

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**ONGLYZA** (saxagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP 4)**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement du diabète de type 2**

## L'essentiel

- ▶ ONGLYZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone.
- ▶ Son effet en termes de réduction du taux d'HbA1c est modeste par rapport aux alternatives, mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines.

## Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides), glitazones. Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007). Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie ( <i>voir note page suivante</i> )	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie : - metformine + insulinosécréteur + glitazone - ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

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

*Note* – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucosidases.

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

## ■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'apport de la saxagliptine en association à la metformine, à un sulfamide ou à une glitazone ne peut être défini. ONGLYZA doit être utilisé en association à la metformine lorsque les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire, exercice physique) et la metformine seule ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

La place des associations sulfamide + saxagliptine ou glitazone + saxagliptine est limitée aux cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine. Cependant, les contre-indications de la metformine et de la saxagliptine étant proches, ces associations ne concerneraient que les patients intolérants à la metformine.

De plus, la place de l'association glitazone + saxagliptine est très limitée compte tenu de l'usage restreint des glitazones en monothérapie.

ONGLYZA n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

## Données cliniques

- Trois études randomisées ont comparé en double aveugle l'efficacité et la tolérance de l'ajout de saxagliptine ou de placebo chez 1 260 diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine, glibenclamide ou glitazone. Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c après l'ajout de saxagliptine par rapport à l'ajout de placebo a été :
  - avec metformine : -0,83 % (IC 95 % [-1,02 ; -0,63] ;  $p < 0,0001$ ) ;
  - avec glibenclamide : -0,72 % (IC 95 % [-0,88 ; -0,56] ;  $p < 0,0001$ ) ;
  - avec glitazone : -0,63 % (IC 95 % [-0,84 ; -0,42] ;  $p < 0,0001$ ).
- Une étude randomisée a comparé l'ajout de saxagliptine ou d'un autre inhibiteur de la DPP-4 chez 801 diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine en monothérapie. Après 18 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine sur la réduction d'HbA1c a été montrée.
- Une méta-analyse (ayant inclus 29 essais) évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétonomimétiques (dont les inhibiteurs de la DPP-4) a conclu à une efficacité modeste de ces produits : réduction du taux d'HbA1c de 0,74 % par rapport au placebo pour les inhibiteurs de la DPP-4, non inférieure à celle obtenue par des comparateurs actifs.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous saxagliptine ont été des infections et des troubles gastro-intestinaux. Les réactions d'hypersensibilité ont été plus nombreuses qu'avec le placebo. Les profils de tolérance de la sitagliptine et de la saxagliptine ne semblent pas différents.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ONGLYZA dans ses indications en bithérapie orale est important.
- ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

