

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 8 juin 2016.*

lixisénatide**LYXUMIA 10 µg, solution injectable**

B/1 stylo pré-rempli avec cartouche de 3 ml (CIP : 34 009 268 591 8 3)

LYXUMIA 20 µg, solution injectable

B/1 stylo pré-rempli avec cartouche de 3 ml (CIP : 34 009 268 592 4 4)

B/2 stylos pré-remplis avec cartouche de 3 ml (CIP : 34 009 268 593 0 5)

LYXUMIA 10 µg – LYXUMIA 20 µg, solution injectable, kit d'initiation du traitement

B/2 stylos pré-remplis avec cartouche de 3 ml (CIP : 34 009 268 769 1 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	A10BX10 (antidiabétique, analogue du GLP-1)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« LYXUMIA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. »

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	LYXUMIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (cf paragraphe 09).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date (procédure centralisée) : 1 ^{er} février 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, hors insuline A10BX10 lixisénatide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour un nouvel analogue du GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2.

Dans un avis du 7 mai 2014, la Commission avait attribué un SMR insuffisant à LYXUMIA dans l'indication de son AMM. Le laboratoire avait dans un premier temps, sollicité une audition afin d'exposer ses arguments dans l'objectif d'une modification du SMR. Cette audition avait été programmée à la Commission du 23 juillet 2014. Par courrier reçu le 7 juillet, le laboratoire a sollicité la suspension de l'instruction afin de pouvoir déposer de nouvelles données sur la titration et sur l'efficacité de LYXUMIA en association à l'insuline, permettant de préciser la place et l'efficacité de LYXUMIA dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, particulièrement chez les patients insuffisamment contrôlés par l'insuline basale. Suite à l'examen des données, dans un avis du 7 janvier 2015, la Commission avait estimé que le SMR de LYXUMIA était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de son AMM. Le laboratoire avait retiré sa demande d'inscription.

La présente demande porte uniquement sur l'indication en association à une insuline basale et à un ou plusieurs antidiabétiques oraux, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans les 2 indications : en association avec des antidiabétiques oraux ou en association avec une insuline basale. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le service médical rendu de LYXUMIA dans toutes les indications de son AMM.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« Dose initiale : le traitement est initié à la dose de 10 µg de LYXUMIA, une fois par jour, pendant 14 jours.

Dose d'entretien : une dose d'entretien fixe de 20 µg de LYXUMIA une fois par jour à partir du 15^{ème} jour.

La spécialité LYXUMIA 10 microgrammes solution injectable est disponible pour la dose initiale.

La spécialité LYXUMIA 20 microgrammes solution injectable est disponible pour la dose d'entretien.

LYXUMIA est administré une fois par jour dans l'heure qui précède n'importe quel repas de la journée. Il est préférable que l'injection prandiale de LYXUMIA soit effectuée avant le même repas chaque jour, quand le repas le plus pratique a été choisi. En cas d'oubli de LYXUMIA, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant.

Lorsque LYXUMIA est ajouté à un traitement existant par la metformine, le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose.

Lorsque LYXUMIA est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

L'ajout de LYXUMIA à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie.

L'utilisation de LYXUMIA ne nécessite pas de surveillance glycémique spécifique. Toutefois, lorsque LYXUMIA est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une surveillance ou une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50-80 ml/min).

L'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est limitée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min) et LYXUMIA doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser LYXUMIA chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lixisénatide chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'injection de LYXUMIA se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras. LYXUMIA ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Objectif du traitement dans le DT2 : réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Objectif glycémique : selon les recommandations de la HAS¹, il doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients DT2, une cible d'HbA1c $\leq 7\%$ est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

Cas particuliers : Chez les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, ayant une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif $\leq 6,5\%$ est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

La stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'objectif glycémique non atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :

- si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c : ajout de l'insuline en association à la bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant

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

Au stade de la bithérapie,

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes et si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c ou en cas d'échec de la bithérapie orale, **un analogue du GLP-**

¹ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

1 peut être associé à la metformine si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

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

Au stade de la trithérapie, un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés ($>10\%$), une bithérapie d'emblée ou une insulinothérapie peuvent être proposées en 1^{ère} ligne de traitement. Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Il est alors recommandé d'associer un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline².

En cas, rares, de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, les sulfamides sont proposés. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

Chez les DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification habituelle consiste à agir sur la glycémie post prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide. Cependant, la stratégie d'intensification de l'insulinothérapie avec plusieurs injections d'insuline prandiale d'action rapide n'est pas toujours bien acceptée car elle expose les patients à un risque majoré d'hypoglycémie et à une prise de poids. Aussi la décision d'intensifier le traitement est souvent reportée.

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

En trithérapie en association à l'insuline basale et à la metformine, certains analogues du GLP-1 sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Une titration appropriée de l'insuline basale visant à normaliser la glycémie à jeun doit avoir été préalablement réalisée. Cette utilisation s'inscrit dans le cadre d'un avis spécialisé justifiant l'escalade thérapeutique pour la prise en charge du diabète de type 2.

Le besoin thérapeutique en analogue du GLP-1 est couvert.

² Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *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; 52:17-30.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 En intensification d'une insulinothérapie basale

Chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification recommandée consiste à agir sur la glycémie post-prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide à l'insuline basale.

Tableau 1 : Insulines rapides

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
HUMALOG Insuline Lispro Lilly	Non	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	06/02/2013	Important	-	Oui
APIDRA Insuline glulisine Sanofi-Aventis	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	08/09/2010	Important	-	Oui
NOVORAPID Insuline asparte Novo Nordisk	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2 à 17 ans.	18/07/2013	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Certains analogues du GLP-1, en association à l'insuline basale et à la metformine, sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide (cf tableau 2).

6.1.2 En ajout aux hypoglycémifiants oraux (metformine et/ou sulfamide)

Certains analogues du GLP-1 ont une place dans la stratégie thérapeutique en association à la metformine ou en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémifiant (cf tableau 2).

6.1.3 En association à l'insuline basale

Metformine et génériques.

Sulfamides hypoglycémiants et génériques.

Tableau 2 : Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement du DT2 de l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EPERZAN 30 mg, 50 mg Albiglutide GlaxoSmithKline	Oui	Monothérapie En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	Dossier retiré.	-	-	Non
BYDUREON 2 mg Exénatide AstraZeneca	Oui	En association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiants, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.	22/10/2014	Important : Bithérapie + MET Bithérapie + SU Trithérapie + MET + SU	V dans la prise en charge	Oui
BYETTA 5 µg, 10 µg Exénatide AstraZeneca	Oui	En association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.	28/02/2007	Important	IV dans la prise en charge	Oui
		En association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	05/11/2014	Important : Trithérapie + MET + insuline basale	V dans la prise en charge	Non
VICTOZA 0.6 mg/ml Liraglutide ³ Novo Nordisk	Oui	En association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée.	15/04/2015	Important : Bithérapie + MET Bithérapie + SU Trithérapie + MET + SU	IV dans la prise en charge	Oui
		En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.				
		En association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de	18/03/2015	Important : Trithérapie + MET + insuline basale	V dans la prise en charge	Non

³ Il existe une association fixe Insuline degludec/liraglutide (XULTOPHY 100UI/ml, 3,6 mg) indiquée dans le traitement du DT2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
		l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.				
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg Dulaglutide ⁴ <i>Lilly</i>	Oui	En monothérapie, en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2015	Important : Bithérapie + MET, Trithérapie + MET + insuline Trithérapie + MET + SU Insuffisant : Monothérapie, Bithérapie + insuline	V dans la prise en charge	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- En intensification d'une insuline basale : les insulines d'action rapide ou certains analogues du GLP-1,
- En ajout aux antidiabétiques oraux (metformine ou metformine + sulfamide hypoglycémifiant) : les analogues du GLP-1,
- En ajout à l'insuline basale : metformine ou sulfamides hypoglycémifiants.

⁴ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Espagne	Oui (100%)	Indication AMM Restriction pour les patients avec IMC > 30 kg/m ²
Belgique	Oui (100%)	Après échec (HbA1c > 7,5%) pendant au moins 3 mois de bithérapie par MET+SU ou en ajout d'une insuline basale. Remboursement accordé pour une période de 12 mois. Prolongation du remboursement accordée pour une nouvelle période de 12 mois si traitement efficace (obtention d'un taux d'HbA1c < 7 % ou diminution du taux d'HbA1c d'au moins 1 % par rapport à la situation clinique du patient avant l'initiation du traitement).
Luxembourg, Norvège, Royaume-Uni	Oui (100%)	
Danemark	Taux de remboursement variable selon l'âge du patient.	Patients DT2 en échec d'un traitement par MET+antidiabétique
Italie	Oui (100%)	Patient diabétique avec HbA1c ≥7,5 et ≤ 8,5.
Pays-Bas	Oui (100%)	Après échec de la bithérapie MET+SU IMC>35 kg/m2. Négociation en cours pour l'indication en association avec l'insuline.
Suède	Oui	En association avec l'insuline basale chez les patients en échec ou pour lesquels le traitement par metformine, sulfamides hypoglycémiants ou insuline est inapproprié.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour étayer la demande d'inscription dans l'indication, en association avec l'insuline avec un ou plusieurs ADO, le dossier comporte 2 études réalisées selon le schéma de titration de l'AMM :

- L'étude GET GOAL Duo-2, en ouvert, chez des patients DT2 non contrôlés après au moins 6 mois de traitement par insuline basale seule, en association avec 1 à 3 antidiabétiques oraux (ADO) comparant le lixisénatide à l'insuline glulisine (APIDRA).
- L'étude de morbi-mortalité^{5,6} (ELIXA) avait pour objectif de comparer le lixisénatide à un placebo sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (cf chapitre 8.2.1.2). Cette étude a été menée en conformité aux recommandations de 2008 de la FDA⁷ qui demande aux laboratoires de fournir une étude de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire.

⁵ Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am Heart J 2015;169:631-8.

⁶ Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. Engl. J. Med 2015 ;373:2247-57.

⁷ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude en association à l'insuline basale versus insuline glulisine

Type de l'étude	Etude en ouvert, randomisée, sur 3 groupes parallèles, contrôlée versus un comparateur actif, l'insuline glulisine administrée 1 fois/jour ou 3 fois/jour.
Objectif principal de l'étude	Démontrer chez des DT2 insuffisamment contrôlés par insuline glargine ± metformine, après 26 semaines de traitement : <ul style="list-style-type: none"> Item 1 : non infériorité du lixisénatide 20µg en 1 prise/j versus insuline glulisine 1 fois/jour sur la réduction de l'HbA1c ET <ul style="list-style-type: none"> Item 2a : non infériorité du lixisénatide 20µg en 1 prise/j versus insuline glulisine 3 fois/jour sur la réduction de l'HbA1c OU <ul style="list-style-type: none"> Item 2b : supériorité sur la variation de poids versus insuline glulisine 3 fois/jour Etude considérée comme positive si les 2 items 1 et 2 (2a et/ou 2b) étaient atteints.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients DT2 diagnostiqués au moins 1 an avant la visite de sélection, Patients traités par insuline basale depuis au moins 6 mois à dose stable (± 20%) depuis au moins les 3 mois précédant la visite 1 et au moins 20 U/jour d'insuline basale depuis au moins 2 mois avant la visite 1 Patients traités par insuline basale ± 1 à 3 ADO (metformine ≥1500 mg/jour ou dose maximale tolérée), sulfamide (SU), inhibiteurs des DPP-4 ou glinides, à dose stable depuis au moins 3 mois avant la visite 1. Patients avec HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 9% à la fin de la phase de run-in <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> A la sélection : patients avec HbA1c <7,5% ou >10% pour les patients traités par insuline basale seule ± metformine. Patients avec HbA1c < 7,0 et > 10% pour les patients traités par insuline basale + un ou plusieurs ADO (SU, inhibiteurs de la DPP4 ou glinides). IMC ≤ 20kg/m² ou > 40 kg/m². Antécédent d'hypoglycémie non expliquée. Variation de poids > 5kg au cours des 3 mois précédant la visite de sélection. Antécédent de traitement par lixisénatide ou arrêt de traitement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 pour un motif de tolérance ou d'absence d'efficacité. Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque ayant nécessité une hospitalisation dans les 6 derniers mois. ALAT > 3 fois la limite normale supérieure (LNS), amylase et/ou lipase > 3 fois LNS, insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 mL/min). Antécédent cliniquement significatif de pathologie gastro-intestinale avec nausées et vomissements dans les 6 mois précédant la visite de sélection Antécédent de pancréatite chronique, de pancréatectomie, de chirurgie gastrique ou stomacale, antécédent d'acidose métabolique (y compris acidocétose diabétique) dans l'année précédant la visite de sélection
Déroulement de l'étude	<p>L'étude reposait sur 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Période de sélection allant jusqu'à 14 semaines (jusqu'à 2 semaines pour la sélection et période de run-in de 12 semaines : optimisation de la titration en insuline glargine), ● Période de traitement de 26 semaines. ● Période de suivi de 3 jours. <p>Les patients traités par une autre insuline basale devaient changer de traitement pour recevoir de l'insuline glargine selon une titration individuelle. A l'issue de la période de run-in, les patients étaient randomisés dans l'un des 3 groupes (traitement par insuline glargine maintenu).</p>

	<p>Screening period: 2 weeks Run-in phase: 12 weeks Open-label randomized treatment period: 26 weeks Follow-up: 3 days</p> <p>Optimal titration of Insulin Glargine¹</p> <p>Randomization if: • 7% ≤ HbA_{1c} < 9% at V7 (week -1) • Mean fasting SMPG ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) prior to V8 (D1, week 0)</p> <p>10 µg Lixisenatide² 20 µg + Insulin Glargine ± metformin (maintenance dose) N = 285 1 x Insulin Glulisine³ + Insulin Glargine ± metformin N = 285 3 x Insulin Glulisine⁴ + Insulin Glargine ± metformin, N = 285</p> <p>Primary endpoint Safety F/U visit: 3 (-1/+3) days after treatment end</p> <p>Week: -14 -12 -11 -9 -6 -3 -1 0 1 2 4 6 8 10 12 16 20 24 26 Visit: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20</p> <p>↑ Phone call visits: Additional phone call for titration purposes should be scheduled as often as deemed necessary by the investigator ↑ on site visit</p> <p>Ⓡ 1:1 randomization stratified by values of HbA_{1c} (<8%, ≥8%) and metformin use (Y, N).</p> <p>¹ Insulin glargine should be injected subcutaneously once daily at dinner or breakfast time (according to patient's /investigators' preference). Injection time (dinner or breakfast) should be fixed at V2 and remain the same throughout the study. ² Injection of lixisenatide should be performed 30-60 minutes prior to dinner or breakfast (the one associated with the highest self-monitored 2h-PPG median value across 3 different days). Meal used for lixisenatide dosing should remain the same throughout the 26-week treatment period. ³ Injection of insulin glulisine should be done 0 to 15 minutes before dinner or breakfast (the one associated with the highest self-monitored 2h-PPG median value across 3 different days). Meal used for insulin glulisine dosing should remain the same throughout the 26-week treatment period. ⁴ Injection of insulin glulisine prior to breakfast, lunch and dinner.</p>
Produits étudiés	<p>Lixisenatide: 1 injection SC/jour. Dose d'initiation : 10µg/jour pendant 2 semaines, puis dose d'entretien 20µg/jour, maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement.</p> <p>Insuline glulisine : dose d'instauration de 3 à 5 U par injection.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe insuline glulisine administrée 1 fois/jour. • Groupe insuline glulisine administrée 3 fois/jour. <p>Titration afin d'obtenir une glycémie à jeun comprise entre > 4,4 mmol/L (80 mg/dL) et ≤5,6 mmol/L (100mg/dL) sans hypoglycémie.</p>
Traitements concomitants	<p>Insuline basale : insuline glargine.</p> <p>Interruption des traitements précédents (SU, inhibiteur de la DPP-4, glinides) à l'entrée dans la période de run-in sauf metformine à dose stable ≥ 1500mg/jour ou à dose maximale tolérée (dose stable maintenue excepté en cas de problème de tolérance lié à ce traitement).</p>
Critère de jugement principal	<p>Co-critère d'évaluation : variation entre la valeur basale (V8) et la semaine 26 (V19)</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'HbA_{1c} • du poids (lixisenatide versus insuline glulisine 3 fois par jour).
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients atteignant une HbA_{1c} < 7% à S26 • Pourcentage de patients atteignant une HbA_{1c} ≤ 6,5% à S26 • Variation de dose d'insuline glargine entre valeur basale (V8) et S26 (V19) • Dose d'insuline glulisine et dose totale d'insuline à la semaine 26 • Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Nombre de sujets nécessaires, estimé à 285 par groupe sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • différence moyenne ajustée de la variation entre la valeur basale et la semaine 26 de l'HbA_{1c} entre les groupes lixisénatide et insuline glulisine 1 fois/jour : Borne supérieure IC95% de la différence moyenne ajustée ≤ 0,4% ; 1-β≥94%, DS : 1,2%, Différence vraie : 0 ; Taux de sortie d'essai de 20%. • différence moyenne ajustée de la variation entre la valeur de base et la semaine 26 de l'HbA_{1c} entre les groupes lixisénatide et insuline glulisine 3 fois/jour : Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence moyenne ajustée ≤ 0,4% ; 1-β≥90% ; DS= 1,2% ; Différence vraie : 0 ; taux de sortie d'essai de 20% • différence de variation de poids entre la valeur de base et la semaine 26 entre les groupes lixisénatide et insuline glulisine 3 fois/jour, Différence de poids de 1kg entre la valeur de base et la semaine 26 entre les groupes, 1-β≥90%, DS= 2,75 kg, valeur de p=0,025.
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1:1 par « Interactive Voice Response System », stratifiée selon l'HbA_{1c} (<8.0%, ≥8.0%) et l'utilisation de metformine à la sélection (oui/non)</p>

Méthode d'analyse des résultats	<p>Population en ITTm : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude et pour lesquels au moins 1 donnée sur les critères de jugement principaux ou secondaires était disponible à l'inclusion et au cours de l'étude.</p> <p>Population « completers » (analyse pré-définie) : ensemble des patients de la population ITTm ayant eu 26 semaines de traitement.</p> <p>Population Per Protocole : ensemble des patients de la population ITTm ayant eu au moins 12 semaines de traitement sans déviation majeure au protocole (analyse <i>post-hoc</i>)</p> <p>Analyse des données manquantes à la semaine 26 imputées en utilisant la dernière valeur connue après la valeur d'inclusion durant la période de traitement (analyse LOCF)</p> <p>L'analyse principale reposait sur la comparaison des co-critères de jugement principaux après 26 semaines de traitement sur les item 1, item 2a et item 2b. L'étude était considérée comme positive si les deux items 1 et 2 (2a et/ou 2b) étaient atteints.</p> <p>Analyse de sensibilité pré-définie au protocole réalisée sur la population « completers » pour les co-critères de jugement principaux. Analyse <i>post-hoc</i> sur la population Per-Protocole.</p> <p>Contrôle du risque α par une procédure de Hochberg pour les items 2a et 2b avec $\alpha=0,025$. Si un des 2 items n'atteignait pas la significativité avec $\alpha=0,025$, l'autre critère qui atteignait la significativité était testé avec $\alpha=0,0125$.</p> <p>Si l'item 2a était atteint alors la supériorité de lixisénatide sur l'insuline glargine 3 fois/jour était testée.</p> <p>Analyse de covariance (modèle ANCOVA) avec stratification selon l'HbA1c [$<8,0\%$, $\geq 8,0\%$], l'administration de metformine (oui/non) et le pays de sélection comme effets fixes en utilisant l'HbA1c initiale comme covariable.</p> <p>Critères de jugement secondaires continus : modèle de covariance ANCOVA avec la valeur de base comme covariable.</p> <p>Critères de jugement secondaires catégoriels : méthode de Cochran-Mantel avec stratification selon l'HbA1c [$<8,0\%$, $\geq 8,0\%$], l'administration de metformine (oui/non).</p>
--	---

Résultats :

Pour la lisibilité des résultats, le groupe de patients traités par lixisénatide \pm metformine + insuline basale est dénommé groupe « lixisénatide » ; le groupe de patients traités par insuline glulisine 1 fois/ jour \pm metformine + insuline basale est dénommé groupe « insuline glulisine QD » et le groupe de patients traités par insuline glulisine 3 fois/jour \pm metformine + insuline basale est dénommé groupe « insuline glulisine TID ».

Nombre de sujets analysés

Patients randomisés : 894 patients (298 patients par groupe), 4 patients de la population ITT non inclus dans la population ITTm car traitement de l'étude non reçu : un patient dans le groupe insuline glulisine TID, absence de données d'efficacité après la baseline : 3 patients (1 du groupe lixisénatide, 2 du groupe insuline glulisine TID)

Population ITTm : 890 patients avec 297 patients dans le groupe lixisénatide, 298 patients dans le groupe insuline glulisine QD et 295 patients dans le groupe insuline glulisine TID.

Population pour l'analyse de tolérance : 893 patients.

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables entre les groupes (cf tableau 3).

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients (population randomisée)

	Groupe Lixisénatide (N=298)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=298)	Total (N=894)
Age (années)				
Moyenne (EC)	59,8 (8,6)	60,2 (8,6)	59,4 (9,5)	59,8 (8,9)
Médiane (Min : Max)	60 (35 : 79)	60 (35 : 78)	60 (32 : 87)	60 (32 : 87)
Sexe [n (%)]				
Hommes	138 (46,3%)	135 (45,3%)	132 (44,3%)	405 (45,3%)
Femmes	160 (53,7%)	163 (54,7%)	166 (55,7%)	489 (54,7%)
HbA1c à inclusion V8 (%)				
Nombre de patients	298	298	297	893

	Groupe Lixisépatide (N=298)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=298)	Total (N=894)
Moyenne (EC)	7,77 (0,55)	7,73 (0,59)	7,79 (0,60)	7,76 (0,58)
Médiane (Min : Max)	7,70 (6,4 : 9,8)	7,70 (6,5 : 9,5)	7,70 (6,5 : 12,1)	7,70 (6,4 : 12,1)
Glycémie à jeun à l'inclusion V8 (mmol/L)				
Nombre de patients	298	298	297	893
Moyenne (EC)	6,58 (1,82)	6,84 (1,98)	6,65 (1,89)	6,69 (1,90)
Médiane (Min : Max)	6,40 (2,9 : 16,1)	6,50 (2,9 : 13,8)	6,40 (2,9 : 13,4)	6,40 (2,9 : 16,1)
Patients traités par la metformine [n (%)]				
Oui	257 (86,2%)	258 (86,6%)	257 (86,2%)	772 (86,4%)
Non	41 (13,8%)	40 (13,4%)	41 (13,8%)	122 (13,6%)
Indice de masse corporelle à l'inclusion (kg/m²)				
Moyenne (EC)	32,27 (4,57)	31,86 (4,39)	32,50 (4,60)	32,21 (4,52)
Médiane (Min : Max)	32,04 (20,9 : 43,4)	31,13 (21,2 : 43,3)	32,4 (20,1 : 41,5)	31,9 (20,1 : 43,4)

La dose médiane de metformine était de 2000 mg/jour, avec une ancienneté moyenne de traitement par metformine de 8,9 ± 5,7 ans. Les associations d'ADO à la sélection étaient une bithérapie d'ADO (46,8%, en majorité metformine + sulfamide hypoglycémiant) ou une trithérapie d'ADO (42,2%). Seule la metformine était maintenue pendant l'étude.

	Groupe Lixisépatide (N=298)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=298)	Total (N=894)
MET + SU	104	106	106	316
MET + DPP-4	16	21	18	55
SU + DPP-4	2	1	3	6

Résultats sur le critère de jugement principal (cf tableau 4)

Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement principal HbA1c à 26 semaines (population ITTm)

HbA1c (%)	Groupe Lixisépatide (N=297)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=295)
Valeur initiale			
Nombre	292	292	295
Moyenne (EC)	7,76 (0,56)	7,72 (0,58)	7,79 (0,60)
Médiane	7,70	7,70	7,70
Min : Max	6,4 : 9,8	6,5 : 9,5	6,5 : 12,1
Valeur à la semaine 26 (LOCF)			
Nombre	292	292	295
Moyenne (EC)	7,17 (0,77)	7,21 (0,79)	6,96 (0,73)
Médiane	7,10	7,10	7,00
Min : Max	5,1 : 9,8	5,2 : 10,5	5,1 : 9,1
Variation entre la valeur de base et la semaine 26 (LOCF)			
Nombre	292	292	295
Moyenne (EC)	-0,59 (0,79)	-0,51 (0,80)	-0,82 (0,78)
Médiane	-0,60	-0,50	-0,90
Min : Max	-3,4 : 2,0	-2,6 : 2,5	-5,6 : 1,7
Moyenne des moindres carrés (EC)	-0,63 (0,054)	-0,58 (0,054)	-0,84 (0,053)
Différence moyenne des moindres carrés			
Lixisépatide versus IC95%	-	-0,05 (0,059) [-0,170 ; 0,064]	0,21 (0,059) [0,095 ; 0,328]

La non infériorité du lixisépatide versus l'insuline glulisine 1 fois/jour (item 1) ainsi que la non infériorité du lixisépatide versus l'insuline glulisine 3 fois/jour (item 2a) ont été démontrées, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la marge de non-infériorité fixée à 0,4%. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse de sensibilité pour la population « completers » et

l'analyse post-hoc dans la population per protocole.

	Groupe Lixisénatide	Groupe insuline glulisine 1 fois par jour	Différence moyenne des moindres carrés	Groupe Lixisénatide	Groupe insuline glulisine 3 fois par jour	Différence moyenne des moindres carrés
	<u>Item 1</u>	<u>Item 1</u>	<u>Item 1</u>	<u>Item 2a</u>	<u>Item 2a</u>	<u>Item 2a</u>
Analyse post hoc population per protocole	-0,67± 0,055%	-0,58 ± 0,054%	-0,09 ± 0,060 IC95% [-0,209 ; 0,027]	-0,67 ± 0,055%	-0,88 ± 0,054%	- 0,21 ± 0,061 IC95% [0,088 ; 0,326]

La supériorité a été démontrée sur la variation du poids entre la valeur initiale et la semaine 26 (item 2b) entre :

- Groupe lixisénatide : - 0,63 ± 0,276 kg,
- Groupe insuline glulisine TID : + 1,37 ± 0,271 kg,

soit une différence moyenne des moindres carrés de - 1,99 ± 0,305 IC95% [-2,593 ; -1,396], p<0,0001.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Les taux de patients avec une HbA1c < 7,0% ou ≤ 6,5% à la semaine 26 étaient comparables entre les groupes.

Tableau 5 : Nombre de patients avec une valeur d'HbA1c <7% ou ≤6,5% à 26 semaines (population ITTm)

	Groupe Lixisenatide (N=297)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=295)
Nombre de patients évalués	292	292	295
HbA1c ≤6,5%	60 (20,5%)	52 (17,8%)	91 (30,8%)
Différence de proportion (%)		2,7%	-10,5%
IC95%		[-3,59% ; 9,01%]	[-17,33% ; -3,59%]
HbA1c <7,0%	123 (42,1%)	112 (38,4%)	145 (49,2%)
Différence de proportion (%)		3,7%	-7,3%
IC95%		[-4,03% ; 11,49%]	[-15,07% ; 0,56%]

Variation de la dose d'insuline glargine entre la valeur initiale et la semaine 26

Tableau 6 : Variation de la dose d'insuline glargine entre la valeur initiale (V8) et S26 (V19) (population ITTm)

	Groupe Lixisénatide (N=297)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=295)
Valeur à l'inclusion			
Nombre	292	294	294
Moyenne (EC)	67,45 (31,68)	64,79 (32,09)	65,05 (27,01)
Médiane	62,00	58,00	60,67
Min : Max	13,0 : 192,0	14,0 : 205,3	18,0 : 204,0
Valeur à la semaine 26 (LOCF)			
Nombre	292	294	294
Moyenne (EC)	67,22 (36,22)	63,89 (35,67)	61,16 (29,33)
Médiane	60,00	54,00	57,00
Min : Max	14,0 : 224,7	9,3 : 254,0	14,0 : 230,0
Variation entre la valeur à l'inclusion et la semaine 26 (LOCF)			
Nombre	292	294	294
Moyenne (EC)	-0,22 (13,59)	-0,91 (13,41)	-3,89 (13,28)
Médiane	-1,00	-1,33	-4,00
Min : Max	-36,0 : 60,0	-72,7 : 76,0	-56,0 : 35,3

	Groupe Lixisépatide (N=297)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=295)
Moyenne des moindres carrés (EC)	0,70 (1,002)	-0,06 (0,999)	-3,13 (0,982)
Différence moyenne des moindres carrés			
Lixisenatide versus	-	0,76 (1,104)	3,83 (1,106)
IC95% []	-	(-1,410 ; 2,923)	(1,658 ; 6,001)

Dose d'insuline glulisine et dose totale d'insuline à la semaine 26

La dose d'insuline glulisine augmentait progressivement dans les 2 groupes de traitement.

Tableau 7 : Variation de la dose d'insuline glulisine entre le début de la période de randomisation et la semaine 26 (population ITTm)

	Groupe Lixisépatide (N=297)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=298)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=295)
Dose journalière moyenne d'insuline glulisine au début de la période de randomisation	NA	5,03U	11,73U
Dose journalière moyenne d'insuline glulisine à 26 semaines	NA	9,97U (+98,2%)	20,24U (+72,5%)
Dose journalière moyenne d'insuline totale au début de la période de randomisation	NA	62,33U	68,72U
Dose journalière moyenne d'insuline totale à 26 semaines	NA	75,14U (+20,6%)	83,61U (+21,7%)

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études

8.2.1.1 Etude versus insuline glulisine

Durée cumulée / Durée moyenne de traitement :

- Groupe lixisénatide : 142,2 patients années / 174,3 ± 33,8 jours
- Groupe insuline glulisine QD: 145,9 patients-années / 177,0 ± 29,1 jours
- Groupe insuline glulisine TID: 143,8 patients-années / 179,3 ± 24,6 jours

Tableau 8 : Principaux résultats de tolérance (population tolérance)

	Groupe Lixisépatide (N=298)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=301)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=294)
Patients avec un TEAE	221 (74,2%)	222 (73,8%)	236 (80,3%)
Patients avec un TEAE grave	11 (3,7%)	11 (3,7%)	14 (4,8%)
Patients avec un TEAE conduisant au décès	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)
Patients avec un TEAE conduisant à l'arrêt du traitement	15 (5,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)

TEAE : Treatment emergent adverse event (événement indésirable apparaissant au cours du traitement)

Tableau 9 : Principaux événements indésirables (fréquence > 5% dans un groupe) (population tolérance)

	Groupe Lixisépatide (N=298)	Groupe Insuline Glulisine QD (N=301)	Groupe Insuline Glulisine TID (N=294)
Toutes classes	221 (74,2%)	222 (73,8%)	236 (80,3%)
Infections	70 (23,5%)	70 (23,3%)	81 (27,6%)
Rhinopharyngite	14 (4,7%)	21 (7,0%)	18 (6,1%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	111 (37,2%)	143 (47,5%)	157 (53,4%)

Hypoglycémie	107 (35,9%)	140 (46,5%)	154 (52,4%)
Affection du système nerveux central	32 (10,7%)	22 (7,3%)	29 (9,9%)
Maux de tête	20 (6,7%)	8 (2,7%)	12 (4,1%)
Affections gastro-intestinales	105 (35,2%)	26 (8,6%)	22 (7,5%)
Diarrhées	20 (6,7%)	10 (3,3%)	4 (1,4%)
Nausées	75 (25,2%)	5 (1,7%)	3 (1,0%)
Vomissements	26 (8,7%)	5 (1,7%)	6 (2,0%)
Investigations	69 (23,2%)	76 (25,2%)	92 (31,3%)
Baisse de la glycémie	60 (20,1%)	67 (22,3%)	82 (27,9%)
Blessures, empoisonnement, complications de procédure	14 (4,7%)	20 (6,6%)	28 (9,5%)
Surdosage accidentel	0	13 (4,3%)	20 (6,8%)

Quatre décès sont survenus dont 3 au cours de la période de traitement (1 patient dans le groupe lixisénatide et 2 patients dans le groupe insuline glulisine administrée 3 fois par jour). Aucun des décès n'était considéré comme lié au traitement de l'étude.

Les incidences des autres événements indésirables graves étaient comparables entre les groupes. Trois patients ont présenté un événement indésirable grave considéré comme lié au traitement (aucun patient dans le groupe lixisénatide).

8.2.1.2 Etude de morbi-mortalité versus placebo

Type de l'étude	Etude randomisée, internationale, en double aveugle, versus placebo évaluant la sécurité cardiovasculaire (CV) d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu
Objectif principal de l'étude	Démontrer que lixisénatide peut réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (critère de jugement composite incluant mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour angor instable) par rapport au placebo chez des patients diabétiques de type 2 ayant présenté récemment un syndrome coronaire aigu (SCA) spontané (non lié à une procédure), avec un dosage positif des biomarqueurs.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion : Patients DT2 ayant présenté un syndrome coronaire aigu spontané (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [IDM ST+] ou sans sus- décalage du segment ST [IDM ST-], ou angor instable) et :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation documentée des biomarqueurs cardiaques (Troponine ou CPK- MB) au-dessus de la norme. <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Événement en relation avec un SCA ayant nécessité l'admission dans un service d'urgence. Si le SCA fait suite à une procédure de revascularisation, celui-ci devra avoir eu lieu plus de 15 jours après une angioplastie coronaire (PCI) et plus de 45 jours après un pontage aorto- coronaire (PAC). <p>Principaux critères de non inclusion : Pour l'entrée dans la période de run-in :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age < 30 ans • Utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 autres que le produit à l'étude ou d'inhibiteurs de la DPP-IV pendant la période de traitement. • Antécédents de pancréatite inexpliquée, de pancréatite chronique, de pancréatectomie, de chirurgie gastrique, de maladie inflammatoire de l'intestin; antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) ou prédispositions génétiques au CMT. • Antécédents d'acidocétose diabétique dans les 6 mois précédant la sélection. • Patients ayant subi un pontage aorto-coronaire (PAC) à la suite de leur SCA. • Patients ayant subi une angioplastie coronaire (PCI) dans les 15 jours précédant la sélection. • Patients ayant une procédure de revascularisation (PCI ou PAC) ou une coronarographie planifiée dans les 90 jours suivant la visite de sélection.

Critères de non-inclusion à la fin de la période de run-in (avant la randomisation) :

- HbA1c < 5,5% ou > 11% à la visite de sélection. Nouveau test dans la semaine de réception des résultats permis, dont le résultat était alors décisif.
- Patients ayant une procédure de revascularisation (PCI ou PAC) planifiée dans les 90 jours après la visite de randomisation.
- Anomalies de laboratoire à la sélection. Nouveau test dans la semaine de réception des résultats permis, dont le résultat était alors décisif.
Amylase et/ou lipase >3xLNS, Bilirubine totale > 1,5xLNS (sauf syndrome de Gilbert), Hémoglobine < 10g/dL et/ou neutrophiles <1500/mm³ et/ou plaquettes <100000/mm³, ALAT > 3xLNS, Calcitonine > 20pg/ml (5,9pmol/L)

Critères de non-inclusion reliés au lixisénatide :

- Antécédents cliniquement significatifs de maladie gastro-intestinale associée à des nausées/vomissements prolongés.
- Insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé < 30 mL/min/1,73 m² (formule du MDRD à 4 variables appliquée aux données de la visite de sélection)).

Trois périodes :

- Période de run-in placebo de 7 jours (+ 3 jours).
- Période de traitement : Période de titration initiale de 2 semaines à la dose de 10 µg de lixisénatide ou le placebo 1 fois/jour suivi par 20 µg x 1/jour ou le placebo pendant le reste de la période de l'étude
- Période de suivi (3 jours ± 1 jour) de la tolérance post-traitement pour les patients en cours de traitement de l'étude au moment de la visite de fin de l'étude (V90).

Règles à suivre pour une bonne tolérance glycémique :

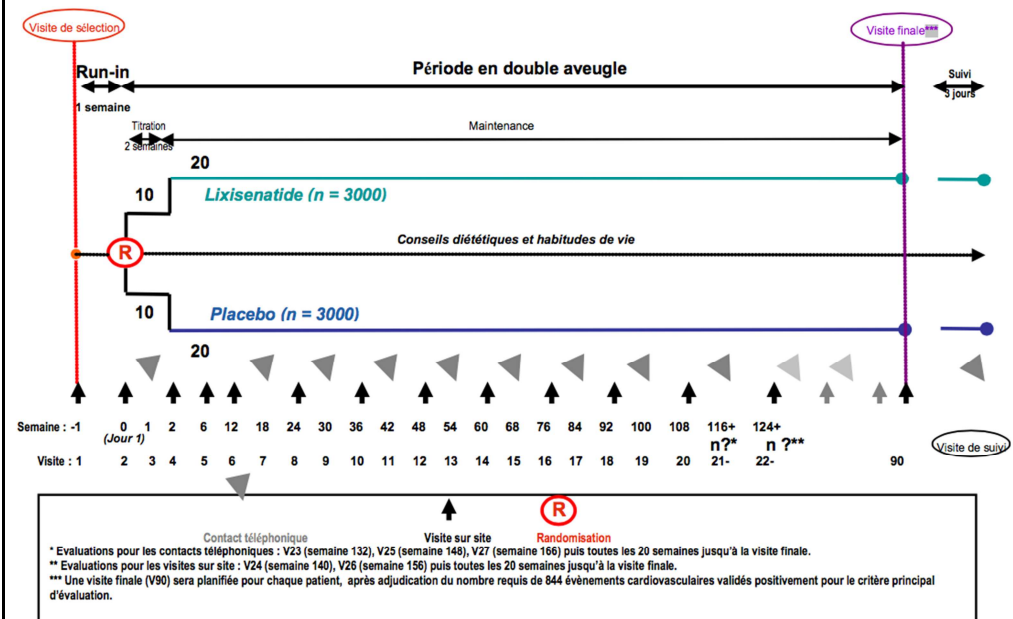
1) En cas de taux d'HbA1c < 8,5 % lors de la visite de sélection, traitement soit par insuline soit par glinide ou sulfamide hypoglycémiant (SU) → diminution de la dose lors de la visite initiale (visite 2, randomisation) :

- Pour le SU ou glinide, diminuer la dose de 25 à 50 %
- Pour l'insuline, diminuer la dose totale de 20 %
- Pour les prémix, insuline à action rapide ou insuline basale prises le matin

2) Après la randomisation, ajustement de la dose de SU, glinide, ou d'insuline à la libre appréciation de l'investigateur. Pour les patients ayant un taux d'HbA1c ≥8,5% à la visite de sélection, aucun ajustement de dose n'était requis pour le SU, glinide ou insuline à la visite 2.

Figure 1 Schéma de l'étude ELIXA

Critères de randomisation



Produits étudiés : Groupe lixisénatide : traitements usuels antidiabétiques et traitements usuels cardiovasculaires + lixisénatide

	Groupe placebo : traitements usuels antidiabétiques et traitements usuels cardiovasculaires + placebo																			
Traitements concomitants	Tous les traitements concomitants étaient autorisés sur de courtes périodes excepté les autres agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.																			
Critère de jugement principal	<p>Délai de 1^{ère} survenue de l'un des événements cliniques du critère MACE+ (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>), positivement adjudiqué par le Comité d'adjudication des événements cardiovasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décès cardiovasculaire, • IDM non fatal, • AVC non fatal, • Hospitalisation pour angor instable. 																			
Critères de jugement secondaires	<p>Critères d'évaluation cardiovasculaire combinés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Délai de 1^{ère} survenue de l'un des événements cliniques positivement adjudiqué par le CAC : Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, Hospitalisation pour angor instable, Hospitalisation pour insuffisance cardiaque. ○ Délai de survenue de l'un des événements cliniques positivement adjudiqué par le CAC : Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, Hospitalisation pour angor instable, Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, Procédure de revascularisation coronaire. 																			
Taille de l'échantillon	<p>6000 patients randomisés (1 :1). Suivi estimé de 10 mois pour atteindre 844 événements adjudiqués positivement sur le critère principal avec un taux annuel d'événement de 10% la 1^{ère} année et de 7% les années suivantes. Hypothèse de supériorité : Puissance statistique de 90% avec une hypothèse de risque relatif de 0,80 (réduction de 20%) Calculs de puissance statistique pour les divers nombres d'événements pour chacun des 3 critères : limite supérieure (Ls) de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour le rapport de risque estimé avec le lixisénatide versus placebo < 1,8, Ls < 1,3 et Ls < 1 (supériorité).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre événements</th> <th>Test</th> <th>Hypothèse du vrai rapport de risque (RR)</th> <th>Puissance statistique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>122</td> <td>Ls<1,8</td> <td>1,0 (neutre)</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>844</td> <td>Ls<1,3</td> <td>1,0 (neutre)</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>844</td> <td>Supériorité (Ls<1)</td> <td>0,80 (réduction de 20%)</td> <td>90%</td> </tr> </tbody> </table>				Nombre événements	Test	Hypothèse du vrai rapport de risque (RR)	Puissance statistique	122	Ls<1,8	1,0 (neutre)	90%	844	Ls<1,3	1,0 (neutre)	96%	844	Supériorité (Ls<1)	0,80 (réduction de 20%)	90%
Nombre événements	Test	Hypothèse du vrai rapport de risque (RR)	Puissance statistique																	
122	Ls<1,8	1,0 (neutre)	90%																	
844	Ls<1,3	1,0 (neutre)	96%																	
844	Supériorité (Ls<1)	0,80 (réduction de 20%)	90%																	
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population ITT : ensemble des patients randomisés Population tolérance : population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude au cours de la période en double aveugle Critère principal : analyse sur la population ITT avec un modèle des risques proportionnels de Cox, avec le traitement (lixisénatide, placebo) et le pays comme facteurs. Deux analyses intermédiaires lorsque 122 et 300 événements du critère principal sont observés. Analyse finale réalisée pour évaluer la non-infériorité avec la limite supérieure de l'IC95% de 1,3 et la supériorité du lixisénatide sur le placebo en utilisant le nombre total d'événements survenus au cours de l'étude. En fonction de la valeur de la limite supérieure de l'IC à 95 %, si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LS de l'IC95% <1,3 → non-infériorité démontrée • LS de l'IC95% <1 → supériorité du lixisénatide sur le placebo <p>Multiplicité des tests : La fonction de dépense du risque alpha qui permet de contrôler l'erreur de type I global (test unilatéral) $\alpha = 0,025$ pour l'évaluation du critère de 1,8 lors des deux analyses intermédiaires est la suivante : dépenser le risque $\alpha = 0,02$ (test unilatéral) lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire et le risque $\alpha = 0,005$ (test unilatéral) lors de la seconde analyse intermédiaire. Critères secondaires : Critère d'évaluation cardiovasculaire combiné : Analyse sur la population ITT avec un modèle des risques proportionnels de Cox, avec le traitement (lixisénatide, placebo) et le pays comme facteurs. Imputation des valeurs manquantes par la procédure de dernière observation rapportée (LOCF : Last Observation Carried Forward).</p>																			

Résultats

Nombre de patients analysés

7719 patients sélectionnés à travers 828 centres dans 49 pays.

7627 patients inclus dans la période de run-in.

6068 patients randomisés (3034 patients dans chaque groupe) = population en intention de traiter (ITT).

5853 patients ont terminé l'étude (groupe lixisépatide : 2929 patients (96,5%) ; groupe placebo : 2924 patients (96,4%).

Population de tolérance : 3032 dans le groupe placebo et 3031 dans le groupe lixisépatide.

Caractéristiques démographiques des patients et de la maladie diabétique à l'inclusion

Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée)

	Placebo (N=3034)	Lixisépatide (N=3034)	Tous (N=6068)
Age (années)			
Moyenne (EC)	60,6 (9,6)	59,9 (9,7)	60,3 (9,7)
Médiane (Min : Max)	61,0 (30 : 89)	60,0 (30 : 93)	60,0 (30 : 93)
Sexe [n (%)]			
Hommes	2096 (69,1%)	2111 (69,6%)	4207 (69,3%)
Femmes	938 (30,9%)	923 (30,4%)	1861 (30,7%)
Poids (kg)			
Moyenne (EC)	85,06 (19,64)	84,64 (19,21)	84,85 (19,43)
Médiane (Min : Max)	82,40 (38,0 : 198,2)	82,40 (40,2 : 232,0)	82,40 (38,0 : 232,0)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)			
Moyenne (EC)	30,20 (5,79)	30,12 (5,60)	30,16 (5,69)
Médiane (Min : Max)	29,29 (16,9 ; 59,3)	29,40 (17,1 ; 68,9)	29,35 (16,9 ; 68,9)
Catégories d'indice de masse corporelle (kg/m ²) [n (%)]			
< 30	1681 (55,4%)	1649 (54,4%)	3330 (54,9%)
≥ 30	1351 (44,6%)	1384 (45,6%)	2735 (45,1%)
Ancienneté du diabète (années)			
Moyenne (EC)	9,38 (8,32)	9,20 (8,19)	9,29 (8,25)
Médiane (Min : Max)	7,36 (0,0 ; 54,7)	7,40 (0,0 ; 50,0)	7,38 (0,0 ; 54,7)
Valeur d'HbA1c (%)			
Moyenne (EC)	7,64 (1,28)	7,72 (1,32)	7,68 (1,30)
Médiane (Min : Max)	7,50 (5,0 ; 11,5)	7,50 (4,9 ; 13,3)	7,50 (4,9 ; 13,3)
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Moyenne (EC)	8,20 (2,91)	8,27 (2,82)	8,23 (2,86)
Médiane (Min : Max)	7,50 (2,3 ; 28,1)	7,60 (2,5 ; 25,1)	7,60 (2,3 ; 28,1)

Les antécédents médicaux et chirurgicaux étaient comparables entre les groupes avec principalement (lixisépatide versus placebo) : coronaropathie : 41,2% versus 43,2%, artériopathie périphérique : 6,6% versus 6,4%, arythmie cardiaque : 5,6% versus 5,7%, hypertension artérielle : 75,6% versus 77,1%, insuffisance cardiaque chronique : 12,8% versus 13,6%.

Tableau 11 : Caractéristiques du syndrome coronaire aigu (population randomisée)

	Placebo (N=3034)	Lixisépatide (N=3034)	Total (N=6068)
Type d'événement coronaire [n (%)]			
IDM ST+	1317 (43,4%)	1349 (44,5%)	2666 (44,0%)
IDM ST-	1183 (39,0%)	1165 (38,4%)	2348 (38,7%)
Angor instable	528 (17,4%)	514 (16,9%)	1042 (17,2%)
Inconnu	4 (0,1%)	5 (0,2%)	9 (0,1%)
Classification New York Heart Association (NYHA) [n (%)] à la sélection			
I	1754 (59,7%)	1816 (61,6%)	3570 (60,7%)
II	962 (32,8%)	940 (31,9%)	1902 (32,3%)
III	190 (6,5%)	166 (5,6%)	356 (6,1%)
IV	30 (1,0%)	26 (0,9%)	56 (1,0%)
Patients avec revascularisation coronaire percutanée en raison de l'événement coronaire qualifiant [n (%)]	1865 (61,5%)	1875 (61,8%)	3740 (61,7%)

Traitement médicamenteux antidiabétique comparable entre les groupes

Tableau 12 : Traitement antidiabétique (population randomisée)

	Antécédent de traitement antidiabétique			Traitement antidiabétique pendant l'étude	
	Placebo (N=3034)	Lixisénatide (N=3034)	Total (N=6068)	Placebo (N=3034)	Lixisénatide (N=3034)
Tout traitement hypoglycémiant	2849 (93,9%)	2847 (93,8%)	5696 (93,9%)	2919 (96,2%)	2895 (95,4%)
Metformine	2095 (69,1%)	2148 (70,8%)	4243 (69,9%)	2339 (77,1%)	2317 (76,4%)
Sulfamide hypoglycémiant	1138 (37,5%)	1128 (37,2%)	2266 (37,3%)	1299 (42,8%)	1249 (41,2%)
Glitazone	72 (2,4%)	56 (1,8%)	128 (2,1%)	98 (3,2%)	72 (2,4%)
Insuline	1431 (47,2%)	1460 (48,1%)	2891 (47,6%)	1466 (48,3%)	1398 (46,1%)
Autre	221 (7,3%)	264 (8,7%)	485 (8,0%)	270 (8,9%)	275 (9,1%)

Le traitement médicamenteux cardiovasculaire était comparable entre les groupes à l'inclusion avec au moins un traitement à visée cardiovasculaire : 99,8% (Bêta-bloquants : 89,6%, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : 65,8%, Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II : 37,6%, Diurétiques : 53,4%, Inhibiteurs des canaux calciques : 33,2%, Anti-thrombotiques : 99,6% dont aspirine (96,9%), anti-vitamine K (7,2%)).

Critère de jugement principal

- Groupe lixisénatide : 13,4% soit 6,39 événements pour 100 patients-années
- Groupe placebo : 13,2% soit 6,31 événements pour 100 patients-années soit HR=1,017 IC95% [0,886 ; 1,168], $p_{\log\text{-rank}}=0,8542$

Tableau 13 : Résultats sur le critère principal de l'étude (MACE+) (population ITT)

	Placebo (N=3034)	Lixisénatide (N=3034)	Hazard ratio [95% CI]	$P_{\log\text{rank}}$
Nb de patients avec 1 événement (%)	399 (13,2%)	406 (13,4%)	1,017 [0,886, 1,168]	0,8542
Nombre de patients-années	6328,2	6356,8	-	-
Incidence pour 100 patients-année	6,31	6,39	-	-
<i>Type de premier événement du critère composite (MACE +)</i>				
Décès cardiovasculaire	93 (3,1%)	88 (2,9%)	-	-
IDM non fatal	247 (8,1%)	255 (8,4%)	-	-
AVC non fatal	49 (1,6%)	54 (1,8%)	-	-
Hospitalisation pour angor instable	10 (0,3%)	9 (0,3%)	-	-

Taux d'événements individuels principalement porté par les IDM non fatals :

- Décès cardiovasculaire : 5,1% versus 5,2% HR=0,98 IC95% [0,78 ; 1,22]
- IDM non fatal : 8,4% versus 8,1% HR=1,03 IC95% [0,87 ; 1,23]
- AVC non fatal : 2,2% versus 2,0% HR=1,12 IC95% [0,79 ; 1,58]
- Hospitalisation pour angor instable : 0,4% versus 0,3% HR=1,11 IC95% [0,47 ; 2,62]

Une analyse du critère composite MACE (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal) a confirmé les résultats du critère MACE+ : 13,2% versus 12,9% soit HR=1,02 IC95% [0,887 ; 1,172], $p_{\log\text{rank}}=0,8234$.

Principaux critères de jugement secondaires : Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes.

	Placebo (N=3034)	Lixisénatide (N=3034)	Hazard ratio [IC 95%]	$P_{\log\text{rank}}$
<i>Délai de survenue de l'un des événements cliniques positivement adjudiqué par le CAC (Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, Hospitalisation pour angor instable, Hospitalisation pour insuffisance cardiaque)</i>				
Nbre de patients avec un événement (%)	469 (15,5%)	456 (15,0%)	0,968 [0,851, 1,102]	0,5823
<i>Délai de survenue de l'un des événements cliniques positivement adjudiqué par le CAC (Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, Hospitalisation pour angor instable, Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, Procédure de revascularisation coronaire) :</i>				

Nbre de patients avec un événement (%)	659 (21,7%)	661 (21,8%)	0,997 [0,895, 1,111]	0,963
--	----------------	----------------	-------------------------	-------

Durée médiane d'exposition : 22,4 mois (groupe lixisénatide) versus 23,3 mois (groupe placebo).
Durée médiane de suivi : 25,8 mois (groupe lixisénatide) versus 25,7 mois (groupe placebo).

Tableau 14 : Principaux éléments concernant la tolérance (population tolérance)

	Placebo (N=3032)	Lixisénatide (N=3031)
Patients avec un TEAE	2321 (76,6%)	2447 (80,7%)
Patients avec un TEAE grave	669 (22,1%)	625 (20,6%)
Patients avec un TEAE conduisant au décès	64 (2,1%)	74 (2,4%)
Patients avec un TEAE conduisant à l'arrêt du traitement	217 (7,2%)	347 (11,4%)

TEAE : *Treatment emergent adverse event* (événement indésirable apparaissant au cours du traitement)

Les principaux événements indésirables (incidence > 5%) plus fréquents dans le groupe lixisénatide étaient les nausées, hypoglycémie, vertiges, vomissements, diarrhée, maux de tête.

Les événements indésirables liés au traitement de l'étude selon l'investigateur étaient (groupe lixisénatide versus groupe placebo) des nausées (18,3% versus 3,5%), hypoglycémie (9,3% versus 7,1%), vomissements (5,7% versus 0,7%), diminution de l'appétit (2,8% versus 0,4%), et vertiges (2,5% versus 1,0%),

Les événements étaient le plus souvent légers à modérés. Le taux d'événements sévères était faible et comparable entre les groupes excepté pour les nausées (1,3% versus 0,2%) et les vomissements (0,5% versus 0%)

L'incidence des décès revu par un comité d'adjudication était comparable entre les groupes, avec :

- Décès en cours de traitement (jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement) : 3,1% versus 3,2% (dont décès cardiovasculaire 2,5% versus 2,8%).
- Décès au cours de l'étude (décès jusqu'à la fin de l'étude) : 7,0% versus 7,4% (dont décès cardiovasculaire 5,1% versus 5,2% essentiellement IDM ou mort subite).

Les événements indésirables graves étaient de 20,6% versus 22,1% dont principalement douleurs thoraciques d'origine extracardiaque (1,5% versus 1,4%) et pneumonie (1,2% versus 1,7%).

8.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le dernier PGR prévoit le suivi des risques identifiés (communs avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1) tels que les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), les réactions d'hypersensibilité généralisées, les hypoglycémies en cas d'utilisation avec les sulfamides hypoglycémiant associés ou non avec une insuline basale ; ainsi que des risques potentiels tels que les troubles cardiovasculaires, le cancer médullaire de la thyroïde, les néoplasies, les réactions d'immunogénicité, la déshydratation / l'insuffisance rénale aiguë, l'utilisation hors AMM pour une perte de poids chez le patient non diabétique de type 2 et l'effet tératogène.

Le PGR prévoit aussi une estimation de l'incidence des pancréatites aiguës, des cancers de la thyroïde et du pancréas chez les patients diabétiques de type 2 traités par agonistes des récepteurs du GLP-1 versus les autres antidiabétiques, dans une analyse rétrospective sur bases de données. Ce même plan prévoit l'estimation de ces taux chez les patients traités par le lixisénatide dans un registre prospectif.

8.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

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

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

08.3 Résumé & discussion

L'étude GetGoal Duo-2, randomisée, ouverte (ce qui représente un biais) sur 3 groupes parallèles a comparé le lixisénatide (utilisé selon le schéma de titration de l'AMM) à un comparateur actif (insuline glulisine administrée en 1 fois ou 3 fois par jour) sur une durée de 26 semaines, chez 894 patients diabétiques de type 2 avec une valeur médiane de l'HbA1c initiale de 7,70%. A la randomisation, la dose journalière moyenne d'insuline glargine était de $65,91 \pm 30,39$ U. La dose médiane de metformine était de 2 000 mg/jour. Les patients traités par metformine représentaient 86,4% de l'effectif total, et 93,8% recevaient au moins un antidiabétique oral.

Le co-critère de jugement principal d'évaluation était constitué de 3 items évalués après 26 semaines de traitement (population en ITT)

La non infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine 1 fois/jour (item 1) avec une différence de variation du niveau d'HbA1c de $-0,05 \pm 0,059$ IC95% [-0,170 ; 0,064], ainsi que la non infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine 3 fois/jour (item 2a) avec une différence de variation du niveau d'HbA1c de $0,21 \pm 0,059$ IC95% [0,095 ; 0,328] ont été démontrées, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la marge de non-infériorité fixée à 0,4%.

L'insuline glulisine administrée 3 fois par jour a permis une baisse moyenne d'HbA1c de - 0,84% par rapport à la valeur basale, alors que le lixisénatide a permis une baisse moyenne modeste d'HbA1c de - 0,63% par rapport à la valeur basale. La supériorité a été démontrée entre les patients traités par insuline basale + lixisénatide \pm metformine comparativement aux patients traités par insuline basale + insuline glulisine 3 fois/jour \pm metformine avec une différence de variation du poids de $-1,99 \pm 0,305$ IC95% [-2,593 ; -1,396], $p < 0,0001$ (Item 2b). L'objectif principal de cette étude a été atteint.

L'association lixisénatide + insuline basale \pm metformine a permis d'atteindre l'objectif d'HbA1c $< 7\%$ pour 42,1% des patients, mais seulement 20,5% des patients ont atteint l'objectif d'HbA1c $\leq 6,5\%$. Ce résultat apparaît faible au regard du taux d'HbA1c à l'inclusion de 7,7%. De plus, l'épargne d'insuline rapide avec l'administration du lixisénatide n'est que de 10 UI avec le schéma en 1 administration/jour ou de 20 UI avec celui en 3 injections/jour.

Les principaux événements indésirables avec le lixisénatide étaient les troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausée, vomissement, les hypoglycémies, les infections des voies respiratoires supérieures (principalement rhinopharyngite).

L'étude ELIXA, randomisée, en double aveugle, versus placebo a évalué la sécurité cardiovasculaire d'un traitement par lixisénatide chez des patients diabétiques de type 2 ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu. Le critère principal d'évaluation était le délai de 1^{ère} survenue de l'un des événements cliniques : décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable (MACE+).

Un total de 6 068 patients a été inclus avec un âge médian de 60 ans, une ancienneté du diabète moyenne de 9,29 ans (40,4% des patients avec une ancienneté ≥ 10 ans), une valeur moyenne d'HbA1c à l'inclusion de 7,68 ($\pm 1,30$). 72,1% des patients avaient eu un syndrome coronaire aigu dans un délai inférieur à 90 jours lors de la randomisation. Il s'agissait le plus souvent d'un IDM ST+ (44,0%) ou d'un IDM ST- (38,7%).

Le taux d'événement (MACE+) était comparable entre les 2 groupes (13,4% versus 13,2% soit HR=1,017 IC95% [0,886 ; 1,168], $p_{\log\text{-rank}}=0,8542$) (critère de jugement principal composite). L'étude a mis en évidence la non infériorité du lixisénatide par rapport au placebo (limite supérieure de l'IC95% inférieure à la borne définie de 1,3 de nature purement réglementaire), mais pas la supériorité par rapport au placebo en termes de réduction des événements MACE+. Les

événements étaient principalement des IDM non fatal (8,4% versus 8,1%). Il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour chacun des composites du critère de jugement principal ainsi que sur les critères de jugement secondaires. La durée médiane de suivi était de 25,8 mois. La grande majorité des patients étaient traités par des médicaments cardiovasculaires (bêta-bloquants (90%), statines (92,7%), antiagrégants plaquettaires (97,5%). Le protocole autorisait l'administration d'antidiabétiques en fonction du taux d'HbA1c dans les 2 groupes. En termes de tolérance, les données n'ont pas mis en évidence de nouvel événement indésirable inattendu. Une des difficultés d'interprétation de cet essai est la non infériorité appliquée à un critère de jugement composite. L'utilisation de limites différentes de non infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou de disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.

08.4 Programme d'études

Deux études pédiatriques selon le Plan d'Investigation Pédiatrique sont prévues :

- Etude de phase I - PKD11475: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lixisenatide in pediatric (10 – 17 years old) and adult patients with type 2 diabetes*
- Etude de phase III - FC11476 : *Safety and efficacy study of lixisenatide as monotherapy and add on treatment to metformin in paediatric patients with type 2 diabetes mellitus*

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de donnée clinique pertinente en trithérapie en association à une insuline basale et à la metformine alors qu'il s'agit de situations thérapeutiques où les analogues du GLP-1 ont une place dans la stratégie thérapeutique, LYXUMIA ne peut être recommandé dans la prise en charge des patients adultes atteints de diabète de type 2.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ LYXUMIA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ▶ Considérant :
 - la quantité d'effet modeste observée en termes de contrôle glycémique versus insuline glulisine,
 - l'existence d'autres analogues du GLP-1 dont l'efficacité sur le contrôle glycémique est établie,
 - l'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo en termes de réduction des événements cardio-vasculaires,le rapport efficacité/effets indésirables de LYXUMIA ne peut être qualifié.
- ▶ LYXUMIA ne peut être recommandé dans la prise en charge des patients adultes atteints de diabète de type 2.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique du diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et de ses complications micro- et macrovasculaires associées. Le poids correspondant à la sous-population des patients relevant des indications de LYXUMIA est moindre. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 sous trithérapie est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité LYXUMIA. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de LYXUMIA sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles.

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

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité LYXUMIA dans l'ensemble des indications de son AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LYXUMIA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- ✓ **en association à une insuline basale et à un ou plusieurs antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat et.**
- ✓ **en l'absence de nouvelle donnée en association avec des antidiabétiques oraux ou en association avec une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.