

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 novembre 2014

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 (2013)	A10BX04 (Autres antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BYETTA en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. »

SMR	Important dans le traitement du diabète de type 2 en association à une insuline basale avec la metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
ASMR	En association à l'insuline basale et à la metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, compte tenu des données disponibles, à savoir une étude de non infériorité exénatide versus insuline lispro, BYETTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités BYETTA sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date de l'AMM initiale : 20 novembre 2006 Extension d'indication : 19 mars 2012 Plan de gestion des risques + suivi national	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2013 A A10 A10B A10BX A10BX04	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques, hors insuline Autres antidiabétiques, hors insuline Exénatide

02 CONTEXTE

Les spécialités BYETTA sont actuellement prises en charge dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie (avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou en trithérapie (avec metformine et sulfamide hypoglycémiant), chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements (Avis de la Commission du 28 février 2007, SMR important et ASMR IV chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant dans la prise en charge du diabète de type 2).

L'exénatide, principe actif de BYETTA est un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) qui stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, inhibe la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue le taux d'absorption intestinal du glucose.

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

Le bureau de la Commission, en sa séance du 12 mars 2014, a décidé de ne pas réaliser la réévaluation des incrétines. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller¹. 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.

La présente demande concerne l'inscription de BYETTA **en association à une insuline basale et à la metformine** chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments sur les listes sécurité sociale et collectivités.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans les indications en association à l'insuline basale sans metformine (au motif que l'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule

¹ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.

n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce jour) et en association à l'insuline basale et à la pioglitazone (dans la mesure où la pioglitazone n'est plus commercialisée en France).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiant
- aux thiazolidinediones²
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- à la metformine et une thiazolidinedione²

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 sans³ metformine et/ou pioglitazone² chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.** »

04 POSOLOGIE

« Afin d'améliorer la tolérance, 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.

BYETTA est disponible en stylo prérempli contenant 5 µg ou 10 µg/dose.

BYETTA peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure (60 minutes) précédant le petit déjeuner et le dîner (ou précédant les 2 principaux repas de la journée ; les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus).

BYETTA ne doit pas être administré après un repas. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

L'utilisation de BYETTA est recommandée chez les patients présentant un diabète de type 2 et déjà traités par metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone et/ou une insuline basale.

L'utilisation de BYETTA peut être poursuivie lorsqu'une insuline basale est ajoutée au traitement existant. Quand BYETTA est associé à un traitement par metformine et/ou pioglitazone, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue comparé à la metformine ou la pioglitazone seule. Ainsi, en association avec BYETTA, le traitement par metformine et/ou pioglitazone peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYETTA est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. Quand BYETTA est utilisé en association à l'insuline basale, la posologie de l'insuline basale doit être évaluée. Chez les patients ayant un risque accru d'hypoglycémie, une diminution de la posologie d'insuline basale est à envisager.

La dose quotidienne de BYETTA n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. L'autosurveillance glycémique peut cependant s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant ou la dose d'insuline basale.

² Indication obsolète la pioglitazone n'étant plus commercialisée en France depuis juillet 2011.

³ Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement en association avec une insuline basale sans metformine.

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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{4,5,6,7}

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Chez la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 % est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

⁴ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

⁵ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁶ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

⁷ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

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

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

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

Stratégie médicamenteuse :

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

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

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

- ✓ si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- ✓ si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.

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. Il est alors recommandé d'associer un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline⁸.

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

Chez les diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification habituelle consiste à agir sur la glycémie post prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide. En effet, à ce stade de la maladie, alors que les glycémies à jeun sont bien contrôlées avec l'insuline basale, les glycémies post prandiales contribuent de façon importante aux élévations de la glycémie totale et de l'HbA1c.^{9,10} Cependant, la stratégie d'intensification de l'insulinothérapie avec plusieurs injections d'insuline prandiale d'action rapide n'est pas toujours bien acceptée car elle expose les patients à un risque majoré d'hypoglycémie et à une prise de poids. Aussi la décision d'intensifier le traitement est souvent reportée.

⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

⁹ Riddle M. *et al* Contributions of Basal and Postprandial Hyperglycemia Over a Wide Range of A1c Levels Before and After Treatment Intensification in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 34:2508–2514, 2011

¹⁰ Monnier L. *et al* Postprandial and Basal Glucose in Type 2 Diabetes: Assessment and Respective Impacts. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011 ; 13, Supplement 1 : S25-S32

Les agonistes des récepteurs du GLP-1, en raison de leur efficacité sur le contrôle glycémique, sans risque ajouté d'hypoglycémie et d'une action bénéfique sur le poids, pourraient représenter une alternative thérapeutique d'intensification de l'insuline basale avant le recours aux multi injections d'insuline d'action rapide.

Cette alternative, qui s'inscrit dans le cadre d'une nouvelle stratégie de prise en charge individualisée des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale seule, est reconnue dans les dernières recommandations européennes et américaines qui précisent que la stratégie thérapeutique combinant l'insuline à une classe thérapeutique reposant sur le système des incrétines, en particulier l'association insuline-agoniste des récepteurs du GLP-1 peut aider certains patients à atteindre leur objectif. Ces associations se positionnent avant les schémas insuliniques comprenant plusieurs injections, jugées plus complexes.

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

Parmi les analogues du GLP-1, le lixisénatide (LYXUMIA) a l'indication en association avec l'insuline (en cours d'examen par la Commission de la transparence).

Quant aux gliptines, la linagliptine ou la sitagliptine représentent une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine^{11,12}. La place de la saxagliptine en trithérapie, au regard de sa faible efficacité et des doutes quant à son profil de tolérance, n'avait pas été précisée par la Commission dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des gliptines¹³.

La dapagliflozine, 1^{er} représentant de la classe thérapeutique des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie avec l'insuline et la metformine¹⁴. La canagliflozine et l'empagliflozine sont en cours d'évaluation par la Commission.

¹¹ Avis de la Commission de la transparence de TRAJENTA 5 mg. 20 mars 2013. SMR important en trithérapie

¹² Avis de la Commission de la transparence de JANUVIA 100 mg, JANUMET 50mg/1 000 mg. 18 juillet 2012. SMR important en trithérapie

¹³ Avis de la Commission de la transparence de ONGLYZA 5 mg. 15 mai 2013. SMR faible en trithérapie

¹⁴ Avis de la Commission de la transparence de FORXIGA 10 mg. 23 avril 2014. SMR modéré en trithérapie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification habituelle consiste à agir sur la glycémie post prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide à l'insuline basale. De plus, les médicaments autres que les sulfamides hypoglycémisants, indiqués en association à l'insuline avec la metformine, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat figurent dans le tableau ci-après.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications en association avec l'insuline et la metformine**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Agoniste du GLP-1						
LYXUMIA 10 µg, 20 µg, 10µg/20µg Solution injectable Lixisénatide Sanofi Aventis	Oui	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.	En cours d'évaluation	-	-	Non
Inhibiteurs de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg Comp. pelliculé Linagliptine*** Boehringer Ingelheim	Non	En association à l'insuline, avec ou sans metformine, 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.	20/03/2013	Insuffisant en bithérapie (+ insuline) Important en trithérapie (+insuline + metformine)	V dans la prise en charge	Non
ONGLYZA 5 mg Comp. pelliculé Saxagliptine*** AstraZeneca	Non	En association avec l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.	15/05/2013	Insuffisant en bithérapie (+ insuline) Faible en trithérapie (+insuline + metformine)	V dans la prise en charge	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications en association avec l'insuline et la metformine**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg Comp. pelliculé Sitagliptine*** MSD	Non	En addition 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.	19/09/2012	Modéré en bithérapie (+ insuline) Insuffisant en ass° avec metformine	V dans la prise en charge	50 mg : oui 25 mg : non
JANUVIA/XELEVIA 100 mg Comp. pelliculé Sitagliptine*** MSD	Non	En addition 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.	18/07/2012	Insuffisant en bithérapie (+ insuline) Important en trithérapie + (+insuline metformine)	- V dans la prise en charge	 Oui
GALVUS/EUCREAS 50 mg, Comprimé Vildagliptine*** Novartis	Non	En association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.	En cours d'évaluation	-	-	Non dans cette indication
VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, Comp. pelliculé Alogliptine Takeda	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	01/10/2014	Insuffisant en bithérapie (+ insuline) Modéré en trithérapie + (+insuline metformine)	- V dans la prise en charge	Non
Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2)						
FORXIGA 10 mg Comp. pelliculé Dapagliflozine AstraZeneca	Non	En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat	23/04/2014	Insuffisant en bithérapie en addition à l'insuline Modéré en trithérapie + (+insuline metformine)	- V dans la prise en charge	Non
INVOKANA 100 mg, 300 mg, Comp.pelliculé Canagliflozine Janssen	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014			
JARDIANCE 10 mg Comp. pelliculé Empagliflozine Boehringer Ingelheim	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	En cours d'évaluation	-	-	Non

* Classe pharmaco-thérapeutique ** Pour les autres indications se reporter au RCP des spécialités ***Existe en association fixe avec la metformine

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge
Royaume-Uni	Disponible et pris en charge
Espagne	Disponible et pris en charge
Allemagne	Disponible et pris en charge
Italie	Dossier de demande de remboursement en cours d'évaluation
Russie	Dossier de demande de remboursement non encore soumis
Etats-Unis	A l'AMM sans restriction particulière

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	28 février 2007 (inscription)
Indication	BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
SMR	Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. BYETTA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie. Le rapport efficacité/effets indésirables de BYETTA est important. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité. BYETTA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2. Le Service Médical Rendu est important
ASMR	BYETTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR 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.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par 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 durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la Transparence. Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats :

- d'une étude¹⁵, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en bithérapie (en association à l'insuline basale) ou en trithérapie (en association à l'insuline basale et à un antidiabétique oral : metformine ou pioglitazone, contrôlée versus placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ou par l'insuline basale associée à un antidiabétique oral.
- d'une étude¹⁶ ouverte, randomisée, de non infériorité versus insuline lispro, chez des patients non contrôlés sous insuline glargine+metformine.

Le laboratoire a également fourni les données de tolérance d'une étude de non infériorité comparant l'ajout de l'insuline lispro protamine à celui de l'insuline glargine sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par exénatide et ADO (metformine, metformine + sulfamide hypoglycémiant ou pioglitazone). Dans la mesure où cette étude n'avait pas pour objectif l'évaluation de l'exénatide, ses résultats ne sont pas présentés dans le présent avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de l'efficacité et de tolérance de l'exénatide en bithérapie (+insuline basale) ou en trithérapie (+insuline basale+ADO) versus placebo

Référence	Etude GWCO
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles de patients, contrôlée versus placebo
Déroulement de l'étude	Diagramme de déroulement de l'étude : Sélection Semaine -2 Randomisation Semaine 0 Augmentation de la dose d'exénatide Semaine 4 Analyse à 30 semaines Durées de traitement : 2 semaines, 4 semaines, 26 semaines. Groupes de traitement : - Placebo + Ins \ ADO - Exénatide 10 µg /j + Ins \ ADO - Exénatide 20 µg /j + Ins \ ADO Informations supplémentaires : N=259 patients DT2, Dose Ins = 20 UI/j ± ADO, 7,1% = HbA1c = 10,5%
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité de l'exénatide versus placebo sur la réduction du taux d'HbA1c à 30 semaines par rapport à la valeur initiale, en association à l'insuline basale avec ou sans antidiabétique(s) oral(ux), chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant avec ces traitements.

¹⁵ Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011 ;154:103-12

¹⁶ Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in diabetes. Diabetes Care publish ahead of print, published online July 10, 2014.

METHODE	
Principaux critères d'inclusion	- Diabète de type 2 - Age ≥ 18 ans - Poids stable depuis au moins 3 mois avant l'inclusion et $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$ - Diabète non contrôlé objectivé par un taux d'HbA1c $\geq 7,1\%$ et $\leq 10,5\%$ - Traitement par insuline glargine ($\geq 20 \text{ UI/j}$) seule ou en association avec un ADO à dose stable (Metformine $\geq 500 \text{ mg/j}$, pioglitazone $\geq 15 \text{ mg/j}$ ou metformine + pioglitazone (respectivement $\geq 500 \text{ mg/j}$ et $\geq 15 \text{ mg/j}$) depuis au moins 6 semaines avant l'inclusion)
Principaux critères de non inclusion	Patients ayant reçu un ADO ou une insuline non autorisée dans l'étude ou un médicament pour la perte de poids pendant une durée supérieure à une semaine au cours des 3 mois précédant l'inclusion ou au cours du mois précédant l'inclusion quelle qu'en soit la durée. Antécédent d'au moins un épisode majeur d'hypoglycémie au cours des 6 mois précédant l'initiation.
Cadre et lieu de l'étude	59 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Grèce, Israël, Mexique, Puerto Rico, Royaume-Uni)
Produits étudiés	Randomisation 1 : 1 dans un des 2 groupes avec stratification selon le taux d'HbA1c : $\leq 8,0\%$ ou $\geq 8,1\%$: - Exénatide : $5 \mu\text{g} \times 2/\text{j}$, puis à la 4^{ème} semaine : $10 \mu\text{g} \times 2/\text{j}$. - Placebo administré par voie sous-cutanée Les patients continuaient de recevoir leur traitement par metformine et/ou pioglitazone aux mêmes doses que celles administrées avant le début de l'étude.
Critère de jugement principal	A 30 semaines, variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale
Principaux critères de jugement secondaires	- Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ à 30 semaines - Analyse du profil de variation de la glycémie mesurée par le patient à 7 moments différents de la journée (7 points) et de la glycémie moyenne journalière sur ces 7 mesures - Variation à 30 semaines par rapport à la valeur initiale : - o de la glycémie à jeun - o du poids - o du tour de taille - o de la dose quotidienne moyenne d'insuline administrée
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une estimation d'un taux de perdus de vue de 20%, pour mettre en évidence une différence d'HbA1c de 0,5% (écart-type 1,1%) entre les 2 groupes sur les variations entre la valeur initiale et à la 30 ^{ème} semaine, avec un seuil de 5% et une puissance de 90%, 260 patients randomisés étaient nécessaires.
Méthode d'analyse des résultats	Ensemble des patients randomisés ayant pris au moins une fois le traitement (ITT modifié). Les analyses principales des données étaient réalisées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées. Une analyse LOCF¹⁷ était réalisée pour les analyses secondaires. Sept analyses de la variation du taux d'HbA1c 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.

Résultats

Un total de 261 patients a été randomisé (138 dans le groupe exénatide et 123 dans le groupe placebo). Dans chacun des groupes, un patient a quitté l'étude avant de recevoir le traitement. Par conséquent, la population d'analyse comprend 259 patients : 137 dans le groupe exénatide et 122 dans le groupe placebo.

¹⁷ LOCF : Last Observation Carried Forward

A 30 semaines, l'incidence des sorties d'étude a été comparable dans les 2 groupes (18,8% (n=26/138) dans le groupe exénatide et 17,9% (n=22/123) dans le groupe placebo). Le motif le plus fréquent était la survenue d'un événement indésirable dans le groupe exénatide (9,4% des patients versus 0,8% dans le groupe placebo) et l'arrêt du traitement suite à la décision du patient dans le groupe placebo (8,9% des patients versus 5,1% dans le groupe exénatide).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients des deux groupes étaient comparables, à l'exception du sexe avec significativement plus de femmes dans le groupe exénatide et une répartition différente des traitements par ADO (metformine et/ou pioglitazone) entre les deux groupes (Tableau 1). L'âge moyen des patients était de 59 ans.

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Exénatide (N=137)	Placebo (N=122)
Age (ans)		
moyenne (ET)	58,7 (8,9)	59,4 (10,0)
≤ 65 ans	73,0%	68,9%
> 65 ans	27,0%	31,1%
Sexe, n (%)*		
Masculin	70 (51,1)	78 (63,9)
Féminin	67 (48,9)	44 (36,1)
Poids (kg)		
moyenne (ET)	95,4 (20,4)	93,4 (21,2)
IMC (kg/m²)		
moyenne (ET)	33,8 (5,8)	33,1 (6,2)
Ancienneté du diabète (années)		
moyenne (ET)	12,3 (6,9)	12,4 (7,1)
< 10 ans	36,5%	38,5%
≥ 10 ans	63,5%	61,5%
HbA1c (%)		
moyenne (ET)	8,32 (0,85)	8,50 (0,96)
HbA1c ≤ 8%	43,8%	35,2%
HbA1c > 8%	56,2%	64,8%
Glycémie à jeun (mmol/l)		
moyenne (ET)	7,28 (2,58)	7,49 (2,64)
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)		
moyenne (ET)	49,46 (29,88)	47,43 (25,38)
Traitement par ADO, n (%)*		
Metformine	91 (66,4)	91 (74,6)
Metformine + pioglitazone	23 (16,8)	8 (6,6)
Pioglitazone	21 (15,3)	17 (13,9)
Pas d'ADO	2 (1,5)	6 (4,9)

*Différence significative entre les groupes à l'inclusion

✓ Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 30 semaines

Après 30 semaines de traitement, une diminution par rapport à la valeur initiale plus importante des taux d'HbA1c a été observée dans le groupe exénatide par rapport au groupe placebo : -1,71% versus -1,00% (différence moyenne entre les groupes : -0,71%, IC95% [-0,95 ; -0,47], p<0,001).

Tableau 2 : Variation du taux d'HbA1c (%) à 30 semaines

	Exénatide	Placebo
n/N	112/137	100/122
Moyenne initiale (ETM ¹⁸)	8,33 (0,08)	8,54 (0,09)
Moyenne Semaine 30 (ETM)	6,70 (0,09)	7,41 (0,09)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne (ETM)	-1,71 (0,09)	-1,00 (0,09)
Différence entre les traitements IC95 p	-0,71 [-0,95 ; -0,47] <0,001	

Les résultats de variation du taux d'HbA1c du sous-groupe des patients traités par insuline basale et metformine ne sont pas exploitables car fondés sur une analyse non prévue a priori dans le protocole. De plus, les effectifs de ce sous-groupe sont très faibles (75 patients dans le groupe exénatide et 74 patients dans le groupe placebo).

✓ **Résultats sur les critères de jugement secondaires à 30 semaines**

➤ **Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7%**

Après 30 semaines de traitement, une différence en faveur de l'exénatide par rapport au placebo a été mise en évidence sur le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% (67,6% vs 34,0%, p<0,001).

Tableau 3 : Proportion de patients avec HbA1c ≤ 7% à 30 semaines

	Exénatide	Placebo
n/N	108/137	94/122
Patients avec HbA1c ≤ 7%, n (%)	73 (67,6)	32 (34,0)
p	<0,001	

➤ **Variation de la glycémie à jeun**

Après 30 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur la variation de la glycémie à jeun par rapport à l'instauration.

Tableau 4 : Variation de la glycémie à jeun

	Exénatide	Placebo
Glycémie à jeun (mmol/l), n/N	111/137	98/122
Moyenne initiale (ETM)	7,42 (0,2)	7,43 (0,2)
Moyenne Semaine 30 (ETM)	6,13 (0,2)	6,54 (0,2)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne (ETM)	-1,28 (0,2)	-0,87 (0,2)
p	<0,001	<0,001
Différence entre les traitements IC ₉₅ p	-0,41 [-0,99 ; 0,18] 0,174	

¹⁸ Erreur type de la moyenne

➤ **Analyse du profil de variation de la glycémie mesurée par le patient en 7 points**

La glycémie était mesurée à 7 moments de la journée (avant et après le petit-déjeuner, le déjeuner, le dîner et une fois à 3h du matin). A 30 semaines, une différence en faveur de l'exénatide par rapport au placebo a été mise en évidence sur la diminution de la glycémie par rapport à l'instauration sur 6 des 7 points mesurés. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur la variation de la glycémie matinale pré-prandiale.

➤ **Variation de la glycémie moyenne journalière**

Une différence en faveur de l'exénatide par rapport au placebo a été mise en évidence sur la variation de la glycémie journalière moyenne (mesurée à 7 moments de la journée) (différence moyenne entre les groupes : -1,08 mmol/l, IC_{95%} [-1,55 ; -0,61] ; p<0,001).

➤ **Variation du poids**

A la semaine 30, une différence en faveur de l'exénatide par rapport au placebo a été mise en évidence sur la réduction du poids (différence moyenne entre les groupes : -2,74 kg, IC_{95%} [-3,74 ; -1,74] ; p<0,001).

➤ **Variation du tour de taille**

Après 30 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur la diminution du tour de taille (LOCF) (différence moyenne entre les groupes : -0,83 cm, NS).

➤ **Variation de la dose quotidienne d'insuline administrée**

Après 30 semaines de traitement, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la variation par rapport à l'instauration des doses quotidiennes d'insuline administrées, rapportées au poids (différence moyenne entre les groupes : -0,05 UI/kg, IC_{95%} [-0,10 ; 0,00] ; NS).

9.1.2 Etude de non infériorité versus insuline lispro

Référence		Etude versus insuline lispro
Type de l'étude		Etude de non infériorité, randomisée, ouverte, contrôlée versus insuline lispro
Déroulement de l'étude		Etude d'une durée de 44 semaines : - Période de sélection de 2 semaines avec poursuite des traitements anti-diabétiques - Période de titration de 12 semaines avec mesure quotidienne de la glycémie à jeun afin d'adapter la dose d'insuline glargine administrée (≥ 20UI/jour) et arrêt du traitement par sulfamide hypoglycémiant. - Les patients avec un taux d'HbA1c >7% dans les 2 semaines précédant la semaine 0 étaient randomisés et entraient dans la période de traitement de 30 semaines.
Objectif de l'étude		Comparaison de la variation du taux d'HbA1c à 30 semaines par rapport à la valeur initiale, sous exénatide+insuline basale+metformine par rapport à l'association insuline lispro+insuline basale+metformine chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant sous insuline basale+metformine±sulfamide hypoglycémiant.
METHODE		
Principaux critères d'inclusion		- Diabète de type 2 - Age ≥ 18 ans - IMC compris entre 25,0 et 45 kg/m² - Diabète non contrôlé objectivé par un taux d'HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10,0\%$ - Traitement depuis plus de 3 mois par insuline glargine (≥ 20UI/jour) associé à la metformine (dose minimale 500 mg/jour) ± sulfamide à dose stable

Principaux critères de non inclusion	Patients ayant reçu un ADO ou une insuline non autorisée dans l'étude Antécédent médical ou traitement concomitant susceptible d'interférer sur les résultats
Cadre et lieu de l'étude	108 centres dans 17 pays dont la France (n=64 patients)
Produits étudiés	Randomisation 1 :1 dans un des 2 groupes avec stratification selon le pays et l'utilisation de sulfamide : - Exénatide : 5 µgx2/j, puis à la 4^{ème} semaine : 10 µgx2/j. L'insuline glargine était diminuée de 10% ou plus chez les patients avec HbA1c ≤8,0%. - Insuline lispro 5 ou 10 µg/j en 3 injections avant les repas. L'insuline glargine était diminuée de 30 ou 50% à l'appréciation de l'investigateur. A l'entrée de la phase de titration, le traitement par sulfamide était arrêté. Le traitement par metformine était poursuivi.
Critère de jugement principal	A 30 semaines, variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale
Principaux critères de jugement secondaires	- Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% à 30 semaines - Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 6,5% à 30 semaines - Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% à 30 semaines avec un gain minime de poids (≤1kg) - Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 6,5% à 30 semaines avec un gain minime de poids (≤1kg) - Variation du poids à 30 semaines par rapport à la valeur initiale
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une estimation d'un taux de perdus de vue de 20%, un échantillon de 506 patients permettait de mettre en évidence la non infériorité avec une puissance de 96% (ou 80%) et une marge de non infériorité définie à 0,4% (ou 0,3%). La non infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% était inférieure à la marge de non infériorité définie à 0,4% (ou 0,3%).
Méthode d'analyse des résultats	La marge de non infériorité de l'HbA1c était de 0,4%. Si la non infériorité était démontrée, une marge de non infériorité de 0,3% était testée. Si la non infériorité était démontrée, la supériorité était testée sur la population en intention de traiter.

Résultats

Sur 1036 patients sélectionnés, 917 patients ont été inclus dans la phase de titration de 12 semaines et 637 ont été randomisés. Un total de 627 patients a reçu au moins une dose du traitement à l'étude (315 dans le groupe exénatide et 312 dans le groupe insuline lispro) (population en intention de traiter). La population per protocole comprenait 510 patients (soit 80,1% des patients randomisés) : 247 patients (78,2%) dans le groupe exénatide et 263 (81,9%) dans le groupe insuline lispro. Un total de 52 patients (16,5%) du groupe exénatide ont arrêté le traitement versus 46 patients (14,3%) dans le groupe insuline lispro. Le principal motif était une décision du patient (5,7% dans le groupe exénatide versus 9,0% dans le groupe insuline lispro) ou la survenue d'un événement indésirable (5,4% dans le groupe exénatide versus 2,5% dans le groupe insuline lispro).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population PP)

	Exénatide (N=247)	Insuline Lispro (N=263)
Age (ans) moyenne (ET)	59,5 (9,6)	59,4 (9,3)
Sexe, n (%) * Masculin	128 (52%)	133 (51%)
Poids (kg) moyenne (ET)	91,1 (16,6)	89,4 (17,0)
IMC (kg/m²) moyenne (ET)	32,7 (4,7)	32,3 (4,7)
Ancienneté du diabète (années) moyenne (ET)	12 (8-17)	11 (8-15)
HbA1c (%) moyenne (ET)	8,3 (0,98)	8,2 (0,87)

	Exénatide (N=247)	Insuline Lispro (N=263)
Glycémie à jeun (mmol/l) moyenne (ET)	7,1 (2,3)	7,1 (2,5)
Dose quotidienne d'insuline (UI) moyenne (ET)	61,5 (30,9)	61,1 (35,2)
Traitement par ADO , n (%) [*]		
Metformine dose en mg/jour	2038 (633)	1998 (648)
Taux de patients antérieurement sous sulfamide	85 (34%)	99 (38%)

✓ Résultats sur le critère principal

A la semaine 30, la variation de taux d'HbA1c par rapport à la randomisation était de -1,13 [-1,24, -1,03] dans le groupe exénatide et de -1,10 [-1,20, -1,00] dans le groupe insuline lispro. La non infériorité entre l'exénatide et l'insuline glargine a été démontrée sur la population per protocole, en terme de variation de taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion car la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la marge définie à 0,4% ou 0,3% avec une différence de -0,04% [-0,18 ; 0,11] (NS). Les résultats sur la population en intention de traiter confirmaient ces résultats. La supériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline lispro n'a pas été mise en évidence dans la mesure où l'intervalle de confiance incluait le 0.

A 30 semaines, la dose d'insuline glargine était de 56,9 UI/jour dans le groupe exénatide et de 93,7 UI/jour dans le groupe insuline lispro.

✓ Résultats sur les critères secondaires

	Exénatide (N=247)	Insuline Lispro (N=263)
HbA1c ≤ 7%	49,6%	49,0%
HbA1c ≤ 6,5%	26,2%	25,5%
HbA1c ≤ 7% et gain de poids ≤1kg	44,6 [37,4, 50,2]	22,9 [17,9, 28,4]
HbA1c ≤ 6,5% et gain de poids ≤1kg	23,1 [17,6, 28,4]	14,5 [10,4, 19,3]
Variation de poids (kg)	-2,5 (0,3)	2,1 (0,2)

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude clinique d'efficacité et de tolérance de l'exénatide en bithérapie (+insuline basale) ou en trithérapie (+insuline basale+ADO) versus placebo

Sur les 30 semaines de l'étude, l'exposition moyenne aux traitements a été comparable entre les deux groupes (183,2 ± 60,4 jours dans le groupe exénatide et 189,4 ± 52,7 jours dans le groupe placebo). Les proportions de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) étaient de 79,6% dans le groupe exénatide et de 70,5% dans le groupe placebo (Tableau 6).

Une proportion de 5,8% des patients du groupe exénatide versus 9,0% de ceux du groupe placebo a eu au moins un événement indésirable grave (EIG). Une proportion plus importante de patients du groupe exénatide a :

- arrêté le traitement suite à un EI (8,0% versus 1,6%),
- eu un EI évalué comme étant relié au traitement par l'investigateur (50,4% versus 20,5%),
- eu un EI évalué comme étant relié au diabète de type 2 par l'investigateur (22,6% versus 10,7%).

La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe exénatide versus un décès (infarctus du myocarde) dans le groupe placebo.

Tableau 6 : Tolérance générale

	Exénatide (N=137)	Placebo (N=122)
Patients avec au moins un EI, n (%)		
Total	109 (79,6)	86 (70,5)
Relié au traitement (évalué par l'investigateur)	59 (50,4)	25 (20,5)
Relié au diabète de type 2 (évalué par l'investigateur)	31 (22,6)	13 (10,7)
Sorties d'étude pour EI	11 (8,0)	2 (1,6)
Patients avec au moins un EIG, n (%)	8 (5,8)	11 (9,0)
Décès	0	1 (0,8%)

Les événements gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée), les céphalées et la dyspepsie étaient les EI évalués comme étant reliés au traitement les plus fréquents (>5%) chez les patients traités par exénatide. Douze patients du groupe exénatide ont arrêté le traitement en raison d'EI (6 cas de nausées, 4 cas de vomissements, 1 cas de diarrhée et 1 cas de céphalée) versus 2 patients du groupe placebo (1 cas de gonflement articulaire et 1 cas d'infarctus du myocarde). Tous les autres EI avaient une fréquence comparable entre les groupes de traitement.

Tableau 7 : Répartition des EI évalués comme étant reliés au traitement (>5% dans l'un des groupes) – Nombre de patients (%)

	Exénatide (N=137)	Placebo (N=122)
Nausée	47 (34,3)	9 (7,4)
Vomissement	21 (15,3)	2 (1,6)
Diarrhée	15 (10,9)	3 (2,5)
Dyspepsie	7 (5,1)	2 (1,6)
Céphalée	9 (6,6)	0

Tolérance spécifique

➤ **Hypoglycémies**

« Hypoglycémies mineures » (reflétant des symptômes d'hypoglycémie traités par le patient lui-même ou se résolvant sans action, associés à une glycémie < 3,0 mmol/l) : 24,8% (n=34, 92 épisodes) dans le groupe exénatide et 28,7% (n=35, 82 épisodes) dans le groupe placebo,

« Symptômes d'hypoglycémie » (reflétant des symptômes d'hypoglycémie non confirmée par la mesure de la glycémie) : 56,9% (n=23) dans le groupe exénatide et 58,2% (n=22) dans le groupe placebo.

Aucun cas d'hypoglycémie majeure (symptôme d'hypoglycémie avec perte de conscience ou crise se résolvant rapidement après la prise de sucre ou de glucagon, hypoglycémie documentée [<3,0 mmol/l] requérant l'intervention d'une personne tierce) n'a été observé dans le groupe exénatide versus 1 patient (2 épisodes) dans le groupe placebo.

➤ **Douleurs abdominales**

Quatorze EI de type douleurs abdominales (distension, inconfort, douleur) ont été observés dans le groupe exénatide et 10 dans le groupe placebo.

➤ **Événements au site d'injection**

Trois (2,2%) EI au site d'injection (hématome, irritation, réaction locale) ont été rapportés chez un patient du groupe exénatide.

➤ **Œdèmes**

Six cas d'œdèmes périphériques ont été rapportés : 2 dans le groupe exénatide et 4 dans le groupe placebo.

➤ **Cancer**

Un patient (0,3%) du groupe placebo a eu un cancer de la prostate considéré comme étant non relié au traitement par l'investigateur.

➤ **Pancréatite et insuffisance rénale aiguë**

Aucun cas n'a été rapporté dans cette étude.

9.2.2 Etude de non infériorité versus insuline lispro

Le taux de patients ayant eu un événement indésirable en lien avec le traitement était supérieur dans le groupe exénatide (72,4%, n=228) par rapport au groupe insuline lispro (56,1%, n=175).

Les EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) étaient plus fréquents dans le groupe exénatide avec 47% versus 13% dans le groupe insuline lispro.

Les hypoglycémies étaient moins fréquentes dans le groupe exénatide (29,5% versus 41,7% des patients) ainsi que les hypoglycémies diurnes confirmées (15,2% versus 33,7%). Les taux d'hypoglycémie nocturne étaient similaires (24,8 versus 26,6%).

Les taux d'EI graves étaient de 5,7% dans le groupe exénatide et 7,4% dans le groupe insuline lispro.

Les taux d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient de 5,4% (n=17) dans le groupe exénatide et 2,6% (n=8) dans le groupe insuline lispro. Dans le groupe exénatide, il s'agissait principalement de nausées (2,9%, n=9), de vertige (0,6%, n=2).

Un taux de 22,2% de patients (n=70) a eu des anticorps antiexénatide dans le groupe exénatide (versus 2,6%, n=8 dans le groupe insuline lispro).

9.2.3 Données issues des PSUR

✓ **Synthèse des observations de pharmacovigilance du dernier PSUR disponible couvrant la période du 1^{er} avril au 30 septembre 2012 (PSUR 15)**

Pendant la période de référence de ce dernier PSUR, l'exposition à BYETTA a été estimée à 133 500 patients années, et celle de l'exénatide (en administration quotidienne ou hebdomadaire) à 160 300 patients-années. L'exposition globale à BYETTA depuis la mise sur le marché a été estimée à 2 267 000 patients années, et celle à l'exénatide (en administration quotidienne ou hebdomadaire) à 2 300 300 patients-années.

Pendant la période de référence de ce PSUR, un total de 1 573 notifications a été recensé, dont 283 considérées comme graves.

Aucune modification liée à la tolérance de BYETTA n'a été apportée au RCP au cours de la période de référence couverte par ce PSUR. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté, notamment concernant les événements faisant l'objet d'une surveillance particulière (cf paragraphe 9.2.4 Plan de gestion des risques).

✓ **Données de tolérance lors de l'analyse cumulative au 30 septembre 2012 concernant les risques identifiés et potentiels faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du PGR Européen :**

- Pancréatites

Le taux de notification des cas de pancréatites avec l'exénatide, quelle que soit sa forme, a été de 0,91 pour 1 000 patients-années.

En France, aucun cas de pancréatite sévère (nécrosante, hémorragique ou d'issue fatale) n'a été notifié au cours de la période considérée.

Une étude mécanistique (H8O-EW-GWDP) visant à explorer les effets de l'exénatide sur la motilité de la vésicule biliaire et le tonus du sphincter d'Oddi n'a pas mis en évidence de différence significative avec le placebo.

- Insuffisance rénale aiguë

Le taux de notification des cas d'insuffisance rénale aiguë avec l'exénatide, quelle que soit sa forme a été de 0,32 pour 1 000 patients-années. Il n'a pas été mis en évidence de nouveau risque rénal.

- Perte de poids rapide (définie comme une perte de poids supérieure à 1,5kg en une semaine)

Une revue cumulative des cas notifiés en post-commercialisation avec BYETTA jusqu'au 31 mars 2010 avait identifié 17 632 cas de perte de poids, dont 2 à 3% d'entre eux correspondent à des pertes de poids rapides¹⁹. Suite à ce constat, une mise à jour des données de sécurité mettant en exergue ce risque de perte de poids rapide a été faite en 2010.

- Réaction d'hypersensibilité

Une relation entre la présence d'anticorps, potentiellement liée à la nature immunogène de l'exénatide, et les réactions au site d'injection est envisagée.

Une revue cumulant les cas notifiés en post-commercialisation avec BYETTA jusqu'au 31 Mars 2010 avait mis en évidence un taux de notification des cas de réactions et/ou de chocs anaphylactiques de 0,37 pour 10 000 patients-années confirmant la rareté de ces réactions. Aucune des réactions rapportées n'a eu d'issue fatale ou n'a entraîné de complications significatives.

- Événements cardio-vasculaires

Deux analyses cumulatives des événements cardiaques survenus sous BYETTA, réalisées dans le cadre des PSUR (jusqu'au 30 Septembre 2007 et jusqu'au 31 mars 2009), n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence de ces événements chez les patients traités par l'exénatide par rapport à d'autres groupes de traitement ou à la population générale du diabète de type 2, sur la base de données épidémiologiques. Les événements cardio-vasculaires le plus souvent rapportés correspondent à des complications connues du diabète et sont probablement liés à la progression naturelle du diabète de type 2. La majorité des cas avec issue fatale sont survenus chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiaque et/ou des facteurs de risques significatifs. Les données disponibles à ce jour ne montrent aucun signal préoccupant significatif.

- Cancer pancréatique et tumeur thyroïdienne

Les taux de notification des cas de cancer pancréatique étaient de 0,09 pour 1 000 patients-années et ceux de tumeur thyroïdienne de 0,03 pour 1 000 patients-années. Il n'a pas été mis en évidence de nouvelle information cliniquement significative sur ces risques.

9.2.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était les nausées, qui étaient associées à l'instauration du traitement et diminuaient avec le temps. Des patients peuvent avoir une hypoglycémie quand BYETTA est associé aux sulfamides hypoglycémisants. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYETTA étaient d'intensité légère à modérée.

Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché.»

9.2.5 Plan de gestion des risques

Le PGR Européen comprend :

- les risques identifiés : pancréatites, insuffisances rénales aiguës et pertes de poids rapides (> 1,5 kg par semaine) ;
- les risques potentiels : risques associés au développement d'anticorps anti-exénatide (plus particulièrement les réactions de type anaphylactique), événements cardiovasculaires, cancer pancréatiques, tumeurs thyroïdiennes, et tumeurs malignes suite à l'association avec une insuline ;

¹⁹ PGR Version 20

- les informations manquantes : adolescents, grossesse, sujet très âgé (≥ 75 ans), association avec d'autres antidiabétiques (insulines).

9.2.6 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incrétino-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance²⁰ (CT) a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*²¹, en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas de sujets diabétiques traités par incrétines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés ».

09.3 Données d'utilisation/de prescription

A titre indicatif, selon le panel IMS en cumul mobile annuel Printemps 2014, la spécialité BYETTA (exénatide en administration biquotidienne) a fait l'objet de 45 753 prescriptions dont :

- 76% en association avec un biguanide,
- 46% en association avec une sulfonurée,
- 27% en association avec une insuline et analogue d'action lente,
- 18% en association avec une insuline et analogue d'action rapide.

09.4 Résumé & discussion

Dans l'indication en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine (pour laquelle le laboratoire sollicite une inscription), les données disponibles portent 2 études :

- Une étude, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en bithérapie (en association à l'insuline basale) ou en trithérapie (en association à l'insuline basale et à un antidiabétique oral, soit metformine soit pioglitazone), contrôlée versus placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ($\pm$ antidiabétique oral).

Cette étude a porté sur 137 patients dans le groupe exénatide et 122 dans le groupe placebo

La Commission s'étonne des faibles effectifs de patients diabétiques de type 2 inclus dans cette étude multicentrique. De ce fait, seuls 91 patients inclus dans chaque groupe (66,4% dans le groupe exénatide et 74,6% dans le groupe placebo) n'étaient pas contrôlés sous metformine et insuline. Il est à noter que 16,8% des patients du groupe exénatide ont reçu l'association pioglitazone+metformine (contre 6,6% dans le groupe placebo), correspondant à une quadrithérapie non recommandée. Un taux de 15,3% des patients du groupe exénatide (versus 13,9% du groupe placebo) a reçu de la pioglitazone associée à l'insuline (association non recommandée). Ainsi, la population incluse dans cette étude a été hétérogène en termes de traitement reçus, rendant difficile l'interprétation des résultats.

²⁰ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

²¹ Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

La Commission relève dans cette étude, des écarts importants entre les effectifs des patients inclus et les effectifs sur lesquels sont calculés les résultats des critères de jugement, principal et secondaires.

Après 30 semaines de traitement, dans la population globale de l'étude (patients en bithérapie et en trithérapie), une diminution des taux d'HbA1c a été observée par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes avec une diminution significativement plus importante dans le groupe exénatide (différence moyenne entre les groupes : -0,71%, IC95% [-0,95 ; -0,47], $p < 0,001$).

On ne peut tirer aucune conclusion solide sur la base de cette étude sur la variation du taux d'HbA1c dans le sous-groupe des patients traités par insuline basale et metformine car les résultats reposent sur une analyse non prévue a priori dans le protocole et portent sur de faibles effectifs.

A 30 semaines, l'incidence des sorties d'étude a été comparable dans les 2 groupes. Le motif le plus fréquent était la survenue d'un événement indésirable dans le groupe exénatide (9,4% des patients versus 0,8% dans le groupe placebo) et l'arrêt du traitement suite à la décision du patient dans le groupe placebo (8,9% des patients versus 5,1% dans le groupe exénatide). Ce motif « suite à la décision du patient » est flou.

Les proportions de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) ont été de 79,6% dans le groupe exénatide et de 70,5% dans le groupe placebo. Une proportion de 5,8% des patients du groupe exénatide versus 9,0% de ceux du groupe placebo a eu au moins un événement indésirable grave (EIG). Une proportion plus importante de patients du groupe exénatide :

- a arrêté le traitement suite à un EI (8,0% versus 1,6%),
- a eu un EI évalué comme étant relié au traitement par l'investigateur (50,4% versus 20,5%),
- a eu un EI évalué relié au diabète de type 2 par l'investigateur (22,6% versus 10,7%).

La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée. Les événements gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée), les céphalées et la dyspepsie étaient les EI évalués comme étant reliés au traitement les plus fréquents (>5%) chez les patients traités par exénatide.

- Une étude ouverte, randomisée, de non infériorité de l'exénatide versus insuline lispro qui a porté sur des patients diabétiques de type 2, traités par insuline glargine et metformine (avec ou sans sulfamide) avec une HbA1c comprise entre 7 et 10%. Après une période de sélection de 2 semaines, les patients entraient dans une phase de titration de 12 semaines puis étaient randomisés entre les groupes exénatide et insuline lispro.

Au total, 637 patients ont été randomisés. La population per protocole comprenait 510 patients (soit 80,1% des patients randomisés) : 247 patients dans le groupe exénatide et 263 dans le groupe insuline lispro. L'ancienneté du diabète était de plus de 10 ans. L'HbA1c était de 8,3% dans le groupe exénatide et 8,2% dans le groupe insuline lispro. A l'inclusion, les doses quotidiennes moyennes d'insuline glargine étaient de 61,5 UI/jour dans le groupe exénatide et de 61,1 UI/jour dans le groupe insuline lispro. A 30 semaines, la dose d'insuline glargine était de 56,9 UI/jour dans le groupe exénatide et de 93,7 UI/jour dans le groupe insuline lispro. La dose moyenne de metformine était de 2 g/jour dans chaque groupe.

La non infériorité entre l'association insuline glargine/metformine/exénatide et l'association insuline glargine/metformine/insuline lispro a été démontrée, à 30 semaines, sur la population per protocole, en terme de variation de taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion car la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la marge définie à 0,4% ou 0,3% avec une différence de -0,04% [-0,18 ; 0,11]. Ces résultats étaient confirmés sur la population en intention de traiter. Les patients inclus étaient diabétiques de type 2, non contrôlés par une bithérapie insuline glargine (à dose élevée) et metformine (2 g/jour en moyenne), soit une stratégie thérapeutique d'intensification de l'insulinothérapie. Plus de 30% des patients étaient traités en plus par un sulfamide hypoglycémiant, qui a été arrêté à l'entrée de la phase de titration.

Les patients du groupe exénatide ont perdu du poids, alors que ceux du groupe insuline lispro ont pris du poids (critère secondaire).

Le taux de patients ayant eu un événement indésirable en lien avec le traitement était supérieur dans le groupe exénatide (72,4%, n=228) par rapport au groupe insuline lispro (56,1%, n=175).

Les EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) étaient plus fréquents dans le groupe exénatide (47% versus 13%).

Les hypoglycémies étaient moins fréquentes dans le groupe exénatide (29,5% versus 41,7% des patients) ainsi que les hypoglycémies diurnes confirmées (15,2% versus 33,7%). Les taux d'hypoglycémie nocturne étaient similaires (24,8 versus 26,6%).

Un taux de 22,2% de patients (n=70) a eu des anticorps anti-exénatide dans le groupe exénatide (versus 2,6%, n=8 dans le groupe insuline lispro).

On ne dispose pas de données de morbi-mortalité.

09.5 Programme d'études

Les études actuellement en cours, incluses dans le PGR¹⁹, sont les suivantes :

- Une étude pharmaco-épidémiologique (H8O-MC-B015) aux Etats Unis pour évaluer le risque relatif/absolu de cancer pancréatique / thyroïdien chez les patients diabétiques de type 2 qui initient un traitement par exénatide en 2 administrations par jour en comparaison avec les autres traitements antidiabétiques (y compris l'insuline).
- Une étude (GWBQ) d'efficacité et de tolérance chez l'adolescent diabétique de type 2 (Etude en cours – rapport final prévu en 2017).

Lors de l'examen de la demande 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. Cette étude a 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).

Le rapport final de cette étude a été déposé et sera examiné par la Commission de la Transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription des spécialités BYETTA.

Les spécialités BYETTA sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients 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.

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

011.1 Service Médical Rendu

✓ **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.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BYETTA, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine est important.

► Les spécialités BYETTA sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients 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.

► 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 du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de BYETTA en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine est considéré comme modéré.

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

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BYETTA en association à une insuline basale et à la metformine, chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En association à l'insuline basale et à la metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, compte tenu des données disponibles, à savoir une étude de non infériorité exénatide versus insuline lispro, BYETTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).

011.3 Population cible

La population cible de BYETTA dans son extension d'indication est constituée des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale et la metformine à dose optimale, intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Les dernières données épidémiologiques françaises issues d'une part du rapport «Atlas du diabète» publié par la Fédération Internationale du Diabète et d'autre part des données de l'Assurance Maladie estiment la prévalence du diabète à 3,5 millions de personnes en France, dont 2,9 millions traités pharmacologiquement (4,4% de la population générale en 2009). Avec un taux de croissance annuel de la population diabétique traitée estimé à 4,7% (régime général uniquement), 3,33 millions de personnes seraient concernées en 2012. Par ailleurs, les données extraites de l'étude ENTRED 2007-2010 montrent que le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente et représente 91,9% des patients diabétiques (soit 3,06 millions de personnes traités pour un diabète de type 2).

L'étude ENTRED a montré qu'environ 17% des patients traités pour un diabète de type 2 recevaient de l'insuline. Par ailleurs, l'étude ECODIA 2 a montré que 61% des patients sous insulinothérapie étaient traités par une association insuline + ADO et que 40% de ces patients n'étaient pas suffisamment contrôlés.

Tableau 8 : Récapitulatif des données épidémiologiques permettant d'évaluer la population cible de BYETTA

Populations considérées	Effectifs	Sources
Patients diabétiques	3,50 millions	Fédération Internationale du Diabète
Patients diabétiques traités	3,33 millions	Assurance Maladie
Patients diabétiques de type 2	3,06 millions	ENTRED
Patients traités par insulinothérapie basale (17% des diabétiques de type 2)	520 200	ENTRED
Patients traités par insuline + ADO (61%)	317 322	Etude ECODIA 2
Sous-population non contrôlée (HbA1c>8%) par un traitement insuline basale + ADO (40%)	126 929	

Estimation

Dans le cadre de cette extension d'indication, la population cible de BYETTA est incluse au sein d'une population d'environ 127 000 patients diabétiques de type 2, non contrôlés par un traitement insuline basale et antidiabétique oral.