

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 juillet 2014****ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés**

B/30 (CIP : 34 009 397 358-8 7)

B/90 (CIP : 34 009 575 956-3 0)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	saxagliptine
Code ATC (2013)	A10BH03 (Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DPP-4))
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	B/30 Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) B/90 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : « - En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie »

SMR	Important
ASMR	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, la Commission de la transparence considère que ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, à savoir, en association à la metformine et un sulfamide lorsqu'une bithérapie par ces médicaments associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
Place dans la stratégie thérapeutique	La saxagliptine (ONGLYZA) représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure centralisée)	Date initiale : 1 ^{er} octobre 2009 Extension d'indication : 18 février 2013 Plan de gestion des risques + suivi national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BH Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DDP-4) A10BH03 Saxagliptine
--------------------	--

02 CONTEXTE

Les spécialités ONGLYZA sont prises en charge dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale¹ comprenant la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (au cas où la metformine n'est pas appropriée) et en trithérapie avec l'insuline et la metformine².

ONGLYZA n'est pas remboursable en bithérapie avec l'insuline³. Depuis le 26 juillet 2013, ONGLYZA bénéficie également d'une indication en monothérapie, indication non prise en charge car non encore évaluée par la Commission de la transparence.

La saxagliptine, principe actif de ONGLYZA, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4).

La présente demande concerne l'utilisation de ONGLYZA **en trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine**, lorsque cette bithérapie, associée à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

Il est à noter que la dose d'ONGLYZA doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (mais ce dosage n'est pas disponible).

Par courrier en date du 2 juillet 2013, la Commission de la transparence informait l'ensemble des laboratoires exploitant des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) de son souhait de réévaluer le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la population cible de l'ensemble des spécialités concernées, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Dans ce contexte, la Commission avait suspendu l'évaluation de tous les dossiers en cours, dont le dossier ONGLYZA.

Le bureau de la Commission, en sa séance du 12 mars 2014, a décidé de ne pas réaliser la réévaluation des incrétines. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller⁴. Ces risques vont faire l'objet d'un

¹ Avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2009 : SMR important - ASMR de niveau V.

² Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2013 : SMR faible - ASMR de niveau V.

³ Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2013 : SMR insuffisant

⁴ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

En monothérapie⁵

- chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

En bithérapie orale⁶, en association à

- la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.
- une thiazolidinedione⁷, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

En trithérapie orale, en association à

- **la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.**

En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie⁸.»

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour. Les comprimés d'Onglyza ne doivent pas être divisés ou coupés. Lorsqu'Onglyza est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie.

⁵ Indication obtenue postérieurement au dépôt de la demande de remboursement en trithérapie orale, non encore évaluée par la Commission de la transparence

⁶ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 02/12/2009 (SMR important-ASMR V)

⁷ Indication obsolète car la pioglitazone n'est plus commercialisée en France depuis 2011

⁸ Indications évaluées par la Commission de la transparence le 15/05/2013 (SMR faible-ASMR V en trithérapie et SMR insuffisant en bithérapie)

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.

La dose d'Onglyza doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère est très limitée. Par conséquent, la saxagliptine doit être utilisée avec précaution dans cette population. Onglyza n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse.

Dans la mesure où la dose d'Onglyza doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Onglyza et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{9,10,11,12}

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de 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.

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le

⁹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

¹⁰ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

¹¹ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *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;35:1364-79.

¹² Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

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 diabétiques de type 2, 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 : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif $\leq 6,5\%$ est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Dans un certain nombre de cas particuliers l'objectif glycémique sera 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 risque d'induire des hypoglycémies sévères.

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

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de bonne pratique de la HAS (2013), la stratégie généralement recommandée est la suivante :

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

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant,

- ✓ 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 metformine + sulfamide hypoglycémiant ou d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupantes.

Ainsi, les recommandations de bonne pratique prévoient la possibilité d'utiliser un inhibiteur de la DPP-4 en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant). Seule la sitagliptine est actuellement prise en charge dans cette indication.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg comprimé pelliculé Linagliptine** <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	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 ¹³ .	20 juin 2012	Important	V	Non
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg ¹⁴ comprimé pelliculé Sitagliptine** <i>MSD</i>	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	19 septembre 2012	Insuffisant car metformine contre-indiquée chez l'insuffisant rénal	-	Non en trithérapie
JANUVIA/XELEVIA 100 mg comprimé pelliculé Sitagliptine** <i>MSD</i>	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	24 juin 2009	Important	V	Oui
GALVUS 50 mg comprimé Vildagliptine** <i>Novartis</i>	Oui	En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et 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.	En cours d'évaluation par la Commission de la transparence	-	-	Non en trithérapie

*Classe pharmaco-thérapeutique **Existe en association fixe avec la metformine

¹³ La linagliptine (TRAJENTA) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose.

¹⁴ Dosages adaptés aux patients avec insuffisance rénale. Le dosage à 25 mg n'est pas commercialisé en France.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités à base d'inhibiteurs de la DPP-4 indiquées en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide). Seule la sitagliptine est actuellement prise en charge dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'extension d'indication n'a été approuvée qu'en Europe.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (100 %)	AMM
Royaume-Uni	Oui (100 %)	En 2 ^{ème} ligne quand les sulfamides sont contre-indiqués.
Italie	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Portugal	En cours	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	2 décembre 2009 (Inscription)
Indication	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : <ul style="list-style-type: none">en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie,en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée,en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.
SMR	Important
ASMR	ONGLYZA 5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone.
Etudes demandées	La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par ONGLYZA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement : <ul style="list-style-type: none">les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque ;les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et

	<p>adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie...);</p> <ul style="list-style-type: none"> • le taux de maintenance du traitement ; • la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; • l'évolution de l'HBA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). <p>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.</p> <p>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.</p>
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	15 mai 2013 (Extension d'indication)
Indication	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie
SMR	<p>Insuffisant et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en bithérapie, en addition à l'insuline lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat, pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>Faible et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, lorsque cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p>
ASMR	<p>En bithérapie, en association à l'insuline : sans objet</p> <p>En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 chez qui cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p>
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi demandée en décembre 2009, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude de phase IIIb randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5 mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie (étude D1680L00006).

Objectif principal de l'étude	Comparer les variations du taux d'HbA1c entre l'initiation du traitement et la 24ème semaine chez des patients diabétiques de type 2 recevant la saxagliptine à 5 mg par jour, versus placebo, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
Méthode	Etude randomisée, double aveugle, versus placebo, avec des groupes parallèles de patients
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients avec un diabète de type 2- Patients âgés de 18 à 78 ans- Indice de masse corporelle (IMC) ≤ 40 kg/m²- Taux d'HbA1c $\geq 7,0$ % et $\leq 10,0$ %- Traitement stable par une association de metformine (à la dose maximale tolérée et $\geq 1 500$ mg/j) et un sulfamide hypoglycémiant (à la dose maximale tolérée et ≥ 50 % de la dose maximale recommandée) depuis au moins 8 semaines
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Symptômes en lien avec un mauvais contrôle glycémique, incluant polyurie et polydipsie marquées avec perte de poids ≥ 10 % dans les 3 derniers mois précédant l'inclusion- Antécédent d'acidocétose diabétique ou de coma hyperosmolaire- Utilisation d'insuline, d'un inhibiteur de la DPP-4, d'un analogue GLP-1 et/ou d'un autre antidiabétique (autre que metformine et sulfamide hypoglycémiant) au cours des 3 mois précédant l'inclusion- Clairance de la créatinine estimée <60 ml/min- Insuffisance cardiaque congestive définie par un score NYHA (New York Heart Association) de classe III ou IV et/ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche <40 %- Maladie hépatique active et/ou fonction hépatique significativement anormale définie par des concentrations en aspartate aminotransférase et/ou alanine aminotransférase > 3 fois la limite supérieure normale, et/ou une bilirubinémie $> 2,0$ mg/dl (>34 μmol).- Créatine kinase ≥ 10 fois la limite supérieure normale
Cadre et lieu de l'étude	35 centres de 6 pays (Royaume-Uni, Canada, Australie, Inde, Corée et Thaïlande).
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (1 :1) dans un des 2 groupes : <ul style="list-style-type: none">- saxagliptine 5 mg/j,- placebo, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
Déroulement de l'étude	Les patients, répondant aux critères d'inclusion, étaient préalablement sélectionnés et devaient continuer leur traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant au cours des 2 semaines précédant la randomisation.

Critère de jugement principal	A 24 semaines, variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Variation par rapport à la valeur initiale de :</p> <ul style="list-style-type: none"> o la glycémie postprandiale 2 h après le petit déjeuner o la glycémie à jeun <p>Proportion de patients atteignant le seuil glycémique (taux d'HbA1c < 7 %)</p> <p>Variation par rapport à la valeur initiale des concentrations à jeun en :</p> <ul style="list-style-type: none"> o cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides, o insuline, peptide C et glucagon. <p>Variation de la qualité de vie des patients mesurée par le questionnaire EQ-5D.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour mettre en évidence une différence d'HbA1c de 0,40 % (écart-type 1,1 %) entre les 2 groupes de traitement sur les variations absolues entre la valeur initiale et à la 24 ^{ème} semaine à un seuil de 5 %, avec une puissance de 80 %, 240 patients randomisés et traités étaient nécessaires. En estimant un taux de perte de vue de 4 % le nombre de patients randomisés nécessaire était de 250.
Analyse statistique	<p>L'analyse principale des critères de jugement d'efficacité a été réalisée sur la population des patients en intention de traiter qui correspond aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> o randomisés et ayant reçu au moins une fois la saxagliptine ou le placebo, au cours des 24 semaines de l'étude, o et disposant, pour au moins un des critères d'efficacité, d'une mesure à la randomisation et d'au moins une mesure après la randomisation. <p>La population pour l'analyse de la tolérance était constituée par l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une fois la saxagliptine ou le placebo (population d'analyse de tolérance).</p> <p>Analyse principale en LOCF¹⁵ par un modèle ANCOVA (ajustement selon les caractéristiques initiales des patients)</p> <p>Analyses secondaires selon une procédure de tests hiérarchisés, une comparaison initiale devant présenter des résultats statistiquement significatifs (p<0,05) pour permettre la comparaison suivante. Cette analyse a été effectuée sur la population en ITT.</p>

Résultats :

Au total, 257 patients ont été randomisés : 129 dans le groupe saxagliptine et 128 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Populations d'analyse – n (%)

	Saxagliptine	Placebo
Population en intention de traiter (ITT)	127 (98,4)	128 (100)
Population per protocole	108 (83,7)	112 (87,5)
Population Tolérance	129 (100,0)	128 (100)

Le pourcentage de patients sortis d'étude a été de 12,4 % (n=16) dans le groupe saxagliptine et de 11,7 % (n=17) dans le groupe placebo. Le motif le plus fréquent était l'aggravation du diabète de type 2 (6,2 % des patients du groupe saxagliptine versus 5,5 % des patients du groupe placebo).

¹⁵ LOCF : Last Observation Carried Forward. Il s'agit des derniers résultats disponibles pour un critère donné.

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement, excepté sur le taux d'HbA1c, la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun, plus élevés dans le groupe saxagliptine. Ces différences ont été prises en compte dans l'analyse statistique en intégrant les valeurs à l'inclusion en tant que co-variables. L'âge moyen des patients était de 57 ans (dont 21,7 % ≥65 ans).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Saxagliptine 5 mg/j (N=129)	Placebo (N=128)
Age (ans)		
moyenne (ET)	57,2 (9,55)	56,8 (11,49)
< 65 ans	78,3 %	74,2 %
≥ 65 ans	21,7 %	25,8 %
Sexe, n (%)		
Masculin	80 (62,0)	74 (57,8)
Féminin	49 (38,0)	54 (42,2)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatique	70 (54,3)	71 (55,5)
Caucasien	59 (45,7)	57 (44,5)
Poids (kg) moyenne (ET)	82,4 (19,86)	80,3 (18,47)
IMC (kg/m²) moyenne (ET)	29,4 (5,26)	29,1 (4,93)
HbA1c (%)		
moyenne (ET)	8,38 (0,856)	8,19 (0,832)
médiane	8,30	8,10
Glycémie postprandiale (mg/dl)		
Valeurs manquantes	7	6
moyenne (ET)	269,18 (76,814)	265,60 (69,713)
médiane	265,77	261,26
Glycémie à jeun (mg/dl)		
Valeurs manquantes	6	5
moyenne (ET)	162,24 (47,322)	155,45 (38,370)
médiane	154,95	154,95
Dose de metformine (mg/j) moyenne (ET)	1 956,98 (430,92)	1 957,03 (422,02)
Dose de sulfamide hypoglycémiant (mg/j)		
Glimepiride		
nombre de patients n (%)	58 (45,0)	61 (47,7)
moyenne (ET)	5,21 (1,51)	4,89 (1,44)
Gliclazide		
nombre de patients n (%)	57 (44,2)	52 (40,6)
moyenne (ET)	157,89 (99,51)	161,54 (90,02)
Glibenclamide		
nombre de patients n (%)	10 (7,8)	10 (7,8)
moyenne (ET)	14,50 (5,50)	16,50 (5,36)
Glipizide		
nombre de patients n (%)	5 (3,9)	4 (3,1)
moyenne (ET)	20,00 (12,25)	15,00 (5,77)

Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 24 semaines

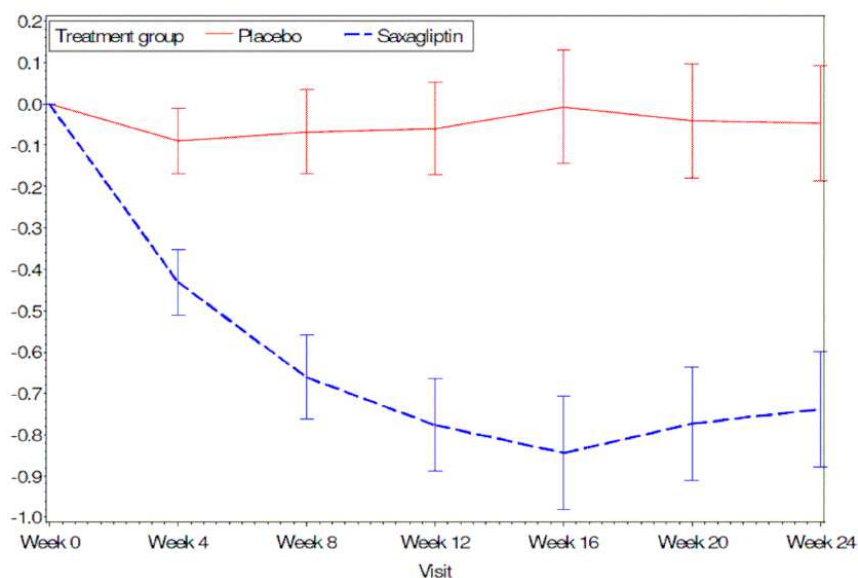
Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux moyen ajusté d'HbA1c a été observée dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au groupe placebo, avec -0,74 % versus -0,08 % après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les groupes : -0,66 %, IC_{95 %} [-0,86 ; -0,47], p<0,0001).

Tableau 3 : Variation du taux d'HbA1c (%) à 24 semaines (LOCF ; population ITT)

	Saxagliptine 5 mg/j	Placebo
n/N analysés	127/127	127/128
Moyenne initiale (ETM*)	8,37 (0,075)	8,17 (0,073)
Moyenne Semaine 24 (ETM*)	7,63 (0,089)	8,12 (0,098)
Variation par rapport à l'état initial, Moyenne ajustée (ETM*) IC _{95 %}	-0,74 (0,075) [-0,89 ; -0,60]	-0,08 (0,074) [-0,23 ; 0,07]
Différence entre les traitements de la moyenne ajustée (ETM*) IC _{95 %} p	- 0,66 (0,099) [-0,86 ; -0,47] <0,0001	

*Erreur Type de la Moyenne

Figure 1 : Variation du taux moyen ajusté d'HbA1c (%) sur 24 semaines (LOCF ; population ITT)



Critères secondaires de jugement

➤ Variation de la glycémie postprandiale mesurée 2h après le petit déjeuner

Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante de la glycémie postprandiale a été observée dans le groupe saxagliptine 5 mg/j que dans le groupe placebo : -11,66 mg/dl versus +5,08 mg/dl après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les groupes : -16,74 mg/dl, IC_{95 %} [-31,85 ; -1,62], p=0,0301).

➤ Variation de la glycémie à jeun

Après 24 semaines de traitement, il n'y a pas eu de différence sur la glycémie à jeun entre le groupe saxagliptine 5 mg/j et le groupe placebo : -5,28 mg/dl versus +2,62 mg/dl après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les traitements : -7,90 mg/dl, IC_{95 %} [-16,96 ; 1,15], NS).

➤ Proportion de patients atteignant le seuil glycémique (taux d'HbA1c <7 %)

Dans la mesure où il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le critère « variation de la glycémie à jeun », les résultats sur le taux de répondeurs ne peuvent pas être présentés.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes de traitement sur les critères biologiques (lipides sériques, insuline sérique à jeun, peptide C et glucagon) et la qualité de vie.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données de l'étude clinique versus placebo sur 24 semaines

Au cours des 24 semaines de l'étude, l'exposition moyenne au traitement a été comparable : 158,9 ± 31,41 jours dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et 160,1 ± 29,73 jours dans le groupe placebo.

Un taux de 62,8 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un événement indésirable (EI) versus 71,7 % dans le groupe placebo.

Un taux de 16,3 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un EI évalué relié au traitement par l'investigateur versus 10,2 % dans le groupe placebo.

Les taux d'EI ayant conduit à une sortie d'étude étaient de 0,8 % dans le groupe saxagliptine versus 2,3 % dans le groupe placebo. Une proportion plus importante de patients du groupe placebo a présenté un EI grave (EIG) avec 5,5 % versus 2,3 % dans le groupe saxagliptine.

La majorité des EI ont été d'intensité faible à modérée. Aucun décès n'a été rapporté.

Tableau 4 : Tolérance générale - Nombre de patients (%)

	Saxagliptine 5 mg/j (N=129)	Placebo (N=128)
Patients avec au moins un EI, n (%)		
Total	81 (62,8)	91 (71,7)
Relié au traitement	21 (16,3)	13 (10,2)
Sorties d'étude pour EI, n (%)	1 (0,8)	3 (2,3)
Patients avec au moins un EIG, n (%)		
Total	3 (2,3)	7 (5,5)
Relié au traitement	1 (0,8)	0
Sorties d'étude pour EIG, n (%)	0	1 (0,8)
Décès	0	0

Note : les hypoglycémies sont incluses dans ce tableau

Tolérance spécifique

Les résultats relatifs à certains EI d'intérêt sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Tolérance spécifique - EI par système d'organe cible ; Nombre de patients (%)

	Saxagliptine 5 mg/j (N=129)	Placebo (N=128)
Hypoglycémies, n (%)	13 (10,1)	8 (6,3)
<i>hypoglycémies confirmés*</i>	2 (1,6)	0
Infections**, n (%)	34 (26,4)	44 (34,4)
<i>rhinopharyngite</i>	8 (6,2)	12 (9,4)
<i>infection des voies urinaires</i>	4 (3,1)	8 (6,3)
<i>infection des voies respiratoires supérieures</i>	6 (4,7)	6 (4,7)
<i>pharyngite</i>	0	3 (2,3)
<i>candidose orale</i>	0	3 (2,3)

	Saxagliptine 5 mg/j (N=129)	Placebo (N=128)
Troubles gastro-intestinaux, n (%)	24 (18,6)	23 (18,0)
<i>diarrhée</i>	7 (5,4)	5 (3,9)
<i>flatulence</i>	4 (3,1)	0
<i>gastrite</i>	3 (2,3)	3 (2,3)
<i>nausée</i>	2 (1,6)	4 (3,1)
<i>constipation</i>	1 (0,8)	3 (2,3)
Affections hépatiques, n (%)	1 (0,8)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané***, n (%)	0	1 (0,8)
Lymphopénie, n	0	0
Thrombocytopénie, n	0	0
Œdème localisé, n	0	0
Événement cardiovasculaire confirmé, n (%)	1 (0,8)	0
Réactions d'hypersensibilité, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)
Pancréatite, n (%)	1 (0,8)	0
Fracture, n (%)	0	1 (0,8)

* Glycémie capillaire \leq 50 mg/dL associée à des symptômes d'hypoglycémie.

** Seules les infections observées chez plus de 5 % des patients d'un des groupes de traitement sont présentées dans le tableau.

*** Seules les affections de la peau et du tissu sous-cutané concernant au moins 2 patients sont présentées dans le tableau.

➤ Hypoglycémie

Le pourcentage de patients présentant un EI de type « hypoglycémie » (reflétant un diagnostic d'hypoglycémie) ou une hypoglycémie confirmée (mesurée par une glycémie capillaire \leq 50 mg/dl associée à des symptômes d'hypoglycémie) était légèrement supérieur dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au placebo :

- 10,1 % dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et 6,3 % dans le groupe placebo pour l'ensemble des EI de type « hypoglycémie »,
- 2 patients (1,6 %) dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et aucun patient dans le groupe placebo pour l'ensemble des hypoglycémies confirmées.

Par ailleurs, aucune hypoglycémie majeure (i.e nécessitant une assistance médicale) n'a été observée. Pour 1 patient du groupe saxagliptine 5 mg/j et 2 patients du groupe placebo les hypoglycémies ont conduit à une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant.

➤ Infection

Le pourcentage de patients présentant un EI de type infections et infection invasive a été inférieur dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au groupe placebo (26,4 % versus 34,4 %). Les infections les plus fréquemment rapportées (\geq 2 % des patients) étaient des rhinopharyngites (respectivement 6,2 % versus 9,4 %), des infections des voies respiratoires supérieures (4,7 % dans chaque groupe), des infections des voies urinaires (3,1 % versus 6,3 %), des pharyngites (0 versus 2,3 %) et des candidoses orales (0 versus 2,3 %).

➤ Affection gastro-intestinale

Le pourcentage de patients présentant une affection gastro-intestinale était comparable entre les 2 groupes de traitement (18,6 % versus 18,0 %). Les affections les plus fréquemment rapportées (\geq 2 % des patients) étaient des diarrhées (5,4 % versus 3,9 %), des flatulences (3,1 % versus 0), des gastrites (2,3 % dans chaque groupe), des nausées (1,6 % versus 3,1 %) et des constipations (0,8 % versus 2,3 %). Aucune EIG gastro-intestinal n'a été observé et un cas de distension abdominale a conduit à la sortie d'étude chez un patient du groupe placebo.

➤ Affection hépatique

Seul un patient (0,8 %) du groupe saxagliptine 5 mg/j a présenté une hépatite asymptomatique. Celle-ci a été diagnostiquée à la dernière visite de l'étude et aucun traitement n'a été entrepris pour la prise en charge de cet EI.

➤ Tolérance cutanée

Un cas d'ulcère cutané a été rapporté chez un patient du groupe placebo.

➤ Événement indésirable cardiovasculaire

Un EI cardiovasculaire confirmé a été observé chez un patient (0,8 %) du groupe saxagliptine 5 mg/j : un cas d'occlusion d'une artère carotide, considéré comme non relié au traitement.

➤ Réaction d'hypersensibilité

Un patient (0,8 %) de chaque groupe a présenté une réaction d'hypersensibilité (urticaire). Cet EI a été considéré comme non relié au traitement.

➤ Pancréatite

Un patient du groupe saxagliptine 5 mg/j (0,8 %) a présenté une pancréatite. Au cours de l'étude ce patient a d'abord présenté une hépatite non symptomatique. Après la fin du suivi (jour 170), une pancréatite asymptomatique d'intensité légère a été diagnostiquée sur une augmentation des concentrations en lipases sériques lors d'un examen biologique. Ces EI (hépatite et pancréatite) ont tous deux été considérés comme reliés au traitement par l'investigateur.

➤ Fracture

Un patient du groupe placebo (0,8 %) a présenté une fracture costale.

➤ Lymphopénie, thrombocytopénie et œdème localisé

Aucun cas n'a été identifié pour ces EI au cours des 24 semaines de suivi.

9.2.1 Données des PSUR

Le laboratoire a fourni les données des 6 PSUR couvrant la période du 31 juillet 2009 au 30 juillet 2012, déjà évalués par la Commission dans le cadre de l'examen de l'extension d'indication en association avec l'insuline (cf Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2013).

9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP :

« Expérience post-commercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés

Le tableau 2 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés après la commercialisation. Les fréquences sont fondées sur l'expérience issue des essais cliniques.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables ¹
Effet indésirable	
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité ² (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Angioedème (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Rare
Dermatite	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Rash ²	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

¹ Les fréquences estimées reposent sur l'analyse groupée d'essais cliniques avec la saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones.

² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas aux critères du tableau 1.

Description d'effets indésirables sélectionnés

En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent).

Hypoglycémie

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,2 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo. »

9.2.3 Plan de gestion des risques¹⁶

Les principaux risques identifiés sont : réactions d'hypersensibilité, pancréatites, infections, événements gastro-intestinaux.

Les principaux risques potentiels sont : lésions cutanées à type d'ulcérations, d'érosions et de nécroses cutanées, lymphopénie, thrombopénie, hypoglycémie, infections opportunistes, fracture osseuse, et réactions cutanées sévères dont syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson.

9.2.4 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incrétino-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance¹⁷ a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*¹⁸. en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas

¹⁶ Version 2 (28 juin 2012)

¹⁷ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

¹⁸ Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

de sujets diabétiques traités par incrétines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés ».

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS Printemps 2014 en cumul mobile annuel, ONGLYZA a fait l'objet de 342 071 prescriptions.

09.4 Résumé & discussion

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5 mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.

Au total, 257 patients ont été randomisés : 129 dans le groupe saxagliptine et 128 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 57 ans (23,7 % ≥65 ans). Le pourcentage de patients du groupe saxagliptine sortis d'étude a été de 12,4 % (n=16) et celui du groupe placebo de 11,7 % (n=17). Le motif le plus fréquent a été l'aggravation du diabète de type 2 (6,2 % des patients du groupe saxagliptine versus 5,5 % des patients du groupe placebo).

Après 24 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur de la saxagliptine par rapport au placebo a été observée en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine ; la différence entre metformine/sulfamide/saxagliptine et metformine/sulfamide/placebo a été de **-0,66 % IC95 % = [-0,86 ; -0,47 %] p<0,0001**.

En trithérapie, la variation de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après le petit déjeuner a été plus importante dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo : -11,66 mg/dl versus +5,08 mg/dl (Différence -16,74 mg/dl, p=0,0301). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la variation de la glycémie à jeun entre les 2 groupes. On ne dispose pas de résultat exploitable sur le taux de répondeurs (taux HbA1c<7 %).

Un taux de 62,8 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un événement indésirable (EI) versus 71,7 % dans le groupe placebo. Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe saxagliptine ont été des infections (en majorité rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires), des troubles gastro-intestinaux et des hypoglycémies.

09.5 Programme d'études

Les résultats de l'étude clinique de phase IV (SAVOR), randomisée, en double aveugle, versus placebo, de l'effet de la saxagliptine sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez 16 500 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans, sont en cours d'évaluation à l'EMA.

Les résultats de l'étude clinique de phase IIIb/IV (GENERATION), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus glimépiride, de l'effet de la saxagliptine chez les patients âgés, diabétiques de type 2, non contrôlés sous metformine en monothérapie, sont en cours d'évaluation à l'EMA.

Les résultats finaux de l'étude DIAPAZON ayant pour objectif de décrire l'utilisation de la saxagliptine en vie réelle et d'évaluer son impact sur l'état de santé des patients diabétiques de type 2 en France sont prévus pour juillet 2015.

Un programme de 5 études pharmaco-épidémiologiques destinées respectivement à évaluer les événements cardiovasculaires majeurs, le risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance hépatique aiguë, le risque infectieux, l'impact sur les lymphocytes et le risque d'hypersensibilité sévère, d'angioedème et d'autres réactions cutanées sévères va être mené sur 4 bases de données différentes, dont 2 aux Etats-Unis (HIRD et Medicare Part D) et 2 au Royaume-Uni (GPRD et THIN).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.

La saxagliptine (ONGLYZA) représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ ONGLYZA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ ONGLYZA est un traitement à utiliser en trithérapie orale en association à la metformine et un sulfamide, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique n'a pas permis d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique :

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

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

La spécialité ONGLYZA n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en trithérapie orale, compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (données de morbi-mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONGLYZA est important dans l'extension d'indication de l'AMM « En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie ».

La Commission donne un avis favorable 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'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, la Commission de la transparence considère que ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, à savoir, en association à la metformine et un sulfamide lorsqu'une bithérapie par ces médicaments associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

011.3 Population cible

La population cible d'ONGLYZA dans cette extension d'indication correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par une trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique n'a pas permis d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le nombre de patients traités en bithérapie par metformine et sulfamide est estimé à 24,6% des patients traités par antidiabétiques oraux seuls, soit 571 000 patients. Le nombre de patients ayant une HbA1c >7% est estimé à 50% selon des données d'ENTRED.

La population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait à **285 000 personnes**.

La population cible de ONGLYZA, en trithérapie, en association à un sulfamide et à la metformine se situe au sein de cette population.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.