

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

20 mai 2015

**BYETTA 5 µg, solution injectable en stylo prérempli 1,2 ml**

B/1 (CIP : 34009 378 092 6 9)

B/3 (CIP : 34009 378 093 2 0)

**BYETTA 10 µg, solution injectable en stylo prérempli**

B/1 (CIP : 34009 378 094 9 8)

B/3 (CIP : 34009 378 095 5 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	Exénatide
Code ATC (2014)	A10BX04 (Autres antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- à la metformine</li><li>- aux sulfamides hypoglycémiant</li><li>- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant</li></ul> <p><b>chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.</b></p> <p><b>BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date de l'AMM initiale : 20 novembre 2006 Plan de gestion des risques Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, hors insuline A10BX04 Exénatide

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté publié au JO du 26/03/2008.

La Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu de BYETTA était **important** :

- en bithérapie : en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant<sup>1</sup>
- en trithérapie : en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant<sup>1</sup> ou en association à l'insuline et à la metformine<sup>2</sup>

et que BYETTA apportait une amélioration du service médical rendu :

- **mineure (IV)** dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements<sup>1</sup>.
- de **niveau V** en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments<sup>2</sup>.

Le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription en bithérapie avec l'insuline au motif que l'association d'un analogue du GLP-1 avec l'insuline basale seule n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce jour. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR de BYETTA dans toutes les indications de son AMM.

En 2007, dans son avis d'inscription, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par BYETTA, ayant pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HBA1c à la mise sous traitement) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HBA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

Les résultats de cette étude sont présentés en annexe et sa conclusion au paragraphe 4.3.2.

<sup>1</sup> HAS. BYETTA. Avis de la Commission de transparence. Inscription. 28 février 2007.

<sup>2</sup> HAS. BYETTA. Avis de la Commission de transparence. Extension d'indication. 5 novembre 2014.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiants
- aux thiazolidinediones<sup>3</sup>
- à la metformine et une thiazolidinedione<sup>3</sup>
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans<sup>4</sup> metformine et/ou pioglitazone<sup>3</sup> chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. »

### 03.2 Posologie

« Afin d'améliorer la tolérance digestive, le traitement par BYETTA doit être démarré pendant au moins un mois à la dose de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour. La dose d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures à 10 µg deux fois par jour, ne sont pas recommandées. [...]

#### Populations particulières :

##### *Patients âgés*

Chez les patients de plus de 70 ans, BYETTA doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

##### *Insuffisants rénaux*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min) aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min), l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence.

BYETTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

##### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'exénatide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. »

---

<sup>3</sup> L'indication en association avec la pioglitazone est caduque car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

<sup>4</sup> Le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription en bithérapie avec l'insuline au motif que l'association d'un analogue du GLP-1 avec l'insuline basale seule n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce jour (Avis de la Commission de transparence en date du 5 novembre 2014).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 En association avec un traitement ADO

L'étude Davies (2009)<sup>5</sup> de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en ouvert a comparé l'efficacité et la tolérance de l'exénatide à l'insuline glargine, en association à un traitement ADO chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés par ce dernier, avec un surpoids (IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>) et un risque cardiovasculaire élevé.

Les résultats sur le critère principal de jugement, à savoir un critère composite : HbA1c ≤ 7,4% et gain de poids ≤ 1 kg, ne sont pas présentés dans la mesure où les recommandations en vigueur sur la prise en charge du diabète de type 2 recommandent, pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 %. Un objectif glycémique moins exigeant n'est envisageable que dans certains cas particuliers (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 si la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères).

#### 4.1.2 En bithérapie en association avec la metformine

L'étude Gallwitz (2012)<sup>6</sup> multicentrique, en ouvert avait pour objectif principal de déterminer si l'exénatide était non inférieur au glimépiride en termes de délai jusqu'à l'échec du traitement chez des patients DT2 non contrôlés par la metformine à dose optimale.

Selon les recommandations de la HAS, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine (en bithérapie) en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémifiants, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c, si l'IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants. Les patients inclus dans l'étude Gallwitz ne répondant pas à ces critères, ses résultats ne sont pas présentés.

#### 4.1.3 En bi- ou trithérapie

Dans l'étude LEAD 6<sup>7,8</sup>, l'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide en association à la metformine ± un sulfamide par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement, chez 464 patients DT2. La non-infériorité de l'association metformine ± sulfamide + liraglutide par rapport à l'association metformine ± sulfamide + exénatide a été établie. Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide mais la différence entre ces 2 analogues du GLP-1 était faible (différence entre liraglutide et exénatide : -0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ; p<0,0001).

---

<sup>5</sup> Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1153-62

<sup>6</sup> Gallwitz B, Guzman J, Dotta F et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ;379 :2270-8.

<sup>7</sup> Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009 ;374:39-47.

<sup>8</sup> Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M et al. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. *Diabet Med* 2011 ;28:715-23.

Les résultats d'une étude (Violante, 2012)<sup>9</sup> de comparaison de l'exénatide en trithérapie (+ metformine + sitagliptine) à l'exénatide en bithérapie (+ metformine) chez des patients insuffisamment contrôlés par une association metformine + sitagliptine ne sont pas présentés car cette étude ne correspond pas à la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 actuellement en vigueur.

#### 4.1.4 Conclusion

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes allant du 01 avril 2013 au 30 septembre 2013, du 01 octobre 2013 au 31 mars 2014, du 01 avril 2014 au 30 septembre 2014). Ces données de pharmacovigilance concernent les spécialités à base d'exénatide administré deux fois par jour ainsi que celles à base d'exénatide administré une fois par semaine (BYDUREON).

► La 1<sup>ère</sup> version du PGR de BYETTA a été soumise à l'EMA le 1<sup>er</sup> novembre 2005 et a régulièrement fait l'objet de révisions. En France, un PGR public existe depuis avril 2008, date de mise à disposition de BYETTA sur le marché national. Certains risques identifiés font l'objet d'une surveillance particulière et ont donné lieu à la mise en place d'études. Il s'agit des risques de pancréatite, d'insuffisance rénale aiguë et de perte de poids aiguë. De plus, certains risques potentiels sont également surveillés : risques liés au développement d'anticorps anti-exénatide (notamment réactions de type anaphylactique), événements cardio-vasculaires, néoplasie pancréatique et thyroïdienne et néoplasie suite à l'association avec une insuline.

Pour rappel, la réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission de transparence en juillet 2013, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments, a été clôturée. 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 surveiller<sup>10</sup>. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission reste attentive.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission en novembre 2014, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

---

<sup>9</sup> Violante R, Oliveira JH, Yoon KH et al. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin. *Diabet Med* 2012;29:e417-24.

<sup>10</sup> Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014 ; 370:794-7.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

### 4.3.1 Données de prescription des panels

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), BYETTA a fait l'objet de 52 566 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 4.3.2 Etude observationnelle CHOICE

Cf annexe pour la méthodologie et les résultats de l'étude

Les médecins ayant participé à l'étude CHOICE sont globalement représentatifs des médecins endocrinologues. En revanche, l'étude CHOICE ne reflète pas la prise en charge des patients traités par insuline ou BYETTA par les médecins généralistes (taux de participation très faible et inclusion de moins de 10% des patients de l'étude). Le laboratoire n'a pas fourni d'éléments permettant de garantir la représentativité des patients inclus.

Les données présentées montrent également que les patients inclus dans les essais cliniques fournis dans le dossier d'inscription de BYETTA présentaient des caractéristiques similaires à ceux inclus dans l'étude observationnelle, en termes d'âge, d'ancienneté du diabète, d'importance du déséquilibre glycémique à l'initiation du traitement. Une différence est retrouvée en revanche sur l'IMC, plus élevé pour les patients inclus dans l'étude observationnelle que pour ceux ayant été inclus dans les essais (34.9 kg/m<sup>2</sup> dans l'étude CHOICE pour un IMC compris entre 30.6 et 31.4 kg/m<sup>2</sup> dans les essais). La majorité des patients sous BYETTA étaient auparavant traités par au moins 2 ADO.

Le taux de modification significative de traitement à 24 mois a été plus élevé sous BYETTA, avec des résultats en termes d'HbA1c similaires dans les deux groupes pour une fréquence d'hypoglycémies moindre, une perte de poids pour les patients sous BYETTA, au prix de troubles gastro-intestinaux beaucoup plus fréquents et d'une fréquence d'arrêt de traitement plus importante pour les patients traités par BYETTA (faible probabilité de rester sous traitement à 2 ans et pourcentage élevé d'arrêt définitifs).

La transposabilité des données des essais cliniques, malgré des populations relativement comparables, n'est donc pas garantie du fait des arrêts de traitement fréquents pour les patients traités par BYETTA.

Les résultats de l'étude européenne et française sont concordants.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>11</sup>.

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 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, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine si

<sup>11</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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.

Dans ses recommandations, la HAS précise que l'association GLP-1 + insuline relève d'un avis spécialisé.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 28 février 2007 et du 5 novembre 2014, la place de BYETTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 février 2007 et du 5 novembre 2014 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

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

► BYETTA entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'hyperglycémie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BYETTA est important dans ses indications, excepté dans l'indication en bithérapie en association à l'insuline seule où il est non établi en l'absence de données cliniques.

► Les spécialités BYETTA sont une alternative thérapeutique :

- chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.
- 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 diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, 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 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.

En l'absence de données cliniques sur l'injection d'exénatide en association à l'insuline basale seule, BYETTA n'a pas de place en bithérapie avec l'insuline basale.

► 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 susceptibles de bénéficier de BYETTA est

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

Au vu des résultats de l'étude post-inscription à 24 mois, un impact faible de BYETTA est retrouvé sur la réduction de l'HbA1C, associée à une perte de poids. L'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, tout comme l'impact sur l'organisation des soins n'ont pas été étudiés et ne sont pas quantifiables.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, notamment du fait des arrêts de traitement fréquents sous BYETTA, probablement liés à des troubles fonctionnels gastro-intestinaux fréquents.

En conséquence, compte tenu des données disponibles, l'intérêt de santé publique rendu par BYETTA est faible en cas d'échec d'une bithérapie orale et BYETTA ne présente pas d'intérêt de santé publique en cas d'échec d'une monothérapie orale.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BYETTA reste important dans le traitement du diabète de type 2 en association :**

- à la metformine
  - aux sulfamides hypoglycémiant
  - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**
- à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

**Dans le traitement du diabète de type 2 en association à une insuline basale sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments, en l'absence de données cliniques versées au dossier, la Commission considère que le service médical rendu par BYETTA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.**

**Dans les indications obsolètes en association aux thiazolidinediones, la Commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.**

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne :

- un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications du traitement du diabète de type 2 en association :
  - à la metformine
  - aux sulfamides hypoglycémiant
  - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

**chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**

  - à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
  
- un 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 en association à une insuline basale sans metformine et dans les indications en association aux thiazolidinediones.

**► Taux de remboursement proposé : 65 %**

**► Conditionnements**

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

**RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION  
BYETTA® (exénatide)  
ETUDE CHOICE  
Laboratoire LILLY**

Réunion du groupe ISP du 21 novembre 2012

## I. Contexte

Pour BYETTA, une demande d'étude émanant de la Commission de la transparence a été inscrite dans l'avis du 28/02/2007. Le libellé de cette demande était le suivant :

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

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

La convention laboratoire-CEPS initiale prévoyait une réévaluation de l'ASMR de BYETTA dans un délai de 3 ans après inscription. Dans ce cadre, le laboratoire a fourni le rapport de résultats de l'étude CHOICE, mise en place en réponse à la demande de la Commission.

Cette étude épidémiologique, observationnelle, multicentrique, européenne (6 pays participants : France, Allemagne, Suède, Danemark, Belgique et Grèce) a inclus 150 médecins (120 endocrinologues et 30 généralistes) et était constituée de 2 cohortes de patients DT2, suivis pendant deux ans : les patients ayant initié un traitement par BYETTA et les patients ayant initié un traitement par insuline, lors de l'inclusion dans l'étude. L'objectif principal de cette étude était d'estimer la durée de traitement avant qu'une modification significative<sup>12</sup> ne devienne nécessaire (le critère de jugement principal étant le temps passé entre l'initiation et cette « modification significative », avec une analyse de type Kaplan-Meier). Les objectifs secondaires étaient de décrire les patients et les facteurs de mise sous traitement, de suivre leur évolution clinique sur 24 mois (HbA1c, pourcentage de patients à l'objectif glycémique, poids), d'évaluer la tolérance, la qualité de vie, les raisons d'arrêt du traitement, l'utilisation des ressources).

Ce rapport de résultat inclut les résultats de l'étude européenne et détaille en particulier le volet français de cette étude.

## II. Principaux résultats

### A. Résultats du volet français de l'étude

<sup>12</sup> **Définition de la « modification significative de traitement » :**

- Pour les patients sous insuline :
  - Addition d'un nouveau médicament hypoglycémiant
  - Modification du nombre d'injections quotidiennes
  - Arrêt de l'insuline
  - Substitution d'une insuline humaine par une analogue (et inversement)
- Pour les patients sous BYETTA
  - Addition d'un nouveau médicament hypoglycémiant
  - Arrêt de BYETTA

Sur le total des patients inclus, 290 étaient français, dont 94 (32.4%) sous insuline et 196 (67.6%) sous BYETTA.

A l'inclusion dans l'étude, les patients de la cohorte BYETTA présentaient une corpulence plus importante que ceux de la cohorte insuline (Poids moyen de 99.0 kg vs 79.7 kg et IMC moyen de 34.9 vs 28.4 kg/m<sup>2</sup>) et étaient plus jeunes (58.7 ans vs 65.7 ans). Ils présentaient moins fréquemment que les patients sous insuline une complication microvasculaire (11.7% vs 22.3%).

Concernant leur diabète, les patients de la cohorte BYETTA présentaient un diabète moins ancien (9.9 ans vs 13.3 ans), avec une HbA1c moyenne de 8.51 % vs 9.19%.

Dans les 12 mois précédant la mise en route du trt injectable, le traitement par ADO était comparable entre les cohortes (20,9% des patients de la cohorte BYETTA et 20,2% de la cohorte insuline étaient traités par 1 ADO ; 62,2% et 63,8% respectivement étaient traités par au moins 2 ADOs).

Au moment de la mise en route du traitement injectable, 84,2% des patients de la cohorte BYETTA et 79,8% de la cohorte insuline étaient traités par au moins 1 ADO, dont respectivement 18,3% et 28,7% étaient traités par 1 ADO et 65,8% et 51,1% étaient traités par au moins 2 ADOs (2 ou 3). Aucune information concernant la prise d'ADO n'a été rapportée pour 15,8% des patients de la cohorte BYETTA et 20,2% de la cohorte insuline.

L'analyse du critère principal de jugement (modification significative du traitement à 24 mois) a porté sur 194 patients (soit 66.9% de la cohorte initiale) : 127 patients traités par BYETTA (64.8%) et 67 patients traités par insuline (71.3%).

**Sur ce critère, 21.3% des patients de la cohorte BYETTA et 16.4% des patients de la cohorte insuline ont présenté une modification significative de leur traitement pendant les deux ans de suivi.**

L'arrêt du traitement initial a concerné 16.5% des patients de la cohorte BYETTA et 6.0% des patients de la cohorte insuline. L'ajout d'un nouveau traitement a concerné 15.7% des patients traités par BYETTA et 16.4% des patients traités par insuline.

**La diminution de l'HbA1c a été de -0.85 (+/-1.32) pour les patients traités par BYETTA (diminution de 8.45 à 7.65%) et de -1.32 (+/-1.74) pour les patients traités par insuline (de 8.95 à 7.60%).**

Dans le même temps, les patients traités par BYETTA ont perdu -2.4 (+/-4.4) kg en moyenne et ceux traités par insuline ont grossi de +1.4 (+/-4.3) kg.

Le pourcentage de patients avec au moins un symptôme gastro-intestinal a été de 32.7% pour les patients traités par BYETTA contre 4.8% seulement des patients traités par insuline. Il s'agissait de nausées et de vomissements le plus souvent.

Les hypoglycémies ont concerné, sur la période 0-3 mois, 14.2% des patients de la cohorte BYETTA et 14.9% de ceux sous insuline et, sur la période 3-6 mois, 14.2% des patients traités par BYETTA et 19.4% des patients sous insuline.

## **B. Résultats de l'étude au niveau européen**

Au total, 2 492 patients ont été inclus dans l'étude européenne, dont 1 315 (52.8%) étaient traités par insuline et 1 177 (47.2%) par BYETTA. Sur le total des patients inclus, 290 étaient français (un effectif de 500 patients français était prévu au protocole), dont 94 (32.4%) sous insuline (pour 300 prévus) et 196 (67.6%) sous BYETTA (pour 200 prévus).

Les patients ayant débuté un traitement par BYETTA étaient en moyenne plus jeunes (58.1 vs 63.7 ans), présentaient un diabète un peu moins ancien (8 vs 10 ans), avaient un IMC plus important (35.3 vs 29.7) et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion moins élevé (8.4 vs 9.2).

**Le taux de modification significative de traitement à 24 mois (critère de jugement principal de l'étude) a été de 42.2% pour les patients traités par BYETTA et de 36.0% pour ceux traités par insuline.** La probabilité de rester sous traitement à 2 ans a été de 57.6% [54.4 ; 60.7] pour les patients traités par BYETTA versus 72.6% [69.8 ; 75.4] pour ceux traités par insuline. Au

cours du suivi, 35.3% des patients ont arrêté définitivement leur traitement par BYETTA versus 6.0% des patients traités par insuline.

**L'évolution de l'HbA1c (%) a été de -1.28 [-1.42 ; -1.14] pour les patients traités par BYETTA et de -1.24 [-1.38 ; -1.11] pour ceux traités par insuline.**

Le poids des patients (entre l'inclusion et la dernière valeur disponible) a diminué en moyenne de -2.84 kg [-3.45 ; -2.23] chez les patients traités par BYETTA et a augmenté de +1.47 kg [+0.87 ; +2.07] chez ceux traités par insuline.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement hypoglycémique a été de 19.4% chez ceux traités par BYETTA versus 32.1% chez ceux traités par insuline ( $p < 0.001$ ).

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un symptôme gastro-intestinal a été de 29.4% chez ceux traités par BYETTA versus 5.0% chez ceux traités par insuline ( $p < 0.001$ ).