



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2012

TRAJENTA 5 mg, comprimés pelliculés
B/30 (CIP : 217 743-5)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

linagliptine
Code ATC : A10BH05 (inhibiteur de la DPP- 4 ou gliptine)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 24 août 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

linagliptine

1.2. Indications thérapeutiques

« TRAJENTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :

En monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.

En association :

- à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

1.3. Posologie

« La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante.

Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique de TRAJENTA n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Cependant, l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la linagliptine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

TRAJENTA 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 dose double le même jour. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

A : Voies digestives et métabolisme
 A10 : Médicaments du diabète
 A10B : Antidiabétiques, hors insuline
 A10BH : Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
 A10BH05 : linagliptine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), gliptines

Le tableau ci-après précise les différentes indications des inhibiteurs de la DPP4 et rappelle les conclusions de la Commission.

Indications AMM	JANUVIA /XELEVIA (sitagliptine)	GALVUS / JALRA (vildagliptine)	ONGLYZA (saxagliptine)
Monothérapie de seconde ligne : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.	x <i>en cours d'évaluation par la Commission</i>	-	-
Bithérapie : association à la metformine et au régime chez le patient insuffisamment contrôlé par metformine seule.	x	x	x
Bithérapie¹ : association à un sulfamide et au régime chez le patient insuffisamment contrôlé par sulfamide seule et chez qui la metformine est inappropriée.	x	x	x
Trithérapie : 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.	x	-	-
Association à l'insuline	x <i>en cours d'évaluation par la Commission</i>	-	-
Conclusions de la CT / date d'avis	SMR important, ASMR IV dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (Avis de la Commission de la transparence CT du 6 juin 2007 pour JANUVIA et du 19 décembre 2007 pour XELEVIA) SMR important, ASMR V dans la prise en charge du diabète de type 2 en trithérapie (Avis CT du 24 juin 2009)	SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (Avis CT du 10 décembre 2008 pour GALVUS, du 7 septembre 2011 pour JALRA).	SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine. (Avis CT du 2 décembre 2009).

¹ Cette indication n'a pas été retenue par les autorités d'enregistrement qui ont estimé que la différence observée à 18 semaines (-0,47% IC95% [-0,7 ; -0,24]) dans l'étude réalisée versus placebo n'était pas cliniquement pertinente.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En monothérapie de seconde ligne chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée :

- Sulfamides hypoglycémiants,
- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale (Acarbose),
- Répaglinide.

- En bithérapie orale en association à la metformine : chez les 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,
- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale : (Acarbose),
- Répaglinide,
- Analogues du GLP-1 par voie injectable : exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA)

- En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale par metformine et sulfamides hypoglycémiants aux doses maximales tolérées :

- Insulines,
- Analogues du GLP-1 par voie injectable : exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de la linagliptine (TRAJENTA) repose sur :

- trois études de phase III, randomisées en double aveugle, versus placebo, réalisées en monothérapie chez le patient insuffisamment contrôlé et chez lequel la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée (étude 1218.50) ; en bithérapie en association à la metformine chez le patient insuffisamment contrôlé par la metformine seule (étude 1218.17) ; en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine (étude 1218.18). La plupart de ces études ont fait l'objet d'un suivi ouvert d'une durée de 78 semaines.

- une étude réalisée en monothérapie dans une population générale de patients diabétiques (étude 1218.16), non décrite car hors indication AMM

- une étude de non infériorité versus comparateur actif, le glimépiride en association à la metformine (étude 1218.20)

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez l'insuffisant rénal sévère (étude 1218.43)

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez le patient âgé de plus de 70 ans (étude 1218.63)

Parmi les essais actuellement en cours, l'étude CAROLINA aura pour objectif de démontrer la tolérance cardio-vasculaire de la linagliptine (comparaison de la linagliptine à un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, en termes de survenue d'événements cardio-vasculaires).

3.1. Données d'efficacité

3.1.1. Résultats des études réalisées dans les indications de l'AMM

Tableau 1 : Résumé de la méthodologie et des études

Etudes		Méthodes				Résultats d'efficacité	Tolérance générale		
	Objectifs : évaluer l'efficacité et la tolérance chez des patients diabétiques de type 2	Méthodologie de l'essai	Durée (semaines)	Caractéristiques des patients inclus (valeurs moyennes)	Schémas d'administration	Critère principal de jugement : variation du taux d'HbA1c (%) Principal critère secondaire : % de patients atteignant un taux d'HbA1c <6,5% ou <7%	Variation de poids	Patients ayant eu des hypoglycémies	Tolérance globale, % de patients avec un événement indésirable
1218.50	Monothérapie en association à un régime chez les patients chez lesquels la metformine n'est pas tolérée ou contre indiquée N=227	Etudes randomisées en double versus placebo	18 +34 semaines de suivi ouvert	56.5 ans IMC=29.46 kg/m2 Taux d'HbA1c = 8.09% 75% patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans	Randomisation 2 :1 Groupe linagliptine 5 mg (n= 151) Groupe placebo (n=76)	Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0,57 ± 0,14% IC 95% [-0,86, -0,29] p<0.0001 à 52 semaines : Delta HbA1c = -0,78% % patients à l'objectif thérapeutique (HbA1c<6,5%) : 6,8% dans le groupe placebo, 9,5% dans le groupe linagliptine	Delta poids (Linagliptine – placebo) = 0.81 ± 0.53 kg IC 95% [-0.25, 1.86] P NS	Groupe linagliptine : 2 patients Groupe placebo : 0 patient	Groupe linagliptine : 40.4%, Groupe placebo : 48.7%
1218.17	Bithérapie Evaluation de la linagliptine en association à la metformine chez le patient insuffisamment contrôlé par metformine seule à une posologie ≥ 1 500 mg/j N=701		24 + 78 semaines de suivi ouvert	56.5 ans IMC = 29.9 kg/m2 Taux d'HbA1c = 8.08% 54.9% patients diagnostiqués depuis plus de 5 ans	Randomisation 3 :1 Groupe linagliptine 5 mg + metformine (n= 523) Groupe placebo + metformine (n=177)	Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0.64 ± 0.07% IC 95% [-0.78, -0.50] p <0.0001 % patients à l'objectif thérapeutique (HbA1c<7%) : 11,4% dans le groupe placebo, 28,3% dans le groupe linagliptine	Delta poids (Linagliptine – placebo) = 0.216 ± 0.349 kg IC 95%[-0.469, 0.901] P NS	Groupe linagliptine : 3 patients Groupe placebo : 5 patients	Groupe linagliptine : 55.4%, Groupe placebo : 52.8%

1

1218.18	Trithérapie Evaluation de la linagliptine en association à une bithérapie metformine + sulfamide chez le patient insuffisamment contrôlé par cette bithérapie N=1 058		24	58.1 ans IMC = 28.3 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8.14% 73.3% patients diagnostiqués depuis plus de 5 ans	Randomisation 3 :1 Groupe linagliptine 5 mg + met+SU (n= 792) Groupe placebo + met+ SU (n=263)	Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0.62 ± 0.06% IC 95% [-0.73, -0.50] p <0.0001 % patients à l'objectif thérapeutique (HbA1c<7%) : 9,2% dans le groupe placebo, 31,2% dans le groupe linagliptine	Delta poids (Linagliptine – placebo) = 0.33 ± 0.19 kg IC 95% [-0.04, 0.69] P NS	Groupe linagliptine : 188 patients (23.7 %) Groupe placebo : 42 patients (16.0 %)	Groupe linagliptine : 66.3%, Groupe placebo : 59.7%
1218.20	Bithérapie Evaluation de la linagliptine en association à la metformine versus la bithérapie metformine + sulfamide chez le patient insuffisamment contrôlé par metformine seule. Total N =1 552	Etude randomisée en double versus traitement actif (metformine + glimépiride) Etude de non infériorité seuil de non infériorité : 0.35% (analyse per protocole)	104 (52+ 52)	59.8 ans IMC = 30.26 kg/m ² Taux d'HbA1c = 7.69% 52.9 % patients diagnostiqués depuis plus de 5 ans	Randomisation 1:1 Groupe linagliptine 5 mg/j + metformine (n= 775) Groupe glimépiride 2.74 mg/j + metformine (n=777)	<u>A 52 semaines</u> Delta HbA1c (linagliptine – glimépiride) = 0.22 ± 0.04% IC 97,5% [0.13, 0.31] <u>A 104 semaines</u> Delta HbA1c (linagliptine – glimépiride) = 0.20 ± 0.05 % IC 97,5% [0.09, 0.299] Bornes supérieures des IC < 0,35 % patients à l'objectif thérapeutique (HbA1c<7%) : 34.8% dans le groupe glimépiride, 30.4% dans le groupe linagliptine	<u>A 52 semaines</u> : Delta poids (Linagliptine – glimépiride = - 2.49 ± 0.18 kg IC 95% [-2.89, - 2.08] p<0.0001 <u>A104 semaines</u> : Delta poids (Linagliptine – glimépiride = - 2.68 ± 0.22kg IC 95% [-3.17, - 2.19] p<0.0001	5 fois plus d'hypoglycémies dans le groupe glimépiride vs linagliptine 52 semaines linagliptine 42 patients (5.4 %) Glimépiride 248 patients (31.8 %) 104 semaines linagliptine 58 patients (7.5 %) Glimépiride 280 patients (36.1 %)	groupe linagliptine : 85.4%, groupe glimépiride : 91.1%

2

✓ Etude en monothérapie

Dans cette étude ; les caractéristiques des patients à l'inclusion, dans chaque groupe de traitement, étaient similaires.

L'âge moyen des patients était d'environ 56 ans et une majorité d'entre eux (79%) avaient moins de 65 ans. L'IMC moyen était de 29.46 kg/m² (à la limite de l'obésité).

75% des patients avaient un diagnostic de diabète de type 2 depuis moins de 5 ans dont 22.7% avec un diagnostic datant de moins d'un an.

Le taux d'HbA1c était de 8.09% dans les 2 groupes de traitement (placebo et linagliptine).

Plus de la moitié des patients (54.1%) étaient naïfs de traitement (depuis au moins 10 semaines au moment de la présélection). Etaient traités par un antidiabétique oral environ 45% des patients (34,5% par un sulfamide², 10,9% par la metformine³).

Les patients avaient majoritairement une intolérance à la metformine (survenue d'événements gastro-intestinaux pour 93% des patients inclus), soit une contre-indication à la metformine pour 7% d'entre eux.

La différence observée versus placebo, -0,57% IC95% [-0,86 ; -0,29] p<0,0001, en termes de variation du taux d'HbA1c a été en faveur de la linagliptine après 18 semaines de traitement.

Cette différence s'est maintenue à 52 semaines, après 34 semaines de suivi ouvert.

9,5% des patients du groupe linagliptine (14/151) et 6,8% des patients du groupe placebo (5/76) ont atteint l'objectif thérapeutique à ce stade de la prise en charge des patients (taux d'HbA1c < 6,5%).

✓ Etudes en bithérapie

Dans l'étude 1218.17, réalisée versus placebo, les patients avaient en moyenne 56,5 ans et étaient en surpoids (IMC moyen de 29.9 ± 4.9 kg/m²). Les taux d'HbA1c étaient similaires dans les 2 groupes de traitement : 8.0% dans le groupe placebo, 8.1% dans le groupe linagliptine. Parmi les patients inclus, 68.6% avaient reçu antérieurement 1 seul antidiabétique (metformine) et 31.4% 2 antidiabétiques (sulfamide + metformine dans la très grande majorité des cas : 26.9% des patients).

La majorité des patients étaient diagnostiqués depuis plus de 5 ans (54.9%). Seuls 11% des patients avaient un diagnostic récent (≤ 1 an). La posologie moyenne de metformine était de 1 875,5 mg dans le groupe metformine + linagliptine, 1 952,7 mg dans le groupe metformine + placebo.

Après 24 semaines de traitement, une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c de 0,64% en faveur de la linagliptine par rapport au placebo a été observée.

L'objectif thérapeutique en bithérapie, taux d'HbA1c <7%, a été atteint par 28.3% des patients inclus dans le groupe linagliptine (145/513), 11.4% des patients du groupe placebo (20/175).

Dans l'étude 1218.20, ayant inclus un total de 1 552 patients insuffisamment contrôlés par metformine seule, les patients avaient en moyenne 59.8 ans, étaient obèses (IMC de 30.26 kg/m², 50.5% des patients inclus avaient un IMC > 30) et étaient en majorité diagnostiqués depuis plus de 5 ans (52.9 % des patients). Seuls 7.1% des patients avaient un diagnostic récent (≤ 1 an).

Le taux d' HbA1c à l'inclusion était de 7,69% dans les 2 groupes de traitement.

70.4% patients inclus dans l'étude avaient reçu antérieurement 1 seul antidiabétique (metformine) et 29.5% recevaient 2 antidiabétiques (chez 26,1% des patients du groupe glimépiride et 25,7% des patients du groupe linagliptine, il s'agissait de l'association metformine + sulfamide).

Après 52 et 104 semaines de traitement, les bornes supérieures des IC 97.5% étant supérieures au seuil de non infériorité prédéfini (0.35%), la non infériorité de l'association metformine + linagliptine par rapport à l'association metformine + sulfamide (glimépiride) a été démontrée.

² Soit 76 patients dont 25 sous placebo et 51 sous linagliptine

³ Soit 24 patients dont 10 sous placebo et 14 sous linagliptine

Cependant, environ 50% des patients inclus n'avaient pas reçu la dose maximale de glimépiride (4 mg/j). Les arrêts de traitements pour manque d'efficacité ont concerné 5,8% des patients du groupe linagliptine + metformine et 1,9% des patients du groupe metformine + sulfamide.

✓ Etude en trithérapie

Cette étude, réalisée versus placebo, a inclus un total de 1 058 patients insuffisamment contrôlés par bithérapie metformine + sulfamide. Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes de traitement.

Les patients avaient en moyenne 58 ans, étaient en surpoids (IMC moyen de 28.3 kg/m²), étaient diagnostiqués depuis plus de 5 ans (73.3 % des patients). Moins de 3 % des patients avaient un diagnostic récent (<1 an).

Le taux d'HbA1c était similaire dans les 2 groupes de traitement ; 8.14% dans le groupe metformine + sulfamide + placebo et 8.15% dans le groupe metformine + sulfamide + linagliptine. La quasi-totalité des patients recevait une bithérapie à l'inclusion (99.8%).

Après 24 semaines de traitement une diminution significative de 0.62% de l'HbA1c a été observée en comparaison avec le placebo (IC95% = [-0.73 ; -0.50%] avec p<0.0001).

L'objectif thérapeutique, taux d'HbA1c < 7%, a été atteint par 31.2% des patients du groupe linagliptine (243/792) et 9.2% des patients du groupe placebo (24/263).

✓ Données de suivi en ouvert de ces 4 études

Ce suivi, d'une durée de 78 semaines, a concerné 2 121 patients⁴.

L'objectif secondaire était le suivi du maintien de l'efficacité.

Après 78 semaines de suivi ouvert, la diminution du taux d'HbA1c était en moyenne de 0.57%⁵.

3.1.2. Résultats des études réalisées dans des populations spécifiques

Tableau 2 : Résumé de la méthodologie et des études

⁴ 1 880 patients sont arrivés au terme des 78 semaines d'observation.

⁵ Chez les patients pré-traités par linagliptine, l'efficacité s'est maintenue (variation moyenne du taux d'HbA1c de -0,1%). Les patients issus des groupes placebo ont eu en moyenne une diminution du taux d'Hba1c de 0.67% par rapport à la valeur de base.

1
2
3

Etudes		Méthodes			Résultats d'efficacité	Tolérance générale		
	Objectifs : évaluer l'efficacité et la tolérance chez des patients diabétiques de type 2	Méthodologie de l'essai	Caractéristiques des patients inclus (valeurs moyennes)	Schémas d'administration	Critère principal de jugement : variation du taux d'HbA1c (%) à 12 semaines Principal critère secondaire : % de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 %	Variation de poids	Patients ayant eu des hypoglycémies	Tolérance globale, % de patients avec un événement indésirable
1218.43	Etude réalisée chez le patient insuffisant rénal sévère (DFG < 30 ml/min) non dialysé N=133	Etude randomisée en double aveugle versus placebo Durée : 12+40 de suivi versus placebo	64.4 ans IMC = 32.02 kg/m2 Taux d'HbA1c inclusion = 8.2% 96.1% patients diagnostiqués depuis plus de 5 ans Environ 80% patients traités par insuline 19 patients IR modérée 114 avec IR sévère	Randomisation 1 :1 Groupe linagliptine 5 mg (n= 68) Groupe placebo (n=65) Pas d'ajustement de doses des traitements associés autorisé avant 12 semaines ; ajustements des ADO ou insuline après 12 semaines	<u>A 12 semaines :</u> Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0.59 ± 0.15 % IC 95% [-0.88, -0.29] p <0.0001 <u>A 52 semaines :</u> (critère secondaire) Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0.72 ± 0.16 % IC 95% [-1.03, -0.41] p <0.0001 % patients à l'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c<7%) : 9.7% des patients du groupe placebo, 18.2% des patients du groupe linagliptine	A 52 semaines : Delta poids (linagliptine – placebo) = -1.53 ± 1.28kg IC 95% [-4.11, 1.04] P NS	Durant les 12 premières semaines, fréquence plus grande des hypoglycémies dans le groupe linagliptine (33 patients, 48,5%) que dans le groupe placebo (17 patients, 26.1%) Entre les semaines 12 et 52 : hypoglycémies observées chez 34 patients sous linagliptine (50%) et 30 patients sous placebo (46%). a) Différence linagliptine/placebo portant surtout sur les hypoglycémies asymptomatiques. b) Différence intergroupe potentiellement attribuable à la possibilité ou non pour l'investigateur d'ajuster le traitement.	groupe linagliptine : 92.3%, groupe placebo : 94.1%

1

1218.63	Etude réalisée chez le patient diabétique âgé (> 70 ans) déjà traités de manière stable par metformine et/ou sulfamide et/ou insuline N=241	Etude randomisée en double aveugle versus placebo Durée : 24 semaines	74.9 ans IMC = 29.67 kg/m ² Taux d'HbA1c = 7,78% 87.4 % patients diagnostiqués depuis plus de 5 ans Majorité des patients sous 2 à 3 antidiabétiques 21% traités par insuline 55.1% traités par sulfamide Environ 85% sous metformine	Randomisation 2 :1 Groupe linagliptine 5 mg (n= 162) Groupe placebo (n=79) Pas d'ajustement de doses des traitements associés autorisé avant 12 semaines	Delta HbA1c (linagliptine – placebo) = -0.64± 0.08% IC 95% [-0.81, -0.48] p <0.0001 % patients à l'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c<7%) : 11,5% des patients du groupe placebo, 41.9% des patients du groupe linagliptine (p<0.0001)	Variation moyenne de – 0.6 kg dans le groupe placebo et de -0.2 kg dans le groupe linagliptine	Fréquence plus grande des hypoglycémies dans le groupe linagliptine (39 patients, 24.1 %) que dans le groupe placebo (13 patients, 16.5 %) La majorité des hypoglycémies sont survenues chez des patients traités par sulfamide et/ou insuline. a) Différence linagliptine/placebo portant surtout sur les hypoglycémies asymptomatiques ou légères. b) Possible biais post randomisation généré par la combinaison de l'absence de possibilité d'ajustement de traitement et à une plus grande proportion d'associations hypoglycémiantes dans le groupe linagliptine à l'initiation de l'étude.	Groupe linagliptine : 75.9%, Groupe placebo : 75.9 %
---------	---	--	---	--	---	--	---	---

2

✓ Etude chez l'insuffisant rénal sévère

Les caractéristiques des patients inclus étaient similaires entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen était de 64.3 ± 10.3 ans et une majorité de patients avait au moins 65 ans (57%). Les patients étaient obèses et la grande majorité était diagnostiquée depuis plus de 5 ans (96.1%). Seuls 3.9% des patients avaient un diagnostic plus récent (entre 1 et 5 ans). N'étaient pas inclus les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC dans les 6 mois précédant l'étude.

Le taux moyen d'HbA1c était de 8.2%.

Les traitements associés étaient :

- **insuline seule** chez 56.1% des patients sous linagliptine (37/66) et 69.4% des patients sous placebo (43/62)
- **antidiabétique oral (ADO) seul** chez 21.1% des patients sous linagliptine (14/66) et 17.7% des patients sous placebo (11/62), en majorité un sulfamide contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère
- **insuline + ADO (sulfamide)** chez 22.7% des patients sous linagliptine (15/66) et 12.9% des patients sous placebo (8/62).

Cinq patients recevaient de la metformine contre indiquée en cas d'insuffisance rénale (2 dans le groupe placebo et 3 dans le groupe linagliptine)⁶.

L'étude devait évaluer la linagliptine chez des patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min). Cependant, au moment de la randomisation, il a été constaté qu'un certain nombre de patients avait une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min) ont été inclus. Au total 92.6% patients du groupe linagliptine avaient une insuffisance rénale sévère contre 78.5 % des patients du groupe placebo.

A 12 semaines de traitement, il a été observé une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c en faveur de la linagliptine comparée au placebo (différence de -0.59 ± 0.15% IC 95% [-0,88, -0.29] p <0.0001).

A 52 semaines, les doses des traitements associés ayant été ajustées, la différence observée (critère secondaire de jugement), ne peut être retenue. L'estimation de la quantité d'effet de la linagliptine est donc difficile. L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c <7%) a été atteint par 18.2% (12/66) des patients du groupe linagliptine, 9.7% des patients du groupe placebo (6/62).

✓ Etude chez le sujet âgé

Dans cette étude, d'une durée de 24 semaines, et ayant inclus 241 patients, l'âge moyen était de 74,9 ans (44.4% des patients ayant plus de 75 ans), le diagnostic de diabète de type 2 était posé depuis plus de 5 ans chez la majorité des patients (87.4%) qui étaient proches de l'obésité. Le taux d'HbA1c était de 7.78%.

Une majorité des patients était traitée par 2 ou 3 antidiabétiques (60.1%), 84.9% des patients étaient traités par metformine, 55.1% par sulfamide et 21% par insuline. Des ajustements de doses de ces traitements étaient autorisés à partir de la 12ème semaine. Très peu de patients ont bénéficié d'un tel ajustement thérapeutique (13.5% des patients du groupe placebo, 5.6% des patients du groupe linagliptine).

Après 24 semaines de traitement, une diminution significative de 0.64% du taux d'HbA1c a été observée en faveur de la linagliptine comparée au placebo (IC95% [-0.81 ; -0.48%], p<0.0001).

L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%) a été atteint par 41,9% des patients sous linagliptine et 11,5% des patients sous placebo.

⁶ Au stade de l'insuffisance rénale sévère, seuls l'insuline et les glinides sont indiqués

3.2. Données de tolérance

3.2.1. Issues des études versus placebo

Dans les 3 études versus placebo (en monothérapie, bithérapie et trithérapie), 58,8% des patients traités par linagliptine (N=1 466) et 56,6% des patients des groupes placebo (N=516) ont eu au moins un événement indésirable.

Les principaux événements indésirables ont été des infections (rhinopharyngite majoritairement) observées chez 20,5% des patients sous linagliptine et 24,6% des patients sous placebo, des troubles métaboliques et de la nutrition (hyperglycémie en monothérapie et bithérapie, hypoglycémie en trithérapie) chez 21% des patients sous linagliptine et 23% des patients sous placebo.

Aucune différence en termes de perte de poids n'a été observée.

En trithérapie, les événements hypoglycémiques ont été plus fréquents dans le groupe linagliptine comme déjà observé avec d'autres agents antidiabétiques en association avec un sulfamide hypoglycémiant (23.7% des patients sous linagliptine, 16% des patients du groupe placebo). La majorité des hypoglycémies a été asymptomatique.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 34 patients traités par linagliptine (dont 23 de l'étude en trithérapie principalement pour cause d'hypoglycémie) et 8 des groupes placebo (dont 5 issus de l'étude en trithérapie).

Les événements indésirables spécifiques aux gliptines (hypersensibilité, événements hépatiques, événements rénaux) ont concerné 13 patients sous linagliptine et 6 patients sous placebo.

Les données à long terme (jusqu'à 102 semaines) n'ont pas révélé de nouveaux signaux d'événements indésirables.

3.2.2. Issues de l'étude versus comparateur actif

Dans l'étude de non infériorité versus glimépiride, 85.4% des patients du groupe linagliptine et 91.1% des patients du groupe glimépiride ont eu au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- infections (48.7% sous linagliptine; 50.7% sous glimépiride),
- affections musculo-squelettiques et systémiques (33.1% dans le groupe linagliptine; 31.5% dans le groupe glimépiride)
- troubles du système nerveux central (19.2% dans le groupe linagliptine; 23.4% dans le groupe glimépiride)
- troubles du métabolisme et de la nutrition (18.6% sous linagliptine; 44.1% sous glimépiride)
- affections de la peau et du tissu sous cutané (15.3% des patients sous linagliptine; 12.3% des patients sous glimépiride).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (principalement hypoglycémies) ont été plus fréquents dans le groupe glimépiride (85 patients, 11.0%) que dans le groupe linagliptine (60 patients, 7.7%).

Les événements indésirables spécifiques aux gliptines (hypersensibilité, événements hépatiques, événements rénaux) ont concerné 16 patients du groupe glimépiride et 14 patients du groupe linagliptine.

Des événements cardiovasculaires prédéfinis (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC et hospitalisation pour angor instable) ont été observés chez 12 patients (1.5%) sous linagliptine et 26 patients (3.4%) sous glimépiride. Le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire a été de 0.46 IC 95% [0.23-0.91], $p=0.0213$. Le risque relatif de survenue d'un AVC non fatal a été 0.27, IC 95% [0.08, 0.97], $p=0.0315$. Il n'y pas eu de différence inter-traitements au niveau des autres événements. Ces données sont à interpréter avec précaution, les données chez les patients à haut risque cardiovasculaire n'étant disponibles, ces patients n'ayant pas été inclus dans les études. Par ailleurs, le nombre d'événements cardiovasculaires observés est faible.

3.2.3. Issues de l'étude chez le patient insuffisant rénal sévère

Un événement indésirable a été observé chez 92.3% des patients du groupe placebo, 94.1% des patients du groupe linagliptine.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : troubles du métabolisme et de la nutrition (70.8% des patients du groupe placebo et 77.9% des patients du groupe linagliptine) dont des hypoglycémies chez 63.2% sous linagliptine et 49,2% sous placebo ; ainsi que des infections (44.6% des patients du groupe placebo et 48.5% des patients du groupe linagliptine).

Pendant la période des 12 premières semaines au cours de laquelle les ajustements de doses n'étaient pas autorisés, des hypoglycémies ont été observées chez 26.1% des patients sous placebo et 48.5% des patients sous linagliptine. Par la suite, quand les ajustements de dose étaient autorisés, les hypoglycémies ont concerné 46% des patients sous placebo, 50% des patients sous linagliptine.

Les événements indésirables spécifiques aux gliptines (hypersensibilité, événements hépatiques, événements rénaux) ont été notés chez 3 patients du groupe placebo et 4 du groupe linagliptine.

Les arrêts de traitement, en majorité pour événements indésirables, ont concerné 17/65 patients (26,2%) du groupe placebo et 19/68 patients du groupe linagliptine (27,9%).

3.2.4. Issues de l'étude chez le patient âgé de plus de 70 ans

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été similaire dans les 2 groupes de traitement : 75.9% dans les 2 groupes (60 patients du groupe placebo et 123 patients du groupe linagliptine).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les suivants :

- hypoglycémies (16.5% dans le groupe placebo, 24,1% dans le groupe linagliptine),
- hyperglycémies (10.1% dans le groupe placebo, 5.6% dans le groupe linagliptine),
- rhinopharyngite (8.9% des patients sous placebo; 10.5% des patients sous linagliptine),
- infections urinaires (6.3% des patients sous placebo, 4.3% des patients sous linagliptine),
- infection des voies aériennes supérieures (6.3% des patients du groupe placebo, 3.7% des patients du groupe linagliptine).

La plupart des événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée. La majorité des hypoglycémies sont survenues chez des patients traités par sulfamide et /ou insuline.

Des événements indésirables sévères ont été observés chez 3 patients du groupe placebo et 9 patients du groupe linagliptine.

Les événements indésirables spécifiques aux gliptines (hypersensibilité, événements hépatiques, événements rénaux) ont concerné 4 patients du groupe linagliptine et aucun dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 1 patient du groupe placebo et 8 patients du groupe linagliptine.

3.2.5. Issues du 1^{er} PSUR (période du 2 mai 2011 au 2 novembre 2011)

L'analyse de ce PSUR a mis en évidence 8 cas de pancréatite et 3 cas d'hypersensibilité. Le RCP doit faire l'objet d'une modification pour y ajouter les événements indésirables suivants : urticaire, angioedèmes, œdèmes périphériques.

3.3. Conclusion

Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c en faveur de la linagliptine par rapport au placebo a été observée :

- en monothérapie, chez 227 patients insuffisamment contrôlés et chez lesquels la metformine était contre-indiquée ou mal tolérée. En effet, après 18 semaines de traitement, la différence entre linagliptine et placebo est de -0,57% IC95% [-0,86 ; -0,29] p<0,0001
- en bithérapie en association à la metformine à posologie non optimale (en moyenne de 1 900 mg/j) chez 701 patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/linagliptine et metformine/placebo est de -0,64% IC95% [-0,78 ; -0,50] p<0,0001,
- en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine chez 1 058 patients. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/sulfamide/linagliptine et metformine/sulfamide/placebo est de -0,62% IC95% = [-0,73 ; -0,50%] p<0,0001.

Après 52 et 104 semaines de traitement, la non infériorité de l'association metformine/linagliptine a été établie par rapport à l'association metformine/sulfamide (glimépiride). Cependant, le niveau de preuve de cette non infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glimépiride utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine/linagliptine que dans le groupe metformine/glimépiride⁷.

En monothérapie, l'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 6,5%) a été atteint par 9,5% des patients du groupe linagliptine (n=151) et 6,8% des patients du groupe placebo (n=76).

En bithérapie, cet objectif (taux d'HbA1c < 7%), a été atteint par 28,3% des patients du groupe linagliptine(n=513) et, 11,4% des patients du groupe placebo (n=175).

En trithérapie, le taux d'HbA1c < 7%, a été atteint par 31,2% des patients du groupe linagliptine (n=792) et 9,2% des patients du groupe placebo(n=263).

Le taux de patients répondeurs est faible.

Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez 133 patients en insuffisance rénale (sévère chez 92,6% patients du groupe linagliptine, 78,5 % des patients du groupe placebo), après 12 semaines de traitement, la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante avec linagliptine qu'avec placebo (différence de -0,59 ± 0,15% IC 95% [-0,88, -0,29] p <0,0001). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c<7%) a été atteint par 18,2% des patients du groupe linagliptine, 9,7% des patients du groupe placebo. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec réserve pour les raisons suivantes :

- la majorité des patients était traitée par de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant alors que la linagliptine n'est pas indiquée en association à ces traitements
- la mesure de l'efficacité a été réalisée à 12 semaines
- l'ajustement des doses de traitements associés était autorisé après 12 semaines de traitement
- le nombre de patients évalués était faible (n=133)
- les arrêts de traitement étaient nombreux (environ 27% dans chaque groupe de traitement)
- Les patients atteints d'insuffisance rénale ont en général des antécédents de pathologie cardiovasculaire, or ce type de patients n'a pas été inclus dans l'étude.

Dans l'étude réalisée chez 241 patients âgés de plus de 70 ans, après 24 semaines de traitement, une diminution significative de 0,64% du taux d'HbA1c a été observée en faveur

⁷ Ces mêmes réserves ont été émises lors de l'évaluation de la sitagliptine (cf avis JANUVIA de la Commission de la transparence du 6 juin 2007).

de la linagliptine comparée au placebo (IC95% [-0,81 ; -0,48%], $p < 0,0001$). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%) a été atteint par 41,9% des patients sous linagliptine et 11,5% des patients sous placebo. Néanmoins, la méthodologie de cette étude soulève quelques réserves (évaluation dans des situations qui ne sont pas celles de l'AMM, courte durée de l'étude, ajustement des doses de traitements associés, faible nombre de patients...).

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables observés ont été des infections et des hypoglycémies.

Les traitements antidiabétiques à utiliser chez les patients dont la fonction rénale est altérée et chez les patients âgés ne doivent pas induire d'hypoglycémie⁸. Or, pendant la période des 12 premières semaines au cours de laquelle les ajustements de doses n'étaient pas autorisés, les hypoglycémies ont été plus fréquentes avec linagliptine qu'avec placebo dans l'étude chez les patients avec insuffisance rénale sévère, population fragile et à risque cardiovasculaire élevé (26.1% des patients sous placebo et 48.5% des patients sous linagliptine ont eu des hypoglycémies). Par la suite, au-delà de la 12^{ème} semaine, quand les ajustements de dose étaient autorisés, les hypoglycémies ont concerné 46% des patients sous placebo, 50% des patients sous linagliptine. Dans l'étude chez les patients âgés de plus de 70 ans, des hypoglycémies ont été observées chez 16.5% des patients sous placebo, 24,1% des patients sous linagliptine, la majorité de ces hypoglycémies étant survenues chez des patients traités par sulfamide et/ou insuline.

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend notamment le suivi des risques suivants : hypoglycémies, pancréatite, lésions cutanées (ulcération, érosion et nécrose cutanée) et réactions d'hypersensibilité sévères, infections opportunistes et dégradation de la fonction rénale.

Globalement, l'effet de la linagliptine est conforme à la quantité d'effet observée au sein de la classe. Cet effet, en bithérapie et trithérapie, est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes⁹ mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines^{10, 11, 12}. 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 gliptines, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs).

Il n'y a pas de comparaison directe entre linagliptine et saxagliptine en bithérapie ou trithérapie alors que les dates de développement l'auraient permis.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la linagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence¹³.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

⁸ B. Detournay et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes & Metabolism*, March 2012, Vol 38, 102-112

⁹ 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
- -0,8% avec les glinides
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucohydrolases.

¹⁰ 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

¹¹ Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2

¹² Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors . Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, Vol 34, Supplement 2, May 2011

¹³ T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

En monothérapie

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

La spécialité TRAJENTA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Dans l'indication en monothérapie, l'efficacité de TRAJENTA versus placebo est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c (-0,57%) au vu de la réduction observée avec des comparateurs comme metformine et sulfamides (de l'ordre de -1 à -1,5%) ayant par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité¹⁴. Par ailleurs, le taux de patients répondeurs (HbA1c < 6,5%) à une monothérapie par TRAJENTA est faible (9,5%).

On ne dispose pas de données versus comparateur actif, notamment les sulfamides.

D'après le libellé d'indication de l'AMM, TRAJENTA serait destiné à des patients intolérants à la metformine ou ayant une contre indication à la metformine en raison d'une insuffisance rénale. Or, dans l'étude réalisée par la firme, le nombre de patients inclus pré-traités par metformine était faible (24/227, soit 10,9% des patients) et la majorité était intolérante à la metformine pour survenue d'événements gastro-intestinaux. En cas de contre indication à la metformine, les données disponibles sont très limitées et ne permettent pas d'apprécier le bénéfice apporté.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de TRAJENTA, en monothérapie, ne peut être qualifié.

Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en monothérapie. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques ayant une contre indication à la metformine, à savoir, principalement les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline en cas d'IR modérée, l'insuline en cas d'IR sévère. En cas d'échec d'une monothérapie correctement menée avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, le passage à une bithérapie peut être envisagé.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de TRAJENTA en monothérapie est aussi considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁵. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats de l'étude clinique réalisée dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité TRAJENTA. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de TRAJENTA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux monothérapies actuellement disponibles.

¹⁴ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998, 352, 854-65

¹⁵ Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

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 l'état actuel des connaissances, la spécialité TRAJENTA n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TRAJENTA dans cette indication.

Ainsi, la Commission de la transparence, considère que le service médical rendu par la spécialité TRAJENTA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.

En bithérapie et trithérapie

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

La spécialité TRAJENTA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité effets/indésirables est important. Cependant, les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiaque, hépatique, pancréatique et cutané sont mal cernés.

TRAJENTA est un traitement à utiliser en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie orale en association à la metformine et un sulfamide.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de TRAJENTA en bi ou tri-thérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁶. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité TRAJENTA. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de TRAJENTA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux bi ou tri-thérapies 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 l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par TRAJENTA au besoin de santé publique identifié.

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

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par la spécialité TRAJENTA est important dans ses indications en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

¹⁶ Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

4.2. Amélioration du service médical rendu

➤ Dans l'indication en monothérapie : sans objet

➤ Dans les indications en bithérapie et trithérapie :

Le niveau de preuve des données chez les patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisamment optimal pour apprécier le bénéfice supplémentaire apporté par TRAJENTA dans ces populations. Il n'y a pas de données de niveau de preuve suffisant versus comparateurs actifs. L'efficacité semble être du même ordre de grandeur que les autres molécules de la classe et le profil de tolérance similaire.

Aussi, la Commission de la transparence considère que TRAJENTA 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 et en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

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.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + inhibiteur des alphaglucohydrolases
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucohydrolases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision par la HAS. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

Les dernières mises à jour des recommandations internationales présentent les orientations découlant des résultats des grands essais (VADT, ACCORD, ADVANCE et résultats du suivi à 10 ans d'UKPDS) et de la mise à disposition des médicaments incrétinomimétiques.

Les recommandations du NICE¹⁷ permettent notamment de positionner les inhibiteurs de la DPP4 existants en bithérapie ou en trithérapie. Elles suggèrent également que les traitements par les nouveaux médicaments ne puissent être continués que si une baisse significative du taux d'HbA1c est atteinte en 6 mois :-0.5% pour les inhibiteurs de la DPP4, -1% pour l'exénatide (analogue du GLP1).

¹⁷ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. <http://www.nice.org.uk/cg87>

Les dernières recommandations de l'ADA/EASD¹⁸ proposent également une adaptation de l'objectif cible d'HbA1c (7% pour réduire le risque microvasculaire). Ces recommandations mises à jour en 2012¹⁹ proposent désormais une approche centrée sur le patient avec individualisation des objectifs glycémiques. Elles établissent un guide décisionnel permettant au praticien d'adapter son traitement à la situation du patient.

Les recommandations du SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)²⁰, précisent une modulation des objectifs en HbA1c en fonction du profil du patient²¹, donnent l'estimation des quantités d'effet des inhibiteurs de la DPP4²² ou gliptines, positionnent les inhibiteurs de la DPP4 en bithérapie comme alternative aux sulfamides chez des patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids peuvent poser problème, reconnaissent en 3^{ème} ligne de traitement le passage d'une bithérapie à une autre bithérapie comme alternative à une escalade directe.

Place de TRAJENTA dans la stratégie thérapeutique

La Commission ne disposant pas de comparaison directe et de bon niveau de preuve versus les bithérapies recommandées, ne peut situer l'apport de l'association metformine + linagliptine. TRAJENTA doit être utilisé principalement en association à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. Il existe par ailleurs des alternatives thérapeutiques.

En l'absence de comparaisons directes avec les trithérapies validées et disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement. TRAJENTA peut être utilisé en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

TRAJENTA est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Il est précisé que son élimination se fait principalement sous forme non métabolisée par la bile et les intestins. Ainsi, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal, quel que soit le stade de sévérité de l'insuffisance rénale.

4.4. Population cible

La population cible de TRAJENTA est représentée par les 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 la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique (HbA1c >7%).

Le taux de prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) à 4,4 % en

¹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

¹⁹ Inzucchi S *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79

²⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

²¹ Une valeur cible de 7.0% pour l'HbA1c est un objectif raisonnable pour réduire le risque microvasculaire et macrovasculaire. Une valeur cible de 6.5% peut être pertinente au moment du diagnostic

²² En comparaison avec le placebo, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine ont respectivement diminué le taux d'HbA1c de 0.7%, 0.6% et 0.6%

2009²³, soit 2,9 millions de personnes. Le taux de croissance annuel est estimé à 4.7% (taux calculé sur les données du seul régime général).

Compte tenu de la prévalence de 2009 et de sa progression, le nombre de patients diabétiques traités en 2010 serait de près de 3.03 millions de personnes.

Les données 2007-2010 de l'étude ENTRED apportent également de nouvelles précisions^{24,25, 26}.

Parmi les patients diabétiques, 91.9% seraient des diabétique de type 2, soit environ 2.79 millions de personnes.

➤ Population de l'indication en bithérapie en association avec la metformine chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule

Le nombre de patients traités par metformine seule peut être estimé à 557 000 sur la base des 83.2 % des patients diabétiques traités par ADO seuls sans insuline dont 24% sont traités par metformine seule.

Le nombre de patients ayant une HbA1c > 6.5% est estimé à 45% selon les dernières données d'ENTRED.

Ainsi les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et par un traitement correctement mené par la metformine représenteraient 250 000 personnes.

➤ Population de l'indication de trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide chez les patients insuffisamment contrôlés par cette bithérapie

Le nombre de patients traités en bithérapie par metformine et sulfamide en bithérapie est estimé à 24.6% des patients traités par ADOs seuls. Ceci conduit à une estimation de 571 000 patients.

Le nombre de patients ayant une HbA1c > 7% est estimé à 50% selon les dernières données d'ENTRED.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à 285 000 personnes.

Au total, la population cible totale de TRAJENTA est estimée au maximum à 535 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

➤ Dans l'indication en monothérapie :

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

➤ Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine et en trithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

²³ Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *BEH 2010 ; 42-43 : 425-31*

²⁴ Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010 Diaporama : Caractéristiques des personnes diabétiques, risque vasculaire, complications et prise en charge médicale (mise à jour le 12 mars 2010).

http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm

²⁵ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, Bourdel- Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwège E, pour le Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *BEH. 2009 ; 42-43 : 450-455*

²⁶ Fagot-Campagna A, Romon I et al (Institut de veille sanitaire) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf

Taux de remboursement : 65%

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 TRAJENTA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, 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 les hypoglycémies et la tolérance au long cours (2 ans).

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

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