit une différence de -0,16 [-0,25 ; -0,06].

Le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c  $\leq$ 6,5% a été :

- de 18,5% (34/184) dans le groupe saxagliptine et de 8,1% (14/172) dans le groupe placebo, à 2 ans, dans l'étude en association à la metformine
- de 7,4% (18/243) dans le groupe saxagliptine et de 2,4% (6/253) dans le groupe placebo à 50 semaines, en association au glibenclamide
- en association à une glitazone, à 50 semaines, de 22,1% (30/136) dans le groupe saxagliptine et de 11,5% (15/130) dans le groupe placebo.

<sup>8</sup> Résultats disponibles pour n=184 dans le groupe saxagliptine, n=172 dans le groupe placebo (remplacement des données manquantes par la méthode LOCF)

<sup>9</sup> Résultats disponibles pour n=243 dans le groupe saxagliptine, n=253 dans le groupe placebo (remplacement des données manquantes par la méthode LOCF)

<sup>10</sup> Résultats disponibles pour n=135 dans le groupe saxagliptine, n=130 dans le groupe placebo (remplacement des données manquantes par la méthode LOCF)

### 3.1.2 Etude versus comparateur actif : association metformine + sitagliptine (CV181056)

#### Objectif et méthodologie :

Cette étude randomisée en double aveugle avait pour objectif principal d'établir, après 18 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine sur la baisse de l'HbA1c, chez des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c > 6,5% et ≤ 10%) par une monothérapie par metformine à dose stable ≥ 1500 mg/jour<sup>11</sup>. Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des pathologies cardiaques<sup>12</sup>, une insuffisance rénale<sup>13</sup> ou des troubles hépatiques<sup>14</sup>.

#### Schéma d'administration :

Huit cent un patients ont été randomisés pour recevoir pendant 18 semaines :

- la saxagliptine à 5 mg/j associée à la metformine de 1 500 à 3 000 mg/j (n= 403) ou
- la sitagliptine à 100 mg/j associée à la metformine de 1 500 à 3 000 mg/j (n= 398)

Critère principal de jugement<sup>15</sup> : variation moyenne du taux d'HbA1c à 18 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

L'association metformine + saxagliptine devait être considérée comme non-inférieure à l'association metformine + sitagliptine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements (association metformine/saxagliptine – association metformine/sitagliptine) était inférieure à 0,3%<sup>16</sup>.

Principaux critères secondaires : après 18 semaines de traitement, glycémie à jeun et pourcentage de patients avec HbA1c ≤ 6,5%

#### Résultats :

Tableau 4 : caractéristiques des patients à l'inclusion- Etude CV181056 : metformine / saxagliptine versus metformine/sitagliptine (population ITT)

	metformine associée à	
	saxagliptine 5 mg/j	sitagliptine 100mg/j
<b>Nombre de patients randomisés N</b>	403	398
<b>Age moyen (ans) (ET)</b>	58,6 (10,1)	58,4 (10,3)
< 65 ans (% de patients)	72,5	69,8
≥ 65 ans (% de patients)	27,5	30,2
≥ 75 ans (% de patients)	6,2	4,5
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
<30 (% de patients)	44,9	47,7
≥30 (% de patients)	55,1	52,0
<b>Durée moyenne du diabète (années) (ET)</b>	6,3 (5,0)	6,3 (4,7)
≥ 5 ans (% de patients)	54,6	51,3
≥ 10ans (% de patients)	18,1	21,4
<b>Posologie moyenne de metformine antérieure (mg/j)</b>	1831,5 (463,5)	1826,2 (480,7)
≥1500 et < 2000 (% de patients)	57,8	61,6
≥ 2000 et < 2500 (% de patients)	24,6	19,1

<sup>11</sup> traité par metformine à la dose de 1 500 mg/j ou plus au moins depuis 8 semaines

<sup>12</sup> Infarctus du myocarde, angioplastie ou pontage, pathologie valvulaire, angor instable, AIT ou AVC dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe III ou IV) ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40%

<sup>13</sup> créatininémie > 1,5 mg/dL (132 µmol/L) pour les hommes, > 1,4mg/dL pour les femmes

<sup>14</sup> Pathologie hépatique telle que cirrhose ou hépatite chronique évolutive, anomalies biologiques significatives : ALAT, ASAT > 2 LSN, bilirubine totale > 2mg/dl.

<sup>15</sup> Amendement au protocole : levée de l'aveugle à 24 semaines.

<sup>16</sup> la sitagliptine et la metformine ont été utilisés à la posologie optimale recommandée par leur AMM. Le seuil de non-infériorité choisi, 0,3%, est plus restrictif que celui utilisé habituellement (0,4%).

≥2500 et < 3000 (% de patients)	11,2	11,3
HbA1c moyenne (%)	7,7 (1,0)	7,7 (0,9)
Glycémie à jeun moyenne (g/L)	1,59 (0,04)	1,61 (0,04)

Les caractéristiques des patients étaient comparables.

Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans et en majorité obèses. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 6,3 ans.

A noter que les taux d'HbA1c étaient moins élevés que dans les études versus placebo (taux d'HbA1c moyen de 7,7%).

### Critère principal :

Tableau 5 : évolution du taux d'HbA1c à 18 semaines (population PP) :

Groupe de traitement	n	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (ET)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)	Différence / comparateur moyenne (ET)	IC 95%
saxagliptine + metformine	334	7,68 (0,05)	-0,52 (0,04)	0,09 (0,06)	[-0,01 ; 0,20]
sitagliptine + metformine	343	7,69 (0,05)	-0,62 (0,04)		

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine a été établie.

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

### Critères secondaires :

La glycémie à jeun est passée de 1,59 (0,02) à 1,49 (0,02) g/L dans le groupe metformine + saxagliptine (n=397) et de 1,60 (0,02) à 1,43 (0,02) g/L dans le groupe metformine + sitagliptine (n=392).

Au stade de la bithérapie, l'objectif était de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 6,5%. Cet objectif a été atteint par 26,3% des patients du groupe metformine + saxagliptine (105/399) et 29,1% des patients du groupe metformine + sitagliptine (114/392).

## **3.2. Données de tolérance**

Les données sont issues des études versus placebo d'une durée de 24 semaines et de l'étude versus comparateur actif (association metformine + sitagliptine).

### **3.2.1. Etudes versus placebo**

Des événements indésirables ont été rapportés chez :

- 69,6% (133/191) des patients du groupe metformine + saxagliptine et 64,8% (116/179) des patients du groupe metformine + placebo
- 70,4% (178/253) des patients du groupe glibenclamide + saxagliptine et 74,2% (198/267) des patients du groupe glibenclamide + placebo
- 74,2% (138/186) des patients du groupe glitazone + saxagliptine et 66,3% (122/184) des patients du groupe glitazone + placebo.

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- des infections (34% des patients du groupe metformine + saxagliptine versus 35,8% des patients du groupe metformine + placebo), des troubles gastro-intestinaux (principalement dyspepsies et douleurs abdominales, 20,9% des patients versus 24%) dans l'étude en association à la metformine

- des infections (41,1% des patients du groupe glibenclamide + saxagliptine versus 39% des patients du groupe glibenclamide + placebo), des troubles gastro-intestinaux (16,6% versus 17,2%) dans l'étude en association au glibenclamide
- des infections principalement des voies respiratoire supérieures (33,9% des patients du groupe glitazone + saxagliptine versus 30,4% des patients du groupe glitazone + placebo), des œdèmes périphériques (15/186 patients du groupe glitazone + saxagliptine, 8/184 dans l'autre groupe) dans l'étude en association à une glitazone.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 25 patients traités par saxagliptine toutes études confondues (6 dans l'étude en association à la metformine, 8 dans l'étude en association au glibenclamide, 11 dans l'étude en association à une glitazone) et 12 patients des groupes placebos (2 dans l'étude en association à la metformine, 4 dans l'étude en association au glibenclamide, 6 dans l'étude en association à une glitazone).

### **3.2.2. Etude CV181056 : saxagliptine/metformine versus sitagliptine/metformine**

Des événements indésirables ont été observés chez environ 47% des patients dans chaque groupe (190/403 dans le groupe saxagliptine, 188/398 dans le groupe sitagliptine).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des infections (grippe, infections des voies urinaires, rhino-pharyngites). Ils ont concerné au total environ 25% des patients dans chaque groupe.

Les affections gastro-intestinales ont concerné 42 patients sous sitagliptine, 37 sous saxagliptine, les affections respiratoires 9 patients du groupe sitagliptine et 16 du groupe saxagliptine.

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 9 patients dans chaque groupe.

### **3.2.3. Autres données de tolérance**

Le poids a diminué dans l'étude en association à la metformine après 24 semaines de traitement, (-0,87 kg dans le groupe saxagliptine versus -0,92 kg dans le groupe placebo) et dans l'étude versus comparateur actif (-0,41 kg dans le groupe saxagliptine + metformine versus -0,44 kg dans le groupe sitagliptine + metformine) après 18 semaines de traitement.

Après 24 semaines de traitement, une augmentation du poids a été observée dans l'étude en association au glibenclamide (+0,8 kg dans le groupe saxagliptine versus +0,3 kg dans le groupe placebo) et dans l'étude en association à une glitazone (+1,4 kg pour le groupe saxagliptine, +0,9 kg dans le groupe placebo).

Dans les études versus placebo, les hypoglycémies ont concerné dans l'étude versus glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant) 37/191 patients (14,6%) des patients du groupe saxagliptine et 27/179 (10,1%) des patients du groupe placebo. Les hypoglycémies confirmées (définies par une symptomatologie évocatrice et une glycémie  $\leq 0,5$  g/l sur bandelette urinaire) ont été notées chez 2 patients dans chaque groupe de traitement.

Dans les études versus placebo, les réactions d'hypersensibilité ont concerné au total 9 patients traités par saxagliptine, 1 patient des groupes placebos.

La fréquence des rashes cutanés a été comparable dans chaque groupe et a concerné un faible nombre de patients (7 patients au total dans le groupe saxagliptine, 4 dans les groupes placebos).

Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés ont été rapportées chez 8 patients sous saxagliptine et 20 patients sous sitagliptine.

### **3.3. Conclusion**

La firme a fourni à l'appui de sa demande quatre études cliniques : trois études évaluant l'efficacité de la saxagliptine versus placebo et une étude versus comparateur actif, la sitagliptine.

Les trois études comparatives, randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine en association à la metformine ou au glibenclamide ou à une glitazone par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement, chez 1 260 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine, glibenclamide ou glitazone.

Ces études ont fait l'objet d'une phase d'extension pour laquelle nous disposons de résultats intermédiaires.

En termes d'efficacité, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de :

- -0,83% (IC95% [-1,02 ; -0,63] ;  $p < 0,0001$ ) chez les patients sous metformine + saxagliptine comparé aux patients sous metformine + placebo
- -0,72% (IC95% [-0,88 ; -0,56] ;  $p < 0,0001$ ) chez les patients sous glibenclamide + saxagliptine comparé à ceux sous glibenclamide + placebo
- -0,63% (IC95% [-0,84 ; -0,42] ;  $p < 0,0001$ ) chez les patients sous glitazone + saxagliptine comparé à ceux sous glitazone + placebo.

Dans les trois études versus placebo, un début d'échappement thérapeutique à partir de la 24<sup>ème</sup> ou de la 30<sup>ème</sup> semaine a été observé.

Globalement, l'effet de la saxagliptine est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes<sup>17</sup> mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines<sup>18</sup>. Les auteurs d'une méta-analyse ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques ont conclu à une efficacité modeste de ces molécules (diminution du taux d'HbA1c par rapport au placebo de -0,74% IC 95% [-0,85 ; -0,62] pour les inhibiteurs de la DPP-4, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs).

Les différences observées par rapport au placebo sur les critères secondaires (notamment variation moyenne de la glycémie à jeun) ont été statistiquement significatives.

Au stade de la bithérapie, l'objectif thérapeutique est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 6,5%. Il est regrettable que le critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c < 6,5% », cliniquement pertinent car correspondant aux objectifs thérapeutiques, n'ait pas fait l'objet d'une analyse plus robuste dans ces études.

Dans l'étude versus comparateur actif, l'objectif principal était d'établir, après 18 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine en termes de réduction d'HbA1c, chez 801 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine à dose stable  $\geq 1500$  mg/jour.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine a été établie.

Il est regrettable que cette étude n'ait pas été poursuivie au-delà de 18 semaines et qu'elle n'ait pas comparé la sitagliptine à la saxagliptine selon une hypothèse de supériorité.

---

<sup>17</sup> Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- -1 à -1,5% avec la metformine
- -1 à -1,5% avec les sulfamides
- -1% avec les glitazones
- -0,8% avec les glinides
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases.

<sup>18</sup> Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

En termes de tolérance, les événements indésirables plus fréquemment observés dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo ont été des infections et des troubles gastro-intestinaux.

Les arrêts de traitements pour événements indésirables ont concerné 25 patients traités par saxagliptine dans l'ensemble des études versus placebo, 12 patients des groupes placebo et 9 patients de chaque groupe dans l'étude versus sitagliptine.

Une augmentation du poids a été observée dans l'étude en association au glimépiride et en association à une glitazone.

Les hypoglycémies ont concerné dans l'étude versus glibenclamide 37/191 patients (14,6%) des patients du groupe saxagliptine et 27/179 (10,1%) des patients du groupe placebo

Dans les études versus placebo, les réactions d'hypersensibilité ont concerné au total 9 patients traités par saxagliptine, 1 patient des groupes placebos.

Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés ont été rapportées chez 8 patients sous saxagliptine et 20 patients sous sitagliptine.

Les profils de tolérance ne semblent pas différents entre la sitagliptine et la saxagliptine.

Le plan de gestion de risque européen intègre notamment par la mise en place de 6 études pharmaco-épidémiologiques le suivi plus particulier des troubles cutanés, des troubles hépatiques, des infections et des patients insuffisants rénaux ou ayant une altération de la fonction cardiaque.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

ONGLYZA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Au vu des données disponibles et des résultats observés avec les deux autres gliptines, le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGLYZA en bithérapie orale est important.

ONGLYZA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication d'ONGLYZA est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats de l'étude de non-infériorité, sur 18 semaines seulement, versus comparateur actif (sitagliptine), et au vu de l'impact modéré sur l'HbA1c dans les essais versus placebo, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la part de la saxagliptine (ONGLYZA) en association à la metformine.

De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact d'ONGLYZA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux bithérapies actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ONGLYZA.

Le service médical rendu par ONGLYZA dans ses indications en bithérapie orale est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiénodietétiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Ces recommandations n'intègrent pas cinq traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : deux analogues du GLP-1 : l'exénatide (AMM novembre 2006) et le liraglutide (AMM juin 2009), trois inhibiteurs de la DPP-4 : la sitagliptine (AMM mars 2007), la vildagliptine (AMM septembre 2007) et la saxagliptine (AMM octobre 2009).

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide)
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

#### Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>19</sup>

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

<sup>19</sup> Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
---------------------------------------	---	-----------------------

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

#### Place de la spécialité ONGLYZA dans la stratégie thérapeutique

La Commission ne dispose pas de comparaison directe versus les bithérapies recommandées. Elle ne peut situer l'apport d'ONGLYZA en association à la metformine, à un sulfamide ou une glitazone par rapport aux bithérapies recommandées. Il existe par ailleurs des alternatives thérapeutiques.

La spécialité ONGLYZA doit être utilisée en association à la metformine lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

En cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, la Commission souligne la place limitée de l'association sulfamide + saxagliptine. En effet, les contre-indications de la metformine sont également des situations où l'utilisation de la saxagliptine n'est pas recommandée (états d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée et sévère). L'association sulfamide + saxagliptine ne concernerait donc que les patients intolérants à la metformine, ce qui en pratique est difficilement évaluable et peu documenté.

Compte tenu de la place limitée des glitazones en monothérapie, la Commission considère que la place de l'association glitazone + saxagliptine est très limitée. De plus, les contre-indications de la metformine et de la saxagliptine étant proches, l'association glitazone + saxagliptine ne concernerait que les patients intolérants à la metformine.

#### **4.4. Population cible**

Selon l'indication de l'AMM, la population cible d'ONGLYZA correspond aux patients diabétiques de type 2 traités :

- par metformine lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (HbA1c >6,5%)
- par un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, (HbA1c >6,5%)
- par une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. (HbA1c >6,5%)

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)<sup>20</sup> indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients<sup>21</sup>.

Parmi ceux-ci, 91% seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités en monothérapie par metformine, 21,6% en monothérapie par

<sup>20</sup> Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

<sup>21</sup> sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008

sulfamide, 1,5% en monothérapie par glitazones.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%.

Le pourcentage de patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine est mal connu. On fait l'hypothèse que 20% des patients pourraient être concernés.

La population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine s'élèverait donc à 307 000 personnes, celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par sulfamide et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication à 55 300 personnes, et celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par glitazones à 19 200 personnes **soit un total de patients correspondant à l'AMM de 381 500 personnes.**

La Commission rappelle qu'il n'est pas recommandé d'utiliser ONGLYZA chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Ces états correspondent à des contre-indications ou des précautions d'emploi de la metformine, des sulfamides et des glitazones mais sont difficilement chiffrables.

En conséquence, la population chiffrée ci-dessus est une estimation maximale de la population correspondant à l'AMM.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux d'ONGLYZA 5 mg (boîtes de 30 comprimés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîte de 30 et 90 comprimés) dans les indications et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par ONGLYZA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie...) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

4.5.2. Taux de remboursement : 65%