

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2013

ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés

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

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

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	saxagliptine
Code ATC (2013)	A10BH03 (inhibiteur de la DPP-4 ou gliptine)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la B/30 comprimés Collectivités (CSP L.5123-2) pour les B/30 et B/90 comprimés
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 <u>en association avec l'insuline (avec ou sans metformine)</u> , 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	<u>Insuffisant et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en bithérapie</u>, 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. 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.
ASMR	En bithérapie, en association à l'insuline : sans objet 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	ONGLYZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. En trithérapie, la place de la saxagliptine, au regard de sa faible efficacité et des doutes quant à son profil de tolérance, sera précisée après la réévaluation de l'ensemble des gliptines.
Recommandations	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi¹ demandée en décembre 2009, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication. La Commission souhaite réévaluer l'ensemble des incrétines, gliptines et analogues du GLP1, dans l'ensemble de leurs indications thérapeutiques compte tenu des données disponibles pour le profil de tolérance en particulier l'effet pancréatique, de la quantité d'effet observée en termes de contrôle glycémique et de leur place dans la stratégie thérapeutique.

¹ Cette étude, demandée par la Commission dans son avis du 2 décembre 2009, doit avoir pour objectif « de décrire en situation réelle de traitement :

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 1er octobre 2009 Date de l'extension d'indication : 22 novembre 2011	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2013 A A10 A10B A10BH A10BH03	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques, hors insuline Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) saxagliptine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une nouvelle indication dans le traitement du diabète de type 2 pour la spécialité ONGLYZA 5 mg, à savoir en bithérapie en association à l'insuline ou en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

La saxagliptine dosée à 5 mg a obtenu une AMM européenne le 1^{er} octobre 2009 dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. Dans son avis du 2 décembre 2009, la Commission a octroyé pour ces indications un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale.

La spécialité ONGLYZA 5 mg est inscrite sur la liste des spécialités remboursables, agréée aux Collectivités et commercialisée en France depuis le 4 septembre 2010.

Une AMM a été accordée en février 2011 pour un dosage plus faible en saxagliptine (2,5 mg) destiné à l'adaptation posologique chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée à sévère. Dans son avis du 21 septembre 2011, la Commission a octroyé pour ONGLYZA 2,5 mg un SMR insuffisant. Le laboratoire avait retiré sa demande d'inscription.

Au regard des avis rendus le 18 juillet 2012 par la Commission de la transparence concernant les autres inhibiteurs de la DPP-4 (JANUVIA/XELEVIA, sitagliptine) indiqués notamment en bithérapie en association à l'insuline et pour lesquels la Commission a attribué un SMR insuffisant dans cette indication, le laboratoire Bristol-Myers Squibb sollicite le remboursement uniquement dans l'indication en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

Dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire a fourni notamment les résultats d'une étude pivot.

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 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 (*indication déjà évaluée par la CT* mais obsolète, les glitazones n'étant plus disponibles en France*)
- **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. »**

* Indications déjà évaluées par la CT (cf avis du 2 décembre 2009)

04 POSOLOGIE DANS LA NOUVELLE INDICATION

« La dose recommandée d'ONGLYZA est de 5 mg une fois par jour en association avec la metformine, l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant.

L'efficacité et la tolérance de la saxagliptine en trithérapie orale en association avec la metformine et une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

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 (voir rubrique 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. 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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La tolérance 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.

Mode d'administration

ONGLYZA peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive, associée à une morbidité et une mortalité importante due aux complications micro et macrovasculaires qu'elle engendre. L'hyperglycémie chronique est l'élément pathogénique primordial des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et l'une des composantes du risque macrovasculaire (coronaropathie, artérite des membres inférieurs).

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

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

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par des mesures hygiénodététiques (lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire) qui représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

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

Les dernières mises à jour des recommandations internationales présentent les orientations découlant des résultats des grands essais (VADT, ACCORD, ADVANCE et résultats du suivi à 10 ans d'UKPDS) et de la mise à dispositions des médicaments incrétinomimétiques (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines).

Les recommandations du NICE² positionnent en bithérapie ou en trithérapie les inhibiteurs de la DPP-4 et recommandent leur maintien uniquement si une baisse significative du taux d'HbA1c (-0.5%) est atteinte en 6 mois.

Les dernières recommandations de l'ADA/EASD³ proposent une adaptation de l'objectif cible d'HbA1c (7% pour réduire le risque microvasculaire). Ces recommandations mises à jour en 2012⁴ ainsi que celles du SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁵, proposent désormais des objectifs glycémiques centrés sur le patient. Elles positionnent les inhibiteurs de la DPP-4 en bithérapie comme alternative aux sulfamides chez des patients chez qui les hypoglycémies ou la

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

³ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

⁴ Inzucchi S *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

prise de poids peuvent poser problème. Elles reconnaissent le passage d'une bithérapie à une autre bithérapie comme alternative à une escalade directe.

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés (>9,0%), 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. Aussi, il est recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline³.

En cas de contre indications ou d'intolérance à la metformine, ce sont les sulfamides qui 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.

La sitagliptine a été considérée par la Commission comme une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline / metformine (cf avis du 18 juillet 2012).

Dans son projet d'avis en date du 20 mars 2013 (en cours de phase contradictoire), la Commission a précisé que :

- les gliptines (dont la linagliptine, TRAJENTA) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie, en association à l'insuline
- la linagliptine représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline / metformine.

Il est souligné que cette situation thérapeutique (trithérapie en association à l'insuline et à la metformine) n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Dans ce cas, il s'agit des médicaments indiqués dans le diabète de type 2 :

- en bithérapie en association à l'insuline
- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

06.1 Médicaments

DCI	Classe pharmacothérapeutique identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
biguanide						
Metformine et ses génériques	Non	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (renouvellement d'inscription)	important		Oui
insulinosécréteurs						
Sulfamides hypoglycémiants et leurs génériques	Non			important		Oui
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	Non	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (renouvellement d'inscription)	important		Oui
incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1						
Exénatide	Non	BYETTA (Lilly)	Non évalué par la CT ⁶			
gliptines						
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	Oui	JANUVIA 100 mg/ XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012 (extension d'indication)	En bithérapie en association à l'insuline : SMR insuffisant En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine : SMR important	Sans objet ASMR V	Non Oui
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	Oui	GALVUS / JALRA (Novartis)	Non évaluée par la CT ⁷			
linagliptine	Oui	TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)	20 mars 2013	En bithérapie en association à l'insuline : SMR insuffisant En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine : SMR important	Sans objet ASMR V	Projet d'avis en cours de phase contradictoire

⁶ BYETTA (exénatide) a reçu le 16 février 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « BYETTA est également indiqué 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. »

⁷ Les spécialités à base de vildagliptine ont reçu le 20 septembre 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « en association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

La metformine et les sulfamides hypoglycémisants sont les comparateurs cliniquement pertinents en bithérapie en association à l'insuline.

En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, les comparateurs disposant de l'AMM sont les analogues du GLP-1 et les gliptines. On ne peut les considérer comme pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui	Toutes les indications sont éligibles au remboursement
Russie	Oui	Toutes les indications sont éligibles au remboursement
Brésil	Oui	Toutes les indications sont éligibles au remboursement
Espagne, Italie, Allemagne	Oui	Toutes les indications sont éligibles au remboursement
UK	Oui	En 2 ^{ème} ligne de traitement lorsque les sulfamides sont contre-indiqués

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande une étude pivot (étude CV181057⁸), randomisée, en double aveugle, évaluant la saxagliptine versus placebo en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par insulinothérapie seule ou par l'association insuline/metformine.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CV181057 : en association à l'insuline avec ou sans metformine

Objectif et méthodologie : Etude de phase III, randomisée 2:1, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association insuline + saxagliptine à celles de l'association insuline + placebo (avec ou sans metformine) après 24 semaines de traitement.

L'étude a également inclus une phase d'extension de 28 semaines en double aveugle.

Les objectifs de cette période de suivi à long terme étaient d'évaluer la tolérance et la variation à 52 semaines par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c, de la dose quotidienne d'insuline

⁸ Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. Curr Med Res Opin. 2012 Apr;28(4):513-23.

administrée, du pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c <7% et du poids. Cette phase étant à visée exploratoire (critères de jugement multiples, pas de tests statistiques réalisés) est décrite à titre informatif mais aucune conclusion ne peut en être tirée.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée selon le traitement associé par metformine ou non.

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 11\%$) par une insulinothérapie (par insuline intermédiaire ou à action lente ou mixte à dose stable ≥ 30 UI/j et ≤ 150 UI/j), éventuellement associée à une dose stable de metformine depuis au moins 8 semaines.

Critères de non inclusion : autre traitement antidiabétique au cours des 8 dernières semaines, antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque congestive classe III ou IV selon la définition de la NYHA, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%) au cours des 6 derniers mois, contre-indications à la metformine⁹

Schéma d'administration :

Ont été randomisés 455 patients pour recevoir :

- soit l'association insuline + saxagliptine 5 mg/j $\pm$ metformine (n=304)
- soit l'association insuline + placebo $\pm$ metformine (n=151).

Durant les 24 premières semaines de traitement, les doses d'insuline et de metformine prescrites à la randomisation devaient rester stables. Le protocole prévoyait néanmoins une augmentation ou une diminution des doses d'insuline de plus ou moins 20% au maximum au cours de cette phase. Entre les 24^{ème} et 52^{ème} semaines, l'ajustement de la dose d'insuline et le changement du type d'insuline étaient autorisés.

Tous les patients devaient poursuivre le programme de régime alimentaire et d'exercice physique recommandé pendant toute la durée de l'étude.

Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base

Le protocole prévoyait l'inclusion de 390 patients (260 dans le groupe saxagliptine, 145 dans le groupe placebo) pour mettre en évidence une différence de 0,35% sur la variation du taux d'HbA1c avec une puissance de 90% et un risque alpha global de 0,05.

Des analyses sur ce critère de jugement, prévues au protocole, dans des sous groupes de patients (en fonction du traitement associé à l'insuline par metformine ou non, de la valeur initiale du taux d'HbA1c, de l'IMC, de l'ancienneté du diabète) ont été réalisées. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'ayant été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut donc être exclue. En conséquence, on ne peut conclure sur la base de ces analyses exploratoires qui ne sont donc pas présentées.

Principaux critères secondaires de jugement après 24 semaines de traitement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun (GAJ)
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7%
- dose quotidienne moyenne d'insuline administrée

Autre critère :

Utilisation d'un traitement de secours¹⁰

⁹ Principales contre-indications à la metformine : insuffisance rénale

¹⁰ Etait considéré comme traitement de secours toute modification de la dose et/ou du type d'insuline ou abandon de l'étude en raison d'un contrôle glycémique insuffisant.

Résultats :

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient :

- âgés en moyenne de 57,2 ans (77% des patients étaient âgés de moins de 65 ans),
- en majorité obèses (IMC moyen d'environ 32,3 kg/m²).

L'ancienneté du diabète était de plus de 5 ans chez la majorité des patients.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,66 ± 0,88%. La majorité des patients (environ 40%) avaient une HbA1c comprise entre 8 et 9%. 25,1% des patients avaient un taux d'HbA1c inférieur à 8% et un taux d'HbA1c ≥ 9% concernait 33% des patients. A noter qu'à l'inclusion les taux d'HbA1c étaient élevés.

Les patients étaient traités par une insuline :

- à action mixte majoritairement (59,9% dans le groupe saxagliptine et 50,3% dans le groupe placebo),
- à action intermédiaire (respectivement 17,8% et 21,2%),
- ou à action lente (respectivement 17,1% et 19,2%).

La dose moyenne d'insuline était de 54,2 U/j chez l'ensemble des patients randomisés.

La dose moyenne de metformine reçue a été de 1 805 mg dans le groupe saxagliptine et de 1 861 mg dans le groupe placebo. Elle a été administrée chez 69% des patients (314/455).

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus

	Groupe placebo N=151	Groupe saxagliptine N=304	Total N=455
Age moyen (écart-type ET)	57,3 (9,27)	57,2 (9,43)	57,2 (9,37)
Age N (%)			
<65 ans	118 (78,1)	233 (76,6)	351 (77,1)
≥65 ans	33 (21,9)	71 (23,4)	104 (22,9)
≥75 ans	3 (2,0)	6 (2,0)	9 (2,0)
IMC moyen à l'inclusion (kg/m²) (ET)	31,76 (4,76)	32,57 (5,65)	32,30 (5,38)
IMC à l'inclusion N (%)			
<30 kg/m ²	61 (40,4)	108 (35,5)	169 (37,1)
≥30 kg/m ²	90 (59,6)	196 (64,5)	286 (62,9)
HbA1c valeurs basales moyennes (ET)	8,64 (0,86)	8,67 (0,90)	8,66 (0,88)
HbA1c valeurs basales (catégorie) [N (%)]			
<8%	38 (25,2)	76 (25,0)	114 (25,1)
≥8% et <9%	65 (43,0)	126 (41,4)	191 (42,0)
≥9%	48 (31,8)	102 (33,6)	150 (33,0)
Ancienneté du diagnostic du diabète N (%)			
Durée moyenne (ET)	12,2 (7,37)	11,8 (6,93)	12,0 (7,07)
≥5 ans	127 (84,1)	258 (84,9)	385 (84,6)
≥10 ans	94 (62,3)	169 (55,6)	263 (57,8)
GAJ moyenne basale [mg/dL] (ET)*	173,1 (55,8)	173,5 (54,3)	173,4 (54,7)

* valeurs disponibles chez 453 patients (groupe placebo n = 150, groupe saxagliptine n = 303)

Critère principal de jugement :

Tableau 2 : évolution du taux d'HbA1c à 24 semaines :

Groupes de traitement	N	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (écart type)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (DS)	Différence/comparateur moyenne, IC 95%, p
insuline + placebo ± metformine	149	8,66 (0,07)	-0,32 (0,07)	
insuline + saxagliptine ± metformine	300	8,67 (0,05)	-0,73 (0,05)	- 0,41 [-0,59 ; -0,24] p<0,0001

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous insuline + saxagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre saxagliptine et placebo : -0,41%, IC95% [-0,59 ; -0,24] ; p<0,0001). A noter que l'effet de la saxagliptine a été maximal jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent faiblement.

Critères secondaires de jugement :

➤ variation moyenne de la glycémie à jeun (GAJ)

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

➤ pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7%

L'objectif thérapeutique sous insulinothérapie a été atteint par 17,3% des patients analysés du groupe saxagliptine (52/300) et 6,7% des patients du groupe placebo (10/149).

➤ dose quotidienne moyenne d'insuline administrée

La dose moyenne d'insuline administrée a été de 55,1 U/j dans le groupe saxagliptine et de 60,3 U/j dans le groupe placebo.

Autre critère : utilisation d'un traitement de secours

Le pourcentage de patients ayant nécessité au moins une fois un traitement de secours a été de 31,8% dans le groupe placebo et 22,7% dans le groupe saxagliptine.

Données de suivi à 52 semaines

Parmi les 455 patients inclus initialement, 402 (88,4%) sont entrés dans la phase d'extension (268 patients du groupe saxagliptine 88,2%, 134 patients du groupe placebo, 88,7%) et 371 (81,5%) ont terminé le suivi de 52 semaines, dont 246 patients du groupe saxagliptine (80,9%) et 125 patients (82,8%) du groupe placebo¹¹.

A 52 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été de -0,70±0,07% dans le groupe saxagliptine (n=244) et de -0,36±0,09% dans le groupe placebo (n=124), différence entre les groupes de -0,34 IC95% [-0,56 ; -0,13] p non calculé.

L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c<7%) a été atteint par 21,3% des patients (n=64) sous saxagliptine et 8,7% des patients sous placebo (n=13).

¹¹ A noter que la raison la plus fréquente de sortie d'étude au cours des 52 semaines a été : le retrait du consentement du patient (17 patients dans le groupe saxagliptine et 7 dans le groupe placebo) et la survenue d'un événement indésirable (10 patients sous saxagliptine, 3 sous placebo).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude CV181057

Il y a eu au moins un événement indésirable chez 71,5% des patients sous placebo (108/151) et 66,4% des patients sous saxagliptine (202/304).

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- hypoglycémies pour 26,5% des patients sous placebo et 22,7% des patients du groupe saxagliptine
- infections (principalement rhinopharyngite, infections urinaires et infections des voies aériennes supérieures) chez 41,1% des patients sous placebo, 35,5% des patients sous saxagliptine
- affections de la peau et du tissu sous cutané, essentiellement dermatite allergique, ulcère cutané, urticaire, rash, chez 8 patients sous placebo, 15 sous saxagliptine
- événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable, accident ischémique transitoire) chez 2 patients du groupe placebo et 4 patients du groupe saxagliptine.

Ces événements ont été liés au traitement chez 22,5% des patients sous placebo (soit 34 patients) et 18,4% des patients sous saxagliptine (56 patients). L'événement imputable au traitement le plus fréquent a été l'hypoglycémie, d'intensité faible à modérée, chez 22 patients sous placebo et 31 sous saxagliptine.

Des événements indésirables sévères ont été observés chez 38 patients au total (13 sous placebo, 25 sous saxagliptine).

Parmi les événements spécifiques aux gliptines, ont été observés :

- des réactions d'hypersensibilité (urticaire) chez 1 patient sous placebo, 3 sous saxagliptine
- des fractures chez 3 patients de chaque groupe
- une pancréatite chez 1 patient sous placebo.

Aucune différence n'a été observée sur la variation de poids entre les groupes placebo et saxagliptine à 24 et 52 semaines de traitement.

Des arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 3 patients du groupe placebo et 9 du groupe saxagliptine.

8.2.2 Données issues du RCP

« Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale persistante et sévère. La résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la saxagliptine. Si une pancréatite est suspectée, ONGLYZA et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés.

Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème.

Bien qu'une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées liées au diabète. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable d'ONGLYZA. Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée. »

Le RCP précise que la saxagliptine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant des réactions anaphylactiques, des chocs anaphylactiques et des angioedèmes, avec la saxagliptine ou tout autre inhibiteurs de la DPP-4.

8.2.3 Données issues des 6 premiers PSUR (périodes du 31 juillet 2009 au 30 juillet 2012)

L'analyse du dernier PSUR (période du 21 janvier 2012 au 30 juillet 2012) a identifié 31 cas de prurit, 26 cas de rash, 13 cas d'urticaire, 28 cas de pancréatites et 23 cas de douleurs abdominales¹².

Une analyse des 6 premiers PSUR spécifique à la survenue de réactions d'hypersensibilité et de pancréatite est disponible. Au cours de cette période :

- concernant les réactions d'hypersensibilité :

- 93 cas graves ont été identifiés parmi lesquels 25 cas d'angioedème, 16 cas d'urticaire, 9 cas d'hypersensibilité, 7 réactions anaphylactiques, 5 chocs anaphylactiques
- 94 cas non graves dont 44 cas d'urticaire et 26 d'hypersensibilité ont été relevés.
- Dans l'étude de morbi-mortalité (SAVOR) qui est en cours, 22 événements ont été recensés.
- Parmi tous ces cas, aucun n'a nécessité une hospitalisation ou n'a menacé le pronostic vital.

- concernant les pancréatites :

- 113 cas graves dont 80 pancréatites, 31 pancréatites aiguës et 2 cas de pancréatite chronique ont été relevés.
- Dans l'étude SAVOR, il y a eu jusqu'à présent 37 cas de pancréatites, 10 cas de pancréatites aiguës et 4 de pancréatite chronique.

Le RCP et le PGR ont été mis à jour pour intégrer les risques identifiés suivants : pancréatite, réactions d'hypersensibilité sévères (réaction anaphylactique, angioedème), troubles gastro-intestinaux (dont nausées), dermatite, prurit.

Les 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.

08.3 Résumé & discussion

La saxagliptine en association à une insulinothérapie, associée ou non à la metformine dans le diabète de type 2, a été évaluée dans une étude randomisée 2:1, en double aveugle versus placebo, chez 455 patients insuffisamment contrôlés, âgés en moyenne de 57 ans, en majorité obèses, traités pendant 24 semaines. Cette étude a comporté une phase de suivi en double aveugle d'une durée de 28 semaines.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de $8,7 \pm 0,9\%$.

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec insuline + saxagliptine ± metformine qu'avec insuline + placebo ± metformine (différence entre saxagliptine et placebo : $-0,41\%$, IC95% $[-0,59 ; -0,24]$; $p < 0,0001$).

¹² Pour la sitagliptine (JANUVIA - PSUR du 4 août 2009 au 3 août 2011), les cas les plus fréquemment rapportés ont été : des affections gastro-intestinales, avec un total de 1 933 rapports incluant 2 488 événements, principalement pancréatite (459 événements), pancréatite aiguë (133) nausées (268) et diarrhée (244) ; des affections de la peau et du tissu sous-cutané avec 1 190 événements, essentiellement éruption cutanée (317 cas), prurit (178 cas) et urticaire (105 cas) ; des troubles du métabolisme et de la nutrition avec 850 événements dont hypoglycémie (628 événements), diminution de l'appétit (78 événements) et hyperglycémie (38 événements).

Pour la linagliptine (TRAJENTA), l'analyse des 2 premiers PSUR (du 2 mai 2011 au 2 mai 2012) a mis en évidence 29 cas de pancréatite et 3 cas d'hypersensibilité.

L'effet de la saxagliptine sur les taux d'HbA1c a été maximal jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement puis il diminue.

Les résultats du suivi à long terme à 52 semaines sont exploratoires et n'ont donc pas un niveau de preuve suffisant pour en tirer des conclusions.

Le taux de répondeurs est faible, l'objectif thérapeutique sous insulinothérapie n'ayant été atteint après 24 semaines de traitement que par 17,3% des patients du groupe saxagliptine (52/300) et 6,7% des patients du groupe placebo (10/149)

La majorité des patients (70%) étant sous trithérapie par insuline / metformine / saxagliptine, les données permettant d'évaluer la bithérapie insuline / saxagliptine sont limitées.

Un groupe de comparaison avec un schéma optimisé d'insulinothérapie aurait été utile pour discerner l'intérêt de l'ajout de la saxagliptine.

L'EPAR précise que les arrêts de traitement pour manque de contrôle glycémique ont concerné 22,7% des patients du groupe saxagliptine et 32,8% des patients du groupe placebo¹³. Près d'un tiers des patients de chaque groupe a eu recours à un traitement de secours.

Globalement, l'effet de la saxagliptine est conforme à la quantité d'effet observée au sein de la classe mais apparaît plus faible.

Cet effet, principalement évalué en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes¹⁴ et plus faible que celui observé avec les autres gliptines^{15, 16, 17, 18}. Les auteurs d'une méta-analyse ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques ont conclu à une efficacité modeste de ces molécules (diminution du taux d'HbA1c par rapport au placebo de -0,74% IC 95% [-0,85 ; -0,62] pour les gliptines, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs).

Aucune étude n'a montré une supériorité de la saxagliptine dans ses indications de l'AMM par rapport à un traitement de référence¹⁹.

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

Dans cette étude, les principaux événements indésirables ont été des hypoglycémies (22,7% avec saxagliptine versus 26,5% avec placebo) et des infections principalement des voies aériennes supérieures et urinaires (35,5% versus 41,1%). Ont été plus fréquents dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo : les arrêts de traitement pour événement indésirable (9 patients versus 3), les événements sévères (25 versus 13), l'hypoglycémie imputable au traitement (31 versus 22), les événements cardiovasculaires (4 versus 2), les événements cutanés (15 versus 8), les réactions d'hypersensibilité (3 versus 1).

¹³ EMA. Assessment report of saxagliptin - EPAR. 20 octobre 2011

¹⁴ Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- o -1 à -1,5% avec la metformine
- o -1 à -1,5% avec les sulfamides
- o -0,8% avec les glinides
- o -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases.

¹⁵ Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

¹⁶ Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2

¹⁷ Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors . Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, Vol 34, Supplement 2, May 2011

¹⁸ Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été plus importante chez les patients sous insuline + sitagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre sitagliptine et placebo : -0,56%, IC95% [-0,70 ; -0,42] ; p<0,001) dans une étude ayant inclus 641 patients. Cette diminution est du même ordre de grandeur dans les strates de patients ayant reçu ou non la metformine (Cf avis CT JANUVIA / JANUMET / XELEVIA / VELMETIA du 18 juillet 2012).

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec insuline + linagliptine ± ADO (dont metformine pour 75% des patients) qu'avec insuline + placebo ± ADO (différence entre linagliptine et placebo : -0,65%, IC95% [-0,74 ; -0,55] ; p<0,0001) dans une étude ayant inclus 1 261 patients.

¹⁹ T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

La variation de poids à 24 et 52 semaines de traitement n'a pas été différente entre placebo et saxagliptine.

L'analyse des 6 premiers PSUR a mis en évidence 187 réactions d'hypersensibilité (dont 93 cas graves parmi lesquels 25 cas d'angioedème, 16 cas d'urticaire, 9 cas d'hypersensibilité, 7 réactions anaphylactiques, 5 chocs anaphylactiques) et 113 cas graves de pancréatites (dont 80 pancréatites, 31 pancréatites aiguës et 2 cas de pancréatite chronique).

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend notamment le suivi des risques suivants : les hypoglycémies (particulièrement en association avec un sulfamide), les troubles gastro-intestinaux, les pancréatites et les réactions d'hypersensibilité, d'angioedème et d'urticaire. Les risques potentiels identifiés sont les lésions cutanées, les réactions d'hypersensibilité sévères (dont syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson), les infections et le risque de fracture osseuse.

Une étude²⁰, menée par un groupe indépendant de chercheurs académiques, suggère une augmentation du risque de pancréatite et de modifications cellulaires précancéreuses (appelées métaplasies des canaux pancréatiques) chez des patients diabétiques de type 2 traités par incrétines (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4). Les résultats de cette étude sont en cours d'évaluation par les autorités de santé européennes. En parallèle, la FDA enquête sur une augmentation du risque de pancréatite et d'altérations précancéreuses due aux incrétines.

08.4 Programme d'études

Parmi les essais actuellement en cours :

- l'étude SAVOR, étude clinique de phase IV, randomisée en double aveugle, versus placebo, va évaluer l'effet de la saxagliptine sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez 16 500 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans
- l'étude GENERATION, étude clinique de phase IIIb/IV, randomisée en double aveugle, contrôlée versus glimépiride, va évaluer l'effet de la saxagliptine chez les patients âgés diabétiques de type 2 non contrôlés sous metformine en monothérapie
- l'étude DIAPAZON a 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
- 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).

²⁰ L'étude a été réalisée à partir de l'examen d'un petit nombre d'échantillons de tissus pancréatiques, prélevés chez des donneurs d'organes présentant ou non un diabète et dont le décès résulte d'une autre cause que le diabète.

09 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les gliptines (dont la saxagliptine) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie, en association à l'insuline.

En trithérapie, la place de la saxagliptine, au regard de sa faible efficacité et des doutes quant à son profil de tolérance, sera précisé après la réévaluation de l'ensemble des gliptines.

Il est souligné que cette situation thérapeutique (trithérapie en association à l'insuline et à la metformine) n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2 et que sa pertinence clinique soulève des interrogations.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

010.1.1. En bithérapie, en association à l'insuline

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

ONGLYZA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Considérant :

- l'absence de recommandations pour la pratique clinique pour cette bithérapie et le fait que les seuls antidiabétiques recommandés en association à l'insuline et utilisés en pratique sont la metformine et les sulfamides,
 - l'absence d'étude comparant l'association insuline + saxagliptine versus insuline + metformine ou versus insuline + sulfamide qui aurait permis de quantifier l'intérêt et l'apport de cette bithérapie,
 - le faible nombre de patients traités par insuline seule (30%) dans l'étude qui compare la saxagliptine à un placebo, en association à l'insuline,
 - les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiaque, hépatique, pancréatique, cutané et les réactions d'hypersensibilité qui sont mal cernés,
- le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGLYZA, en bithérapie, en addition à l'insuline ne peut être qualifié.

Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en bithérapie en association à l'insuline. En effet, en cas d'instauration de traitement par insuline, la metformine est le traitement de référence à associer. Dans une revue systématique²¹ ayant inclus 23 essais, un total de 2 117 patients et ayant évalué la metformine associée à l'insuline versus l'insuline seule, l'association insuline + metformine a été associée, par rapport à l'insuline seule à une réduction du taux d'HbA1c plus importante (différence inter groupes de -0,60% IC95% [-0,89 ; -0,31] p<0,001) et à un gain de poids (+ 1 kg). D'après les recommandations^{3, 5}, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées.

²¹ Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

Intérêt de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²².

Au vu des résultats de l'essai clinique réalisé versus placebo sur le seul contrôle glycémique, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité ONGLYZA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, par rapport aux bithérapies actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement, y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par ONGLYZA au besoin de santé publique identifié.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONGLYZA 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 est insuffisant et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines pour une prise en charge par la solidarité nationale.

010.1.2. En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine

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

ONGLYZA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

La quantité d'effet observée dans l'étude en termes de réduction du taux d'HbA1c est modeste et plus faible que celle observée pour les 2 autres gliptines évaluées par la Commission dans des études de méthodologie similaire. Par ailleurs, les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiaque, hépatique, pancréatique, cutané et les réactions d'hypersensibilité sont mal cernés et une enquête est en cours par les autorités américaines et européennes sur l'augmentation du risque pancréatique^{20,23}. Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

La place de la saxagliptine, au regard de sa faible efficacité et de son profil de tolérance, sera précisée après la réévaluation de l'ensemble des gliptines.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²².

²² Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

²³ Deborah Cohen. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. News BMJ 2013;346:f2607

Au vu des résultats de l'essai clinique réalisé versus placebo sur le seul contrôle glycémique, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité ONGLYZA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, par rapport aux trithérapies actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement, y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par ONGLYZA au besoin de santé publique identifié.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONGLYZA, 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, est faible et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines.

➤ **En bithérapie, en association à l'insuline :**

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

➤ **Dans l'indication en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :**

Avis favorable à l'inscription de la spécialité ONGLYZA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30 et B/90) dans l'indication pré citée à la posologie de l'AMM dans l'attente de la réévaluation des gliptines.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

➤ **En bithérapie, en association à l'insuline :** sans objet

➤ **En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :**

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.

010.3 Population cible

La population cible d'ONGLYZA en trithérapie correspond aux patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés (HbA1c > 7%) par l'association insuline et metformine.

Pour rappel, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée par l'Assurance Maladie à 4,4 % en 2009²⁴, soit 2,9 millions de personnes. Le taux de croissance annuel est estimé à 4,7% (taux calculé sur les données du seul régime général).

Compte tenu de la prévalence de 2009 et de sa progression et en considérant que le taux de progression est stable en l'absence d'actualisation de cette donnée, la prévalence du diabète traité serait de près de 3,02 millions de personnes en 2012.

Les données 2007-2010 de l'étude ENTRED apportent également de nouvelles précisions^{25,26, 27}.

²⁴ Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *BEH 2010 ; 42-43 : 425-31*

Parmi les patients diabétiques, 91,9% seraient des diabétiques de type 2, soit environ 2,78 millions de personnes.

➤ Population de l'indication en association à l'insuline + metformine :

Populations considérées	Effectifs considérés	Commentaires	Sources
Patients traités par insuline en 2007 (23% des patients DT2 en 2007)	358 000		Avis CT LANTUS (2009)
- Dont insuline seule (39.0%) - Dont insuline + ADO (61.0%)	139 620 218 380	14.1% des patients DT2 sont traités par insuline dont 5.5% par insuline seule	Etude ECODIA 2, mars 2007
Sous-population sous insuline+ADO - 51.5% avec HbA1c >7%	218 380 <u>112 465</u>		Etude ECODIA 2, mars 2007
Total population cible dans cette indication	<u>112 465 patients</u>		

Au total, la population cible d'ONGLYZA dans l'extension d'indication en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, est estimée au maximum à 113 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes de données

La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi¹ demandée en décembre 2009, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication.

²⁵ Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010 Diaporama : Caractéristiques des personnes diabétiques, risque vasculaire, complications et prise en charge médicale (mise à jour le 12 mars 2010). http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm

²⁶ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, Bourdel- Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwège E, pour le Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *BEH.* 2009 ; 42-43 : 450-455

²⁷ Fagot-Campagna A, Romon I et al (Institut de veille sanitaire) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf