

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 22 octobre 2014*

BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

4 kits unidoses (CIP : 34009 216 044 6 7)

BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

3 boîtes de 4 kits unidoses (CIP : 34009 580 546 4 8)

Laboratoire ASTRA-ZENECA

DCI	exénatide
Code ATC (2013)	A10BX04 (Autres antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiants - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.»

SMR	Important dans le traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiants - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
ASMR	Malgré l'existence de 5 études comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BYDUREON 2 mg versus des comparateurs actifs et en raison de : - faiblesses méthodologiques - l'hétérogénéité des patients inclus dans 4 d'entre elles, la quantité d'effet et le profil de tolérance de BYDUREON 2 mg dans chacune de ses 3 indications (en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide) ne peuvent être appréciés. En conséquence, la Commission estime que BYDUREON 2 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les recommandations de prise en charge du diabète de type 2, l'instauration d'un analogue du GLP-1, incluant l'exénatide (principe actif de BYDUREON) est recommandé en bithérapie (en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant) dans les situations particulières où l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants. La Commission souligne l'intérêt de l'administration de BYDUREON 2 mg en une injection hebdomadaire.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 17 juin 2011 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, hors insuline A10BX04 Exénatide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée dans la prise en charge du diabète de type 2 en bithérapie (en association soit à la metformine soit aux sulfamides hypoglycémifiants) ou en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémifiant) chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans l'indication en association avec une thiazolidinedione car cette indication est obsolète.

L'exénatide, principe actif de BYDUREON, 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.

L'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale.

Il existe déjà une spécialité commercialisée et prise en charge à base d'exénatide : BYETTA 5 µg et 10 µg, solution injectable en stylo prérempli, dont le rythme d'injection est biquotidien. La formulation à libération prolongée de BYDUREON avec une encapsulation de l'exénatide à l'intérieur de microsphères de polymères biodégradables d'un diamètre de 0,06 mm permet une injection sous-cutanée hebdomadaire.

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

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 (ce qui avait notamment motivé la réévaluation) qui restent néanmoins des risques à surveiller¹. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études

¹ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiants
- aux thiazolidinediones*
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- à la metformine et une thiazolidinedione*

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

**Il est à noter que les spécialités à base de thiazolidinedione ne sont plus commercialisées en France depuis juillet 2011. Le laboratoire ne sollicite donc pas l'inscription de BYDUREON dans les indications en association avec une thiazolidinedione.*

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.

Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.

Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON 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.

BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.

L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.

Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux).

L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée. BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.

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

Insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5}

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. **Pour 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 %.

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 ≤ 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.

² NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

³ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁴ 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.

⁵ Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique. Janvier 2013

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 la bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable dans les situations particulières suivantes :

Au stade de la bithérapie,

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$ ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Pour mémoire, en 2007⁶, la Commission avait considéré que l'utilisation de BYETTA (exénatide 5 ou 10 μg) devait concerner les patients diabétiques de type 2, traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements. A l'époque, la Commission avait estimé que BYETTA pourrait retarder la mise sous insuline. Il avait été précisé que l'acceptabilité de ce traitement par injections et la durée optimale de traitement avec la survenue potentielle d'un échappement thérapeutique restaient à déterminer.

⁶ Avis de la Commission du 28 février 2007. BYETTA 5 μg ou 10 μg .

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom DCI (Laboratoire)	CPT* identique	Indications AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
BYETTA 5 microgrammes BYETTA 10 microgrammes, solution injectable, stylo prérempli Exénatide (AstraZeneca)	Oui	Traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiant - aux thiazolidinediones - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments⁷.	28 février 2007	Important	ASMR mineure (IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.	Oui, uniquement dans l'indication Traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.
VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli Liraglutide (Novo Nordisk)	Oui	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec: - la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée, - la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.	2 décembre 2009	Important	ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.	Oui

⁷ L'indication de BYETTA en association à une insuline basale est en cours d'évaluation par la Commission

Nom DCI (Laboratoire)	CPT* identique	Indications AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LYXUMIA 10 microgrammes, LYXUMIA 20 microgrammes, 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'examen	-	-	Non

*CPT : classe pharmacothérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'exénatide et le liraglutide, tous 2 en administration quotidienne.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BYDUREON a obtenu une AMM dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne, aux Etats-Unis (27/01/2012), en Australie (22/12/2012), en Suisse (20/02/2012). L'évaluation est en cours en Ukraine. En Russie, l'AMM n'a pas été octroyée suite à des questions d'ordre pharmaceutique et d'ordre clinique.

Prise en charge :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne Angleterre Bulgarie Danemark Espagne Estonie Finlande Irlande Islande Luxembourg Norvège Pays Bas Roumanie Slovaquie Suède Suisse	Oui	Indications de l'AMM
Autriche Belgique Croatie Hongrie République tchèque	Dossier à soumettre de nouveau	
Chypre Lettonie Lituanie Pologne Portugal Slovénie	Dossier non encore soumis	
Italie Grèce Malte	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte les résultats de 5 études (DURATION⁸) :

- Deux études de non infériorité, comparatives **versus exénatide en administration quotidienne** (BYETTA), en association avec les mesures hygiéno-diététiques ou la metformine (MET) ou un sulfamide (SU) ou une thiazolidinedione (TZD) ou une bithérapie (MET+SU, MET+TZD, SU+TZD) chez des patients insuffisamment contrôlés par ces traitements (DURATION 1 sur **30 semaines** et DURATION 5 sur **24 semaines**),
- Une étude de supériorité, comparative **versus sitagliptine** (JANUVIA) et versus pioglitazone, en association avec la metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (DURATION 2)⁹ sur **26 semaines**,
- Une étude de non infériorité, comparative **versus liraglutide** (VICTOZA), en association avec les mesures hygiéno-diététiques et la metformine ou un sulfamide ou une bithérapie (MET+SU, MET+TZD), chez des patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie ou une bithérapie (DURATION 6¹⁰) sur **26 semaines**,
- Une étude de supériorité, comparative **versus insuline glargine** (LANTUS), en association avec la metformine ou la bithérapie MET+SU, chez des patients insuffisamment contrôlés par MET ou MET+SU (DURATION 3¹¹) sur **26 semaines**.

Toutes ces études, exceptées celle versus liraglutide et celle versus exénatide en administration quotidienne conduite sur 24 semaines, ont fait l'objet de phase d'extension en ouvert.

⁸ DURATION: Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce weekly.

⁹ Bergensthal et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 431–39.

¹⁰ Buse et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. Lancet 2013 ;381:117-24.

¹¹ Diamant et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 375: 2234–43.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude versus exénatide 20 µg sur 30 semaines (DURATION 1)

Référence	Etude DURATION 1
Type de l'étude	Etude de non infériorité puis de supériorité, randomisée, contrôlée, en ouvert, en 2 groupes parallèles, comparant exénatide 2 mg (administration hebdomadaire) (BYDUREON) à exénatide 5 puis 10 µg (2 fois par jour) (BYETTA) DT2 HbA_{1c} 7,1-11% MHD, MET, SU, TZD ou association de 2 de ces ADOs Byetta® 5 µg 3 jours Byetta® 5 µg Byetta®, 10 µg 4 sem Période d'évaluation initiale Phase d'extension Bydureon®, 2 mg 30 sem 52 sem
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité d'exénatide 2 mg/semaine par rapport à exénatide 5 puis 10 µg x 2/j sur le contrôle glycémique (évalué sur le taux d'HbA _{1c}) après 30 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré leur traitement par règles hygiéno-diététiques et/ou des antidiabétiques oraux (metformine, sulfamide, thiazolidinedione ou l'association de deux d'entre eux).
Principaux critères d'inclusion	Age ≥ 16 ans Diabète de type 2 avec HbA_{1c} compris entre 7,1% et 11,0% Indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 kg/m² et 45 kg/m² Concentration de glucose à jeun <280 mg/dL (15,5 mmol/L) Traités par mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement par metformine ou sulfamide hypoglycémiant ou thiazolidine ou association (MET+SU) ou (MET+TZD) ou (SU+TZD) depuis plus de 2 mois avant l'inclusion
Principaux critères de non inclusion	Atteinte hépatique, rénale, cardio-vasculaire Antécédent de transplantation d'organe Antécédent de cancer depuis moins de 5 ans ou néoplasie évolutive Exposition à l'insuline, à des médicaments impactant la motilité gastro-intestinale, à des corticoïdes, à des médicaments permettant une perte de poids.
Cadre et lieu de l'étude	29 centres aux USA
Produits étudiés	Randomisation 1 : 1, avec stratification sur le taux d'HbA_{1c} mesuré à l'inclusion (<ou> 9,0%) et sur la présence ou non de sulfamide, dans un des 2 groupes : BYDUREON : Exénatide 2 mg à dose fixe une fois par semaine (ou groupe « exénatide 2 mg hebdomadaire ») par voie sous-cutanée, sans ajustement de dose (n=150) BYETTA : 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour. Groupe « Exénatide 20 µg quotidien » (n=150)
Critère de jugement principal	A 30 semaines, variation du taux d'HbA _{1c} depuis l'inclusion (J-3)
Principaux critères de jugement secondaires	A 30 semaines : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} ≤ 7% Variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion (J-3) Variation du poids corporel depuis l'inclusion (J-3)
Taille de l'échantillon	Pour conclure à la non-infériorité entre les 2 groupes (Marge de non infériorité de 0,4% définie a priori) avec une puissance de 90%, et compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 20% à la 30 ^{ème} semaine, un échantillon de 150 patients par groupe était nécessaire, en supposant une réduction du taux d'HbA _{1c} à la semaine 30 par rapport à l'inclusion plus importante (0,1%) en faveur d'exénatide 2 mg et un écart-type commun de 1,2%. La supériorité d'exénatide 2 mg était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était inférieure à 0.

Résultats

Un total de 152 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 151 patients dans le groupe exénatide 20 µg.

Tableau 1 : Répartition des patients dans les groupes de traitement

DURATION 1		Exénatide 2 mg hebdomadaire	Exénatide 20 µg quotidien
Population randomisée	N	152	151
Population Intention de traiter (ITT)	N (% randomisés)	148 (97,4)*	147 (97,4)*
Population per protocole (PP)	N (% ITT)	129 (87,2)	130 (88,4)

*4 patients de chaque groupe ont retiré leur consentement avant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement.

La fréquence des sorties d'essai a été similaire dans les 2 groupes avec 13,5% dans le groupe exénatide 2 mg et 11,6% dans le groupe exénatide 20 µg. Le motif principal était la survenue d'événement indésirable : 6,1% dans le groupe exénatide 2 mg et 5,4% dans le groupe exénatide 20 µg.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes, avec :

- Un âge moyen de 55 ans. Une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 82,4% ; exénatide 20 µg : 83,7%),
- Un IMC moyen de 34,8 kg/m² (83,8% ≥30 kg/m²) dans le groupe exénatide 2 mg et 35,0 kg/m² (83,7% ≥30 kg/m²) dans le groupe exénatide 20µg, correspondant à l'obésité,
- Un niveau d'HbA1c initial de 8,3% dans les 2 groupes. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 7 ans en moyenne dans le groupe exénatide 2 mg et 6,4 ans dans le groupe exénatide 20 µg.

Parmi les 295 patients (Population ITT), 44 (14,9%) patients étaient traités par règles hygiéno-diététiques, 131 (44,4%) patients par monothérapie (Metformine 35,9% ; Sulfamide 5,4% ; Thiazolidine 3,1%) et 120 (40,7%) par l'association de deux voire trois d'entre eux. A l'inclusion, les traitements antidiabétiques oraux associés étaient distribués de façon équilibrée entre les 2 groupes (cf tableau 2).

Tableau 2 : Traitements antidiabétiques oraux associés à l'inclusion (Population ITT)

Etude DURATION 1		Exénatide 2mg hebdomadaire N=148	Exénatide 20 µg quotidien N=147
MHD seules	n (%)	21 (14,2)	23 (15,6)
MET seule	n (%)	56 (37,8)	50 (34,0)
SU seul	n (%)	6 (4,1)	10 (6,8)
TZD seule	n (%)	2 (1,4)	7 (4,8)
MET + SU	n (%)	43 (29,1)	39 (26,5)
MET + TZD	n (%)	14 (9,5)	13 (8,8)
SU + TZD	n (%)	5 (3,4)	5 (3,4)
MET + SU + TZD ¹	n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)

MHD =Mesures Hygiéno-diététiques ; Met =Metformine ; SU = Sulfamide hypoglycémiant ; TZD =Thiazolidine

¹ Un patient inclus à tort (violation d'un critère inclusion) mais maintenu dans l'étude

Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 30 semaines

Dans l'analyse Per-Protocole, une réduction des valeurs d'HbA1c à 30 semaines a été observée par rapport à la valeur initiale dans chacun des 2 groupes (-2,0% dans le groupe exénatide 2 mg et -1,6% dans le groupe exénatide 20 µg). L'hypothèse de non-infériorité de exénatide 2 mg versus exénatide 20 µg a été démontrée, la borne supérieure de l'IC95% de la différence de réduction du taux d'HbA1c à 30 semaines étant inférieure à la marge de non infériorité prédéfinie dans le protocole à 0,4%.

Tableau 3 : Evolution du taux d'HbA1c (%) depuis l'inclusion (J1) à 30 semaines

Etude DURATION 1	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=148	Exénatide 20 µg quotidien N=147
Population PP	N = 129	N = 130
HbA1c à l'inclusion (%) - moy ± ET	8,3 ± 1,0	8,2 ± 0,9
HbA1c à la fin du suivi (%) - moy ± ET	6,6 ± 0,7	7,0 ± 1,0
Variation depuis l'inclusion (%) – moy ± ET	-1,7 ± 1,0	-1,30±1,0
Variation (%) – moy ajustée ± ES [IC95%]	-2,0 ± 0,1 [-2,16, -1,84]	-1,6 ± 0,1 [-1,78, -1,46]
Différence (%) – moy ajustée ± ES - [IC95%]	-0,4 ± 0,1 - [-0,59, -0,18]	
Conclusion statistique : Hypothèse de Non-infériorité	Démontrée	

Les résultats dans la population Per Protocole ont été confirmés lors de l'analyse dans la population en ITT avec une différence entre les 2 groupes $-0,3 \pm 0,1$, IC95% [-0,54, -0,12]. La limite supérieure de l'IC95% de la différence entre les traitements, inférieure à 0, démontrait la supériorité de l'exénatide 2 mg par rapport à exénatide 20 µg.

Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires après 30 semaines de traitement

Une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg par rapport au groupe exénatide 20 µg a été observée sur :

- Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c $\leq 7\%$: 73,2% (104/148) des patients sous exénatide 2 mg versus 57,1% (80/147) des patients sous exénatide 20 µg (Différence entre les 2 groupes : 16,1%, IC95% [5,1% ; 27,1%] ; $p=0,0041$).
- La variation de la glycémie à jeun : -41,5 mg/dL dans le groupe exénatide 2 mg versus -24,6 mg/dL dans le groupe exénatide 20 µg (Différence entre les 2 groupes -16,9 mg/dL, IC95% [-24,4 ; -9,4] ; $p \leq 0,0001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la réduction pondérale : -3,7 kg dans le groupe exénatide 2 mg versus -3,6 kg dans le groupe exénatide 20 µg (Différence entre les 2 groupes : $-0,1 \pm 0,6$ kg, IC95% [-1,29 ; 1,12], NS).

Analyse en sous-groupes : le laboratoire a présenté les résultats d'analyses en sous-groupes de l'évolution de l'HbA1c en fonction de la prise en charge initiale du diabète en association à la metformine d'une part et en association à la bithérapie (MET+SU) d'autre part. Ces analyses n'étaient pas prévues au protocole.

Dans le sous-groupe en association à la metformine (n=106), une réduction d'HbA1c plus importante a été observée sous exénatide 2 mg par rapport à exénatide 20 µg, $-1,88\%$ [-2,15; -1,62] vs $-1,38\%$ [-1,66; -1,10] avec une différence intergroupe de $-0,50$, IC95% [-0,87 ; -0,14], $p=0,0072$).

Dans le sous-groupe en association à la bithérapie MET+SU (n=82), une réduction d'HbA1c similaire a été observée dans les 2 groupes exénatide 2 mg ($-1,89\%$) et exénatide 20 µg ($-1,82\%$), avec une différence intergroupe de $-0,07$; IC95% [-0,44 ; 0,30], NS.

Résultats de la phase d'extension en ouvert à 3 ans

Les résultats d'efficacité sur les 194 patients évaluable à 3 ans ont montré :

- un maintien de la réduction du taux d'HbA1c à long terme, avec une réduction moyenne du taux d'HbA1c de $-1,6\%$ IC95% [-1,74, -1,41] par rapport à l'inclusion,
- un pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c $<7\%$ de 55 %,
- une réduction pondérale de $-2,3$ kg IC95% [-3,4 ; -1,2], par rapport à l'inclusion.

8.1.2 Etude versus exénatide 20 µg sur 24 semaines (DURATION 5)

La méthodologie de l'étude DURATION 5 sur une durée de 24 semaines était similaire à celle de l'étude DURATION 1. L'étude s'est déroulée dans 43 centres aux USA. Pour conclure à la non-infériorité entre les 2 groupes (Marge de non infériorité de 0,4%) avec une puissance de 90%, et compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 20% à la 24^{ème} semaine, un échantillon de 122 patients par groupe était nécessaire, en supposant une réduction du taux d'HbA1c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion plus importante (0,1%) en faveur d'exénatide 2 mg et un écart-type commun de 1,1%.

Résultats

Un total de 129 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 125 patients dans le groupe exénatide 20µg.

Tableau 4 : Répartition des patients dans les groupes de traitement

Etude DURATION 5		Exénatide 2 mg hebdomadaire	Exénatide 20 µg quotidien
Population randomisée	N	129	125
Population Intention de traiter (ITT)	N (% randomisés)	129 (100,0)	123* (98,4)
Population per protocole (PP)	N (% ITT)	111 (86,0)	93 (75,6)

*2 patients ont retiré leur consentement avant l'administration de la 1ère dose de traitement.

L'incidence des sorties d'essai a été inférieure dans le groupe exénatide 2 mg (15,5%) par rapport au groupe exénatide 20 µg (24,0%).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes, avec :

- Un âge moyen de 55,7 ans (une majorité de patients ayant moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 79,8% ; exénatide 20 µg : 82,9%),
- Un IMC moyen de 33,3kg/m² correspondant à l'obésité,
- Un niveau d'HbA1c initial similaire (8,4%) dans les 2 groupes. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 7 ans en moyenne.

Parmi les 252 patients (Population ITT), 47 (18,7%) étaient traités par règles hygiéno-diététiques, 118 (46,8%) par monothérapie (MET 40,9% ; SU 3,6% ; TZD 2,4%) et 87 (34,5%) par l'association de deux voire trois d'entre eux (MET + SU 23,4% ; MET+TZD 8,7% ; MET+TZD+SU 2,4%).

Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 24 semaines

Tableau 5 : Evolution du taux d'HbA1c (%) depuis l'inclusion (J1) à 24 semaines

Etude DURATION 5	Exenatide 2 mg hebdomadaire N=129	Exenatide 20 µg quotidien N=123
Population PP	N = 111	N = 93
HbA1c à l'inclusion (%) - moy ± ET	8,5 ± 1,1	8,3 ± 1,1
HbA1c à la fin du suivi (%) - moy ± ET	7,1 ± 1,3	7,5 ± 1,2
Variation depuis l'inclusion (%) - moy ± ET	-1,4 ± 1,2	-0,8 ± 1,1
Variation ajustée (%) - moy ± ES [IC95 %]	-1,6 ± 0,1 [-1,8; -1,4]	-0,9 ± 0,1 [-1,2; -0,7]
Différence (%) – moy ± ES - [IC95]	-0,7 ± 0,2 - [-1,0; -0,3]	
Conclusion statistique : Hypothèse de Non-infériorité	Démontrée	

Les résultats dans la population Per Protocole ont été confirmés lors de l'analyse dans la population en ITT.

Résultats sur les critères de jugement secondaires après 24 semaines de traitement

Une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg par rapport au groupe exénatide 20 µg a été observée sur :

- Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c $\leq 7\%$: 58,1% (75/129) des patients sous exénatide 2 mg versus 30,1% (37/123) des patients sous exénatide 20 µg (Différence entre les 2 groupes : 28,1%, IC95% [16,3% ; 39,8%] ; $p < 0,0001$).
- La variation de la glycémie à jeun : -25,1 mg/dL dans le groupe exénatide 2 mg versus -4,6 mg/dL dans le groupe exénatide 20 µg (Différence entre les 2 groupes -20,4 mg/dL, IC95% [-31,4 ; -9,5] ; $p = 0,0003$).

Comme dans l'étude à 30 semaines, il n'a pas été mis en évidence de différence sur la réduction pondérale avec une différence entre les 2 groupes de $-1,0 \pm 0,5$ kg, IC95% [-1,91 ; 0,01], NS.

8.1.3 Etude versus sitagliptine sur 26 semaines (DURATION 2)

Référence	Etude DURATION 2 ⁹
Type de l'étude	Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle double placebo, en 3 groupes parallèles, comparant exénatide 2mg (BYDUREON) à la sitagliptine 50mg (JANUVIA) et la pioglitazone 45mg (ACTOS)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'exénatide 2 mg/semaine par rapport à la sitagliptine 100 mg/jour et à la pioglitazone 45 mg/jour sur le contrôle glycémique (évalué sur le taux d'HbA1c) après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré un traitement à la metformine en monothérapie.
Principaux critères d'inclusion	Age ≥ 18 ans Diabète de type 2 avec HbA1c compris entre 7,1% et 11,0% Indice de masse corporelle compris entre 25 kg/m ² et 45 kg/m ² Concentration de glucose à jeun < 280 mg/dL ou 15,5 mmol/L Traitement par metformine seule à dose stable depuis plus de 2 mois avant l'inclusion
Principaux critères de non inclusion	Atteinte hépatique, rénale, cardio-vasculaire, gastroparésie, antécédent de transplantation d'organe Antécédent de cancer depuis moins de 5 ans ou néoplasie évolutive Antécédent d'exposition à un analogue du GLP-1 Patient traité par inhibiteur de la DPP-4, SU, TZD dans les 3 mois précédents l'inclusion, par inhibiteur de l'alpha-glucosidase, meglitinide, nateglinide, pramlintide dans le mois précédent l'inclusion; insuline dans les 2 semaines précédant l'inclusion ou pendant plus d'une semaine durant les 3 mois précédant l'inclusion, corticothérapie
Cadre et lieu de l'étude	72 centres dans 3 pays : Etats-Unis, Inde, Mexique.
Produits étudiés	Randomisation 1 : 1 : 1 avec stratification sur le taux d'HbA1c ($< 9,0\%$) et sur le pays dans un des 3 groupes : Exénatide 2mg une fois par semaine en sous-cutané + Placebo per os (n=160) Sitagliptine 50mg 2 fois par jour + Placebo d'exénatide 2mg (n=166) Pioglitazone 45mg une fois par jour + Placebo d'exénatide 2mg (n=165)
Critère de jugement principal	A 26 semaines, variation du taux d'HbA1c depuis l'inclusion (J1)
Principaux critères de jugement secondaires	Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ à la semaine 26 Variation du poids depuis l'inclusion (J1) jusqu'à la semaine 26 Variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion (J1) jusqu'à la semaine 26

Taille de l'échantillon	Pour conclure à la supériorité entre les groupes avec une puissance de 90%, et compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 10% à la 4 ^{ème} semaine, un échantillon de 160 patients par groupe était nécessaire, pour détecter une vraie différence entre traitements de 0,5% sur la réduction du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation avec un écart-type commun de 1,2%.
--------------------------------	---

Résultats

Les résultats du groupe pioglitazone, plus commercialisé en France, ne sont pas présentés. Un total de 170 patients dans le groupe exénatide 2 mg et de 172 patients dans le groupe sitagliptine ont été randomisés.

Tableau 6 : Répartition des patients dans les groupes de traitement

DURATION 2		Exénatide 2 mg hebdomadaire	Sitagliptine quotidien
Population randomisée	N	170	172
Population Intention de traiter (ITT)	N (% randomisés)	160 (94,1)*	166 (96,5)*
Population per protocole (PP)	N (% ITT)	122 (76,2)	137 (82,5)

* 10 patients du groupe exénatide 2 mg et 6 patients du groupe sitagliptine ont retiré leur consentement avant l'administration de la première dose de traitement.

La fréquence des sorties d'essai a été plus importante dans le groupe exénatide 2 mg (20,6%) que dans le groupe sitagliptine (13,3%). Les principaux motifs de sortie d'essai étaient « retrait du consentement » (8,1%), « événement indésirable », (6,9%) dans le groupe exénatide et « perdu de vue » (4,2%), « événement indésirable » (3,0%) dans le groupe sitagliptine.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes, avec :

- Un âge moyen de 52 ans et une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 87,5% ; sitagliptine : 89,8%),
- Un IMC moyen de 32 kg/m² (61,3%≥30 kg/m²) dans le groupe exénatide 2 mg et de 31,8 kg/m² (54,8%≥30 kg/m²) dans le groupe sitagliptine correspondant à l'obésité.

Le niveau d'HbA1c initial était similaire dans les 2 groupes (exénatide 2 mg : 8,6% ; sitagliptine : 8,5%). Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 6,1 ans en moyenne dans le groupe exénatide 2 mg et 5,4 ans dans le groupe sitagliptine. La dose moyenne de metformine à l'inclusion était de 1 550mg/j.

Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c plus importante dans le groupe exénatide 2 mg que dans le groupe sitagliptine a été observée : -1,6 % versus -0,9%, différence intergroupe : -0,6%, IC95% [-0,89 ; -0,37] ; p<0,0001.

Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires après 26 semaines de traitement

Une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg par rapport au groupe sitagliptine a été mise en évidence sur :

- Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c ≤ 7% : 61,9% (99/160) des patients sous exénatide 2 mg versus 36,1% (60/166) des patients sous sitagliptine (Différence entre les 2 groupes : 25,7%, IC95% [15,2%, 36,2%] ; p < 0,0001).
- La réduction pondérale : -2,3 kg dans le bras exénatide 2 mg versus -0,8 kg dans le bras sitagliptine (Différence entre les 2 groupes : -1,5 kg, IC95% [-2,35 ; -0,72], (p=0,0002).
- La variation de la glycémie à jeun : -31,8 mg/dL dans le groupe exénatide 2 mg versus -16,3 mg/dL dans le groupe sitagliptine (Différence entre les 2 groupes : -15,5, IC95% [-25,2 ; -5,7], p=0,0038).

Résultats de la phase d'extension en ouvert à 130 semaines

Les résultats d'efficacité sur les 77 patients dans le groupe exénatide 2 mg et 82 patients dans le groupe sitagliptine/exénatide 2 mg ont montré :

- Une réduction d'HbA1c depuis l'inclusion de -1,2% IC95% [-1,46, -0,86] dans le groupe exénatide 2 mg et de -1,0% IC95% [-1,25, -0,65] dans le groupe sitagliptine/exénatide 2 mg.
- Une proportion de patients atteignant la valeur cible d'HbA1c<7%, de 45,5% dans le groupe exénatide 2 mg et de 46,3% dans le groupe sitagliptine/exénatide 2 mg.
- Une perte pondérale depuis l'inclusion de -3,1 kg chez les patients initialement traités avec sitagliptine puis par exénatide 2 mg. En revanche, une légère reprise pondérale a été observée entre les semaines 26 et 130 dans le groupe des patients traités uniquement par exénatide 2 mg, avec une réduction pondérale totale observée dans ce groupe de -1,4kg par rapport à l'inclusion.

8.1.4 Etude versus liraglutide sur 26 semaines (DURATION 6)

Référence	Etude DURATION 6 ¹⁰
Type de l'étude	Etude de non-infériorité puis de supériorité, randomisée, contrôlée, en ouvert, en 2 groupes parallèles, comparant exénatide 2mg (BYDUREON) à liraglutide 1,8mg (VICTOZA)
Date et durée de l'étude	Durée du suivi : 26 + 10 semaines (phase court terme)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité puis la supériorité d'exénatide 2 mg/semaine par rapport à liraglutide 1,8 mg/jour sur le contrôle glycémique (évalué sur le taux d'HbA1c) après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré leur traitement par des règles hygiéno-diététiques et/ou des antidiabétiques oraux (monothérapie ou bithérapie).
Principaux critères d'inclusion	Age ≥ 18 ans Diabète de type 2 avec HbA1c compris entre 7,1% et 11,0% Indice de masse corporelle ≤ 45 kg/m ² Antécédent de stabilité en termes de poids (pas de variation > 5%) depuis au moins 3 mois avant la visite 1 Traitement par des mesures hygiéno-diététiques et avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux administrés à la dose maximale tolérée (metformine ou sulfamide ou metformine + sulfamide ou metformine + pioglitazone). Pour les patients traités par metformine ou sulfamide : traitement depuis au moins 3 mois à dose stable pendant au moins 8 semaines.
Principaux critères de non inclusion	Présence ou antécédent de cardiopathie ou pression artérielle non contrôlée Pathologie gastro-intestinale sévère Présence d'un carcinome médullaire ou d'une néoplasie endocrine multiple Pathologie hépatique Pancréatite aigüe ou chronique Anémie hémolytique ou anémie chronique Au moins 2 épisodes d'hypoglycémie majeure dans les 6 mois précédant la visite 1 Traitement de plus d'1 semaine dans les 3 mois précédant la visite 1 ou dans le mois précédant la visite 1 par insuline, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, meglitinides, BYETTA, inhibiteurs de la DPP-4, SYMLIN
Cadre et lieu de l'étude	103 centres dans 19 pays (incluant la France (n=20 patients)).
Produits étudiés	Exénatide 2mg à dose fixe une fois par semaine en sous-cutanée (n=461) Liraglutide 1,8mg une fois par jour en sous-cutanée, après titration de dose (0,6mg par jour, puis 1,2mg par jour, puis 1,8mg par jour. La dose de 1,8mg/jour devait être atteinte à la semaine 4 ou le patient devait être retiré de l'étude) (n=451)
Critère de jugement principal	A 26 semaines, variation du taux d'HbA1c depuis l'inclusion.
Principaux	Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c <7%

critères de jugement secondaires	Variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 26 Variation du poids corporel depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 26
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets a été effectué afin de détecter une vraie différence entre traitements de 0,25% sur la réduction du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation avec un écart-type commun de 1,1%, un risque alpha de 0,05 et une puissance de 90%. Compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 10% avant 8 semaines, un échantillon de 453 patients par groupe (408 hors perdus de vue) était nécessaire. L'échantillon requis pour conclure à la non-infériorité avec une marge de non infériorité de 0,25% (non justifiée dans le protocole), une puissance de 90%, et compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 10% avant 8 semaines, n'a pas été détaillé dans le protocole. Un calcul a posteriori indique qu'un échantillon de 370 patients par groupe était nécessaire, en supposant un écart-type commun de 1,1%. La non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC95%) de la différence entre les traitements (exénatide 2mg – liraglutide 1,8mg) était ≥ 0 et $< 0,25$. La supériorité de exénatide 2 mg était démontrée si la limite supérieure de l'IC95% de la différence entre les traitements (exénatide 2mg - liraglutide 1,8mg) était inférieure à 0.

Résultats

Un total de 461 patients a été randomisé dans le groupe exénatide 2 mg et 451 patients dans le groupe liraglutide.

Tableau 7 : Répartition des patients dans les groupes de traitement

Etude DURATION 6		Exénatide 2 mg hebdomadaire	Liraglutide 1,8 mg quotidien
Population randomisée	N	461	451
Population Intention de traiter (ITT)	N (% randomisés)	461 (100,0)	450* (99,8)
Population per protocole (PP)	N (% ITT)	386 (83,7)	368 (81,6)

*1 patient a retiré son consentement avant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement.

La fréquence des sorties d'essai a été comparable entre les 2 groupes : 13,2% dans le groupe exénatide 2 mg versus 13,1% dans le groupe liraglutide.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes, avec :

- Un âge moyen de 56 ans et une majorité de patients ayant moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 83,7% ; liraglutide : 80,0%),
- Un IMC moyen de 32,3 kg/m² correspondant à l'obésité dans les 2 groupes (avec 63,6% ≥ 30 kg/m²),
- Un niveau d'HbA1c initial de 8,4%, similaire dans les 2 groupes. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 8,0 ans en moyenne pour le groupe exénatide 2 mg et 8,8 ans pour le groupe liraglutide.

La metformine (pour 31,5% des patients) et l'association metformine+sulfamide (pour 60,6% des patients) étaient les traitements antidiabétiques oraux les plus souvent associés aux traitements étudiés.

Tableau 8 : Traitements antidiabétiques oraux associés à l'inclusion (Population ITT)

Etude DURATION 6	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=461	Liraglutide 1,8mg quotidien N=450
MET seule n (%)	150 (32,5)	136 (30,2)
SU seul n (%)	18 (3,9)	18 (4,0)
MET + SU n (%)	275 (59,7)	277 (61,6)
MET + TZD n (%)	16 (3,5)	18 (4,0)
MET + SU + TZD n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
Autres: TZD n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)

Critère de jugement principal : Evolution du taux d'HbA1c (%) à 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, la non infériorité de l'exénatide 2 mg versus le liraglutide n'a pu être démontrée car la borne supérieure de l'IC95% était supérieure à la marge de non-infériorité de 0,25, avec une différence intergroupe de $+0,3 \pm 0.1\%$, IC95% [0,14 ; 0,40]. Les résultats de

l'analyse PP ont été confirmés lors de l'analyse en ITT (Différence intergroupe de $+0,2 \pm 0,1\%$ (IC95% [0,08 ; 0,33])).

Tableau 9 : Evolution du taux d'HbA1c (%) à 26 semaines

Etude DURATION 6	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=461	Liraglutide 1,8mg quotidien N=450
	Population PP	
	n=386	n=368
HbA1c à l'inclusion (%) Moy $\pm$ ET	8,5 $\pm$ 1,0	8,5 $\pm$ 1,0
HbA1c à la fin du suivi (%) Moy $\pm$ ET	7,1 $\pm$ 1,1	6,8 $\pm$ 1,0
Variation depuis l'inclusion (%) Moy $\pm$ ET	-1,4 $\pm$ 1,1	-1,6 $\pm$ 0,9
Variation ajustée ^a (%) Moy $\pm$ ES	-1,3 $\pm$ 0,05	-1,6 $\pm$ 0,05
Différence ^a (%) Moy $\pm$ ES [IC95%]	0,3 $\pm$ 0,1 [0,14 ; 0,40]	
Conclusion statistique	Non-infériorité non démontrée ^b	

a Différence entre traitements (exénatide 2mg – liraglutide 1,8 mg). Une différence négative est en faveur de l'exénatide 2mg.

b Analyse de covariance utilisant la méthode MMRM (modèle mixte pour mesures répétées)

Résultat sur les principaux critères de jugement secondaires après 26 semaines de traitement

Une différence en faveur du groupe liraglutide par rapport au groupe exénatide 2 mg a été mise en évidence sur :

- Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c $\leq 7\%$: 56,8% (262/461) des patients sous exénatide 2 mg versus 63,8% (287/450) des patients sous liraglutide (Différence entre les 2 groupes -6,9%, IC95% [-13,3%, -0,6%], $p=0,015$).
- La réduction pondérale : -2,9 kg dans le bras exénatide 2 mg versus -3,9 kg dans le bras liraglutide (Différence entre les 2 groupes : 0,9 kg, IC95% [0,40-1,47], $p<0,001$).
- La variation de la glycémie à jeun : -1,8 mmol/L dans le groupe exénatide 2 mg versus -2,1 mmol/L dans le groupe liraglutide (Différence entre les 2 groupes : 0,4, IC95% [0,05 ; 0,66], $p=0,021$).

En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de BYDUREON par rapport au liraglutide 1,2 mg, une méta-analyse de comparaison indirecte de BYDUREON par rapport au liraglutide 1,2 mg a estimé les variations moyennes du taux d'HbA1c versus placebo de -1,15% IC 95% [-1,31 ; -1,00] pour BYDUREON, de -1,01% IC95% de [-1,18 à -0,85] pour liraglutide 1,2 mg, et de -1,18% IC 95% [-1,32 ; -1,04] pour liraglutide 1,8 mg¹².

8.1.5 Etude versus insuline glargine sur 26 semaines (DURATION 3)

Référence	Etude DURATION 3 ¹¹
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, contrôlée, en ouvert, en 2 groupes parallèles, comparant exénatide 2mg (BYDUREON) à insuline glargine (LANTUS)
Objectif principal de l'étude	Estimer la différence de variation d'HbA1c à 26 semaines entre l'exénatide 2 mg/semaine et l'insuline glargine en prise quotidienne, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous antidiabétiques oraux (metformine seule ou

¹² Scott et al. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013 Mar;15(3):213-23.

	metformine+sulfamide hypoglycémiant). Les hypothèses de l'étude étaient testées de manière hiérarchique : si la supériorité d'exénatide 2 mg/semaine était démontrée dans la population totale de l'étude, alors la supériorité dans la population des patients traités par metformine seule (patients non-contrôlés par metformine seule) était testée.
Principaux critères d'inclusion	Age $\geq$ 18 ans Diabète de type 2 avec HbA1c compris entre 7,1% et 11,0% Indice de masse corporelle compris entre 25 kg/m ² et 45 kg/m ² Poids stable depuis 3 mois Traitement par metformine seule ou associée à un sulfamide hypoglycémiant depuis au moins 3 mois, à dose stable depuis au moins 8 semaines de metformine $\geq$ 1 500 mg/jour et dose stable optimale de sulfamide depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion
Principaux critères de non inclusion	Atteinte hépatique, rénale, cardio-vasculaire Antécédent de transplantation d'organe Rétinopathie proliférative Hémoglobino-pathie ou anémie chronique Traitement de plus de 15 jours dans les 3 mois précédant l'inclusion par : insuline, inhibiteur de la DPP-4, TZD, inhibiteur de l'alpha-glucosidase, meglitinide, exénatide, pramlintide, Traitement dans le mois précédant l'inclusion par glucocorticoïdes ou stéroïdes inhalés, Traitement favorisant la perte de poids dans les 3 mois précédant l'inclusion
Cadre et lieu de l'étude	77 centres dans 16 pays incluant la France (5 centres, 21 patients).
Produits étudiés	Randomisation 1 :1 dans l'un des 2 groupes avec stratification sur la présence ou non de sulfamide et sur le pays : Exénatide 2mg une fois par semaine en sous-cutanée, sans ajustement de dose (n=228) Insuline glargine une fois par jour à la dose initiale de 10 UI avec titration possible pour maintenir une glycémie à jeun entre 4,0 et 5,5 mmol/L selon un algorithme défini par Yki-Järvinen (étude INITIATE, 2007) (n= 228)
Critère de jugement principal	A 26 semaines, variation du taux d'HbA1c depuis la randomisation
Principaux critères de jugement secondaires	Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq$ 7% Variation de la glycémie à jeun depuis la randomisation jusqu'à la semaine 26 Variation du poids depuis la randomisation jusqu'à la semaine 26
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été effectué pour démontrer la supériorité (hypothèses hiérarchisées). Compte tenu d'un pourcentage de perdus de vue estimé a priori à 10% avant 8 semaines, un échantillon de 228 patients par groupe était nécessaire pour détecter une vraie différence entre traitements de 0,4% sur la réduction du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation avec un écart-type commun de 1,2% (basé sur les résultats d'une précédente étude) et une puissance de 92%. Il était estimé que le sous-groupe des patients non contrôlés par metformine + sulfamide ne représenterait pas plus de 30%. Sous cette hypothèse, il était attendu un sous-groupe de patients non-contrôlés par metformine seule de 318 patients. Sous l'hypothèse d'un taux de 10% de perdus de vue, l'échantillon de 143 patients par groupe permettait de détecter une vraie différence entre traitements de 0,4% sur la réduction du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à la randomisation (un écart-type commun de 1,2%) avec une puissance de 80%.

Résultats

Un total de 233 patients dans le groupe exénatide 2 mg et de 234 patients dans le groupe insuline glargine ont été randomisés.

Tableau 10 : Répartition des patients dans les groupes de traitement

Etude DURATION 3		Exénatide 2 mg hebdomadaire	Insuline Glargine quotidien
Population randomisée	N	233	234
Population Intention de traiter (ITT)	N (% randomisés)	233 (100,0)	223 (95,3)*
Population per protocole (PP)	N (% ITT)	210 (90,1)	205 (91,9)

*11 patients ont retiré leur consentement avant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement.

Les sorties prématurées d'étude ont été plus fréquentes avec exénatide 2 mg (10,3%) qu'avec l'insuline glargine (6,3%). Le motif principal de sortie d'essai était un événement indésirable (4,7%) dans le groupe exénatide 2 mg et une décision du patient (3,6%) dans le groupe insuline glargine.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes, avec :

- Un âge moyen de 58 ans et une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 79% ; insuline glargine : 74,9%),
- Un IMC moyen de 32,3 kg/m² observé dans les 2 groupes (avec 58,4% dans le groupe exénatide 2 mg et 60,5% dans le groupe insuline glargine ≥30 kg/m²),

Le niveau d'HbA1c initial était de 8,3% dans les 2 groupes de traitement. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 8 ans en moyenne.

La dose moyenne de metformine à l'inclusion était d'environ 2 g/jour dans les 2 groupes.

Tableau 11 : Antidiabétiques oraux associés à l'inclusion (Population ITT)

Etude DURATION 3		Exénatide 2 mg hebdomadaire N=233	Insuline glargine quotidien N=223
MET seule	n (%)	164 (70,4)	157 (70,4)
MET + SU	n (%)	69 (29,6)	66 (29,6)

Critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, exénatide 2 mg a été supérieur à l'insuline glargine sur la réduction du taux d'HbA1c : différence de -0,2 ± 0,1% (p=0,017).

Tableau 12 : Evolution du taux d'HbA1c (%) à 26 semaines

Etude DURATION 3	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=233	Insuline glargine quotidien N=223
Population ITT (n)	233	223
HbA1c à l'inclusion (%) - moy ± ET	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,0
HbA1c à la fin du suivi (%) - moy ± ET	6,8 ± 0,9	7,0 ± 0,9
Variation ajustée depuis la randomisation (%) – moy ± ES	-1,5 ± 0,1	-1,3 ± 0,1
Différence (%) – moy ± ES [IC95%]	-0,2 ± 0,1 [-0,29, - 0,03] p =0,017	

La dose moyenne d'insuline glargine quotidienne après 26 semaines était de 31 UI.

Selon une analyse en sous-groupe, en association à la metformine, l'exénatide 2 mg a entraîné une réduction significativement plus importante de l'HbA1c versus l'insuline glargine, respectivement -1,5 % versus -1,3%, différence intergroupe -0,19, IC95% [-0,36 ; -0,02], p=0,031.

Par contre, en association à la bithérapie (metformine +sulfamide), il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur la réduction d'HbA1c : exénatide 2 mg -1,29% par rapport à insuline glargine -1,19%, différence inter-groupes -0,10, IC95% [-0,36; 0,17], NS.

Résultat sur les principaux critères secondaires de jugement après 26 semaines de traitement

Une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg par rapport au groupe insuline glargine a été mise en évidence sur :

- La réduction pondérale : -2,6 kg sous exénatide 2 mg par rapport à une prise pondérale de +1,4 kg dans le bras insuline glargine (Différence entre les 2 groupes : - 4,1 kg, IC95% [-4,57 ; -3,52], $p < 0,001$).
- La variation de la glycémie à jeun : -2,1 mmol/L dans le groupe exénatide 2 mg versus -2,8 mmol/L dans le groupe insuline glargine (Différence entre les 2 groupes : 0,6 mmol/L, IC95% [0,25 ; 1,00], $p = 0,001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux de patients atteignant l'objectif d'HbA1c $\leq$ 7% avec 54,1% (112/223) des patients sous insuline glargine et 62,2% (130/233) des patients sous exénatide 2 mg (NS).

Résultats de la phase d'extension en ouvert à 156 semaines

L'étude DURATION 3 comprenait une période de sélection des patients de deux semaines, une période de traitement de 26 semaines, puis une période de suivi en ouvert de 130 semaines avec les mêmes conditions de traitements. Les résultats d'efficacité à 156 semaines portant sur 144 (61,8%) patients suivis dans le groupe exénatide 2 mg et 152 (68,2%) patients dans le groupe insuline glargine ont montré :

- Une réduction de -1,0% du taux d'HbA1c sous exénatide 2 mg vs -0,8% sous insuline glargine, différence intergroupe de -0,2% avec un IC95% de [-0,39 ; -0,02], $p = 0,033$.
- Une proportion de patients atteignant la valeur cible d'HbA1c $< 7\%$ de 47,9% dans le groupe traité par exénatide 2 mg et de 38,1% dans le groupe traité par insuline glargine, $p = 0,046$.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études Cliniques

Dans l'ensemble des études cliniques, 1 131 patients ont été exposés à l'exénatide 2 mg. La durée moyenne d'exposition à l'exénatide 2 mg a été jusqu'à 838,7 jours dans la phase d'extension en ouvert de l'étude versus insuline glargine.

➤ *Événements indésirables dans les phases comparatives à court terme*

Les événements indésirables quelle que soit leur relation de causalité avec les médicaments à l'étude sont résumés dans le tableau 13.

Événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement

Entre 2,6% (DURATION 6) et 6,3% (DURATION 2) des patients traités par exénatide 2 mg ont eu un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les troubles gastro-intestinaux à l'origine d'un arrêt du traitement ont été :

- moins fréquents avec exénatide 2 mg qu'avec exénatide 20 µg (0,8% à 24 semaines et 2,0% à 30 semaines versus 4,1% des patients) et qu'avec le liraglutide (1,5% versus 4,2% des patients).
- plus fréquents avec exénatide 2 mg qu'avec la sitagliptine (2,5% versus 1,8% des patients) et qu'avec l'insuline glargine (1,7% versus 0,0%).

Les troubles généraux et au site d'administration à l'origine de l'arrêt du traitement ont été plus fréquents avec exénatide 2 mg (0,6% à 1,7% des patients) qu'avec les comparateurs, excepté dans l'étude versus liraglutide où la fréquence étaient similaire (0,4%).

Événements indésirables graves

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable grave a été :

- inférieur avec exénatide 2 mg par rapport à la sitagliptine (2,5% versus 3,0%) et à l'exénatide 20 µg à 24 semaines de traitement (2,3% versus 4,1%),

- supérieur avec exénatide 2 mg par rapport à l'exénatide 20 µg à 30 semaines de traitement (5,4% versus 3,4%) et au liraglutide (2,8% versus 1,6%),
- similaire entre l'exénatide 2 mg et l'insuline glargine (4,7% versus 4,5%)

Tous traitements confondus, ce sont principalement des événements cardiovasculaires et infectieux qui ont été rapportés.

Décès

Quatre décès (dont 1 patient de 67 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires à type d'obésité et d'hyperlipidémie, décédé d'un infarctus du myocarde 198 jours après le début du traitement par exénatide 2 mg) ont eu lieu au cours des essais cliniques. Aucun décès n'a été jugé par les investigateurs comme étant lié à l'un des traitements à l'étude.

Événements indésirables les plus fréquemment observés

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Evénements indésirables survenus sous traitement – Nombre de patients (%)

	DURATION 2 (N=326) 26 semaines		DURATION 1 (N=295) 30 semaines		DURATION 5 (N=252) 24 semaines		DURATION 6 (N=911) 26 semaines		DURATION 3 (N=456) 26 semaines	
	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=160	Sitagliptine 100 mg quotidien N=166	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=148	Exénatide 20 µg quotidien N=147	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=129	Exénatide 20 µg quotidien N=123	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=461	Liraglutide 1,8 mg quotidien N=450	Exénatide 2 mg hebdomadaire N=233	Insuline glargine quotidien N=223
Evénement indésirable	114 (71,3)	103 (62,0)	129 (87,2)	118 (81,4)	90 (69,8)	86 (69,9)	283 (61,4)	307 (68,2)	162 (69,5)	136 (61,0)
EI graves, N(%)	4 (2,5)	5 (3,0)	8 (5,4)	5 (3,4)	3 (2,3)	5 (4,1)	13 (2,8)	7 (1,6)	11 (4,7)	10 (4,5)
Décès N (%)	0	1 (0,6)	1 (0,7)	0	0	1 (0,8)	0	1 (0,2)	0	0
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, N (%)	10 (6,3)	5 (3,0)	9 (6,1)	7 (4,8)	6 (4,7)	6 (4,9)	12 (2,6)	25 (5,6)	12 (5,2)	2 (0,9)
Troubles gastro-intestinaux	4 (2,5)	3 (1,8)	3 (2,0)	6 (4,1)	1 (0,8)	5 (4,1)	7 (1,5)	19 (4,2)	4 (1,7)	1 (0,4)
Troubles généraux et au site d'administration	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,4)	4 (1,7)	0 (0,0)

Tableau 14 : Evénements indésirables chez au moins 5% des patients traités par BYDUREON (Population en ITT) - Nombre de patients (%)

	DURATION 2 (N=326) 26 semaines		DURATION 1 (N=295) 30 semaines		DURATION 5 (N=252) 24 semaines		DURATION 6 (N=911) 26 semaines		DURATION 3 (N=456) 26 semaines	
	EXE 2 mg hebdomadaire N=160	SITA 100 mg quotidien N=166	EXE 2 mg hebdomadaire N=148	EXE 20 µg quotidien N=145	EXE 2 mg hebdomadaire N=129	EXE 20 µg quotidien N=123	EXE 2 mg hebdomadaire N=461	LIRA 1,8 mg quotidien N=450	EXE 2 mg hebdomadaire N=233	INS. GLAR. quotidien N=223
Nausées	38 (23,8)	16 (9,6)	39 (26,4)	50 (34,5)	18 (14,0)	43 (35,0)	43 (9,3)	93(20.7%)	30 (12,9)	3 (1,3)
Diarrhée	29 (18,1)	16 (9,6)	22 (14,9)	19 (13,1)	12 (9,3)	5 (4,1)	28 (6,1)	59 (13,1)	20 (8,6)	8 (3,6)
Vomissements	18 (11,3)	4 (2,4)	16 (10,8)	27 (18,6)	6 (4,7)	11 (8,9)	17 (3,7)	48 (10,7)	-	-
Constipation	9 (5,6)	3 (1,8)	16 (10,8)	9 (6,2)	-	-	-	-	-	-
Dyspepsie	-	-	11 (7,4)	4 (2,8)	-	-	11 (2,4)	27 (6.0%)	-	-
Gastroentérite	-	-	13 (8,8)	8 (5,5)	-	-	-	-	-	-
Reflux gastro- œsophagien	-	-	10 (6,8)	6 (4,1)	-	-	-	-	-	-
Infection urinaire	10 (6,3)	9 (5,4)	15 (10,1)	12 (8,3)	-	-	-	-	-	-
Infections des voies resp. sup.	6 (3,8)	15 (9,0)	12 (8,1)	27 (17,2)	9 (7,0)	5 (4,1)	-	-	-	-
Rhinopharyngite	-	-	10 (6,8)	8 (5,5)	-	-	31 (6,7)	32 (7,1)	30 (12,9)	39 (17,5)
Prurit au site d'injection	8 (5,0)	8 (4,8)	27 (18,2)	2 (1,4)	-	-	-	-	-	-
Erythème	5 (3,1)	4 (2,4)	11 (7,4)	0 (0,0)	7 (5,4)	3 (2,4)	-	-	-	-
Nodule symptomatique	-	-	-	-	-	-	48 (10,4)	5 (1,1)	13 (5,6)	0 (0,0)
Fatigue	9 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,8)	4 (2,8)	-	-	-	-	-	-
Maux de tête	15 (9,4)	15 (9,0)	9 (6,1)	7 (4,8)	6 (4,7)	10 (8,1)	27 (5,9)	38 (8,4)	23 (9,9)	16 (7,2)

EXE : exénatide, SITA : sitagliptine, LIRA : liraglutide, INS. GLAR. : insuline glargine.

✓ Événements gastro-intestinaux

Les nausées ont été l'événement indésirable le plus fréquent dans le groupe exénatide 2 mg.

Le pourcentage de patients ayant eu des nausées a été :

- plus fréquent avec l'exénatide 2 mg par rapport à la sitagliptine (23,8% versus 9,6%) et à l'insuline glargine (12,9% versus 1,3%).
- moins fréquent avec l'exénatide 2 mg par rapport à l'exénatide 20 µg (26,4% versus 34,5% à 30 semaines) et au liraglutide (9,3% versus 20,7%).

Les vomissements ont été plus fréquents avec l'exénatide 2 mg par rapport à la sitagliptine (11,3% versus 2,4%) mais moins fréquents qu'avec l'exénatide 20 µg (10,8% versus 18,6% à 30 semaines) et que le liraglutide (3,7% versus 10,7%).

La diarrhée a été plus fréquente dans le groupe exénatide 2 mg (8,6% à 18,1% des patients selon les études) par rapport aux comparateurs, excepté le liraglutide (6,1% versus 13,1%).

✓ Événements indésirables au site d'injection

Les événements indésirables au site d'injection les plus fréquents avec exénatide 2 mg ont été le prurit (18,2% versus 1,4% avec exénatide 20µg), érythème (7,4% versus 0,0% avec exénatide 20µg) et nodule (10,4% versus 1,1% avec liraglutide et 5,6% versus 0,0% avec insuline glargine).

✓ Hypoglycémies

Hypoglycémie majeure¹³ : Aucun épisode n'a été observé avec exénatide 2 mg (associé ou non à un sulfamide). Un épisode d'hypoglycémie majeure a été observé sous insuline glargine avec un traitement concomitant par sulfamides.

Hypoglycémie mineure¹⁴ : en l'absence d'utilisation concomitante de sulfamides, le risque de survenue avec exénatide 2 mg était rare, entre 0 et 3% selon les études et :

- comparable à celui observé avec exénatide 20 µg (1,1% à 30 semaines), sitagliptine (3,0%) et liraglutide (2,6%),
- inférieur à celui observé avec insuline glargine (3,0 vs. 19,1%).

Avec un traitement concomitant par sulfamides, les fréquences étaient proches avec 14,5% des patients traités par exénatide 2 mg versus 15,4% avec exénatide 20 µg à 30 semaines, 15,3% avec exénatide 2 mg versus 12,2% avec liraglutide, inférieures avec exénatide 2 mg (20,3%) par rapport à insuline glargine (42,4%).

Hypoglycémie nocturne¹⁵ : l'incidence avec exénatide 2 mg était inférieure à celle avec l'insuline glargine, avec utilisation concomitante de sulfamides : 8,7% (6 patients 9 épisodes) versus 33,3% (22 patients 52 épisodes) ou sans sulfamides : 1,8% (3 patients 5 épisodes) versus 7,0% (11 patients 11 épisodes).

✓ Immunogénicité

En fin d'étude, 39,9 à 50,7% des patients n'ont pas développé d'anticorps. Un taux de 41,5% à 48,4% des patients avaient des anticorps à un titre faible inférieur à 625. Entre 6,1 et 22,8% des patients traités par exénatide 2 mg présentaient des anticorps à un titre élevé (≥ 625) (DURATION 1 et 5).

Davantage de patients traités par exénatide 2 mg par rapport à ceux traités par exénatide 20 µg ont développé des anticorps anti-exénatide avec respectivement 49,3 versus 26,5% dans l'étude sur 30 semaines et 64,3 versus 49,1% dans l'étude sur 24 semaines.

¹³ Tout signe neuroglycopenique (perte de conscience, épilepsie, coma et tout autre trouble de la conscience) réversibles par l'administration intramusculaire de glucagon ou l'injection intraveineuse de glucose ou troubles de la conscience ou troubles du comportement (avec ou sans perception des symptômes d'hypoglycémie par le patient) entraînant l'intervention d'un tiers associés à la présence d'une glycémie inférieure à 3,0 mmol/L (54 mg/dL).

¹⁴ Présence de symptômes évocateurs d'une hypoglycémie accompagnés d'une glycémie inférieure à 3,0 mmol/L (54 mg/dL) (DURATION 1, 5, 2) ou tout symptôme résolu par l'auto-administration de glucose et présentant une glycémie inférieure à 3,0 mmol/L (54 mg/dL) (DURATION 3, 6)

¹⁵ Tout épisode hypoglycémique survenant après le coucher et avant le petit déjeuner .

Dans l'ensemble des études, le taux ou titre maximum en anticorps a été observé en début d'étude puis a diminué jusqu'à la fin de l'étude.

✓ **Pancréatites**

Quatre pancréatites ont été observées chez des patients traités par exénatide 2 mg lors des phases à court terme des essais cliniques. Toutes, sauf une, ont été évaluées par l'investigateur liées au traitement. Ces 4 pancréatites se sont résolues à l'arrêt du traitement.

➤ **Événements indésirables dans les phases d'extension en ouvert**

Le profil de tolérance de l'exénatide 2 mg lors des phases d'extension des études a été comparable à celui observé lors des phases court terme. Les événements indésirables ont été de même nature, la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection a diminué.

8.2.2 Données issues du dernier PSUR (1^{er} octobre 2012 au 31 mars 2013)

L'exposition à l'exénatide a été estimée à environ 2,6 millions patients-années jusqu'au 31 décembre 2012 (avec 2 400 000 patients-années avec exénatide 20 µg et 160 000 patients-années avec exénatide 2 mg).

Pancréatites¹⁶ :

Dans l'analyse cumulative au 31 mars 2013, 2 181 cas de pancréatite ont été rapportés avec exénatide dans les études cliniques post-marketing et dans le cadre de la notification spontanée, ce qui représente un taux de notification de 0,85 pour 1 000 patients-années.

L'analyse portant sur la période de 6 mois du PSUR et concernant spécifiquement la forme BYDUREON fait état de 32 cas de pancréatite, sans aucun cas d'atteinte pancréatique sévère (nécrosante, hémorragique ou avec issue fatale). La majorité des cas rapportés présentait des facteurs de risques ou un médicament concomitant connu pour entraîner des pancréatites.

Depuis la mise sur le marché de l'exénatide, plusieurs revues périodiques et cumulatives de l'ensemble des notifications spontanées de pancréatites ont été réalisées dans le cadre des PSUR.

Des études pharmaco-épidémiologiques^{17,18}, notamment à partir d'une base de données médicales aux Etats-Unis (United HealthCare), ont comparé l'incidence des pancréatites dans différentes populations. Elles ont confirmé que les pancréatites aiguës étaient plus fréquentes (2 à 3 fois plus) chez les patients diabétiques de type 2 en comparaison aux patients non diabétiques. Elles n'ont pas mis en évidence de risque plus élevé chez les patients traités par l'exénatide par rapport à celui observé lors de l'utilisation d'autres médicaments antidiabétiques.

Depuis la commercialisation de l'exénatide, de rares cas d'atteintes pancréatiques sévères (nécrosantes, hémorragiques ou avec issue fatale) ont été signalés chez des patients traités par exénatide (leur fréquence n'était cependant pas différente de celle observée dans la population générale souffrant de pancréatite). Une étude mécanistique 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 aiguë¹⁶

Des événements de type altération de la fonction rénale, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, et insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation de l'exénatide, avec parfois la nécessité d'une hémodialyse.

¹⁶ Risque suivi dans le cadre du PGR

¹⁷ Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-838.

¹⁸ Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2349-2354.

Lors de la dernière revue cumulative au 31 mars 2013, 768 cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec exénatide dans les études cliniques post-marketing et dans le cadre de la notification spontanée, ce qui représente un taux de notification de 0,30 pour 1 000 patients-années. En comparaison, l'incidence des insuffisances rénales aiguës dans la population de patients diabétiques de type 2 est estimée à 1,98 pour 1 000 patients-années.

Perte de poids rapide¹⁶

Un total de 21 136 cas de perte de poids avait été recensé au 31 mars 2013. Une analyse précédente de ces cas avait conclu qu'environ 2 à 3% d'entre eux correspondent à des pertes de poids rapides.

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. Un total de 88 cas de réaction et/ou de choc anaphylactique¹⁶ a été rapporté, soit un taux de notification de 0,34 pour 10 000 patients-années confirmant la rareté de ces réactions. Aucun des cas rapportés n'a eu d'issue fatale ou n'a entraîné de complications significatives.

Evénements cardiovasculaires¹⁶

Une revue cumulative des cas notifiés en post-marketing avec exénatide jusqu'au 31 Mars 2013 indique 3 321 cas concernant des événements cardiaques, soit un taux de notification de 1,30 pour 1 000 patients-années. Un essai clinique pragmatique à long terme, actuellement en cours, va permettre d'évaluer les effets de la forme hebdomadaire de l'exénatide sur la morbi-mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo (étude EXSCEL).

Cancer pancréatique et tumeur thyroïdienne¹⁶

Un total de 257 cas de cancer pancréatique et 76 cas de tumeur thyroïdienne ont été rapportés dans les études cliniques post-marketing et dans le cadre de la notification spontanée, ce qui représente un taux de notification de 10,0 pour 100 000 patients-années et 2,97 pour 100 000 patients-années respectivement.

L'analyse des données disponibles au 31 mars 2013 n'a pas mis en évidence de nouvelle information cliniquement significative concernant la survenue de pancréatite chez les patients traités par exénatide.

Conclusion

Des revues cumulatives, faites dans les PSUR et dans le cadre du PGR, n'ont pas mis en évidence d'effets nouveaux.

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP indique notamment « Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémisants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON 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. »

8.2.4 Plan de gestion des risques

Le PGR²² 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 pancréatique, tumeurs thyroïdiennes, et tumeurs malignes suite à l'association avec une insuline ;
- les informations manquantes : adolescents, grossesse, sujets très âgés (≥ 75 ans), association avec d'autres antidiabétiques (insulines).

8.2.5 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 pharmacovigilance¹⁹ 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*²⁰, 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 ».

08.3 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 sulfonylurée,
- 27% en association avec une insuline et analogue d'action lente,
- 18% en association avec une insuline et analogue d'action rapide.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'exénatide 2 mg en administration hebdomadaire ont été évaluées dans le diabète de type 2 dans 5 études de phase III, contrôlées versus comparateur actif dont le critère principal était la variation d'HbA1c.

En comparaison à l'exénatide 20 µg en administration biquotidienne

Deux études, de méthodologie commune, l'une conduite sur 24 semaines, l'autre sur 30 semaines, **ont démontré la non-infériorité de l'exénatide 2 mg en administration hebdomadaire par rapport à l'exénatide 20 µg en administration quotidienne**. Dans l'étude conduite sur 30 semaines, les 295 patients inclus étaient âgés de 55 ans en moyenne, avaient un IMC moyen de 34,8 kg/m², un niveau d'HbA1c initial de 8,3%. Les patients inclus étaient traités par ADO en monothérapie (44,4%), en bithérapie ou en trithérapie (40,7%), ou par des mesures hygiéno-diététiques (14,9%). Une réduction des valeurs d'HbA1c à 30 semaines a été observée par rapport à la valeur initiale dans chacun des 2 groupes avec une différence entre les 2 groupes -0,4 $\pm$ 0,1 IC95% [-0,59, -0,18] démontrant l'hypothèse de non-infériorité de l'exénatide 2 mg par rapport à

¹⁹ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

²⁰ 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

l'exénatide 20 µg (borne supérieure de l'IC95% < à la marge de non infériorité prédéfinie à 0,4%). La limite supérieure de l'IC95% de la différence entre les traitements, inférieure à 0, démontrait la supériorité de l'exénatide 2 mg par rapport à exénatide 20 µg.

Concernant les critères secondaires, après 30 semaines de traitement, une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg par rapport au groupe exénatide 20 µg a été observée sur le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c ≤ 7% : 73,2% (Différence entre les 2 groupes : 16,1%, IC95% [5,1% ; 27,1%] ; p<0,0041), la glycémie à jeun (Différence entre les 2 groupes -16,9 mg/dL, IC95% [-24,4 ; -9,4] ; p≤ 0,0001). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la réduction pondérale (Différence entre les 2 groupes : -0,1±0,6 kg, IC95% [-1,29 ; 1,12], NS).

Dans cette étude, 29,2% des patients ont reçu l'exénatide dans des indications hors du champ des indications pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement avec notamment 14,2% en monothérapie, 9,5% en association avec MET+TZD.

En bithérapie en association avec la metformine

Une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'exénatide 2 mg (n=170), **versus la sitagliptine** (n=172) ou la pioglitazone, en association avec la metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 52 ans. Une majorité avait moins de 65 ans (exénatide 2 mg : 87,5% ; sitagliptine : 89,8%). Leur IMC moyen était de 32 kg/m². Le niveau d'HbA1c initial était de 8,6% dans le groupe exénatide 2 mg et de 8,5% dans le groupe sitagliptine. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 6,1 ans en moyenne dans le groupe exénatide 2 mg et 5,4 ans dans le groupe sitagliptine. La dose moyenne de metformine à l'inclusion de 1 550 mg/j n'apparaît pas comme étant optimale.

Après 26 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe exénatide 2 mg + metformine (-1,6%) que dans le groupe sitagliptine + metformine (-0,9%) (**Différence intergroupe : -0,6%, IC95% [-0,89 ; -0,37] ; p<0,0001**).

Concernant les principaux critères secondaires après 26 semaines de traitement, une différence en faveur du groupe exénatide 2 mg + metformine par rapport au groupe sitagliptine + metformine a été mise en évidence sur le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c ≤ 7% (Différence entre les 2 groupes : 25,7%, IC95% [15,2%, 36,2%] ; p < 0,0001), la réduction pondérale (Différence entre les 2 groupes : -1,5 kg, IC95% [-2,35 ; -0,72], (p=0,0002), la glycémie à jeun (Différence entre les 2 groupes : -15,5, IC95% [-25,2 ; -5,7], p=0,0038).

En bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Deux études comparatives ont inclus une population de DT2 non contrôlés par une monothérapie (metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou une bithérapie.

Une étude randomisée, ouverte, portant sur 912 patients non contrôlés sous metformine seule (31,5% des patients) ou l'association metformine+sulfamide hypoglycémiant (60,6% des patients) versus liraglutide 1,8 mg **n'a pas pu mettre en évidence la non-infériorité de l'exénatide 2 mg par rapport au liraglutide 1,8 mg (posologie maximale de l'AMM)**.

Rappelons qu'une étude liraglutide 1,8 mg/j versus exénatide 20 µg/j avait établi la non-infériorité de l'association metformine ± sulfamide + liraglutide par rapport à l'association metformine ± sulfamide + exénatide²¹. Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : -0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ; p<0,0001).

Une étude de supériorité, randomisée, ouverte, versus insuline glargine a inclus 233 patients dans le groupe exénatide 2 mg et 234 patients dans le groupe insuline glargine, avec un âge moyen de

²¹ Avis de la Commission de la transparence VICTOZA 2 décembre 2009.

58 ans (une majorité de patients <65 ans (exénatide 2 mg : 79% ; insuline glargine : 74,9%)), un IMC moyen de 32,3 kg/m² et un niveau d'HbA1c initial de 8,3% dans les 2 groupes. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète depuis 8 ans en moyenne.

A l'inclusion, 70,4% des patients étaient traités par metformine seule et 29,6% par l'association metformine+sulfamide hypoglycémiant. La dose moyenne de metformine à l'inclusion était d'environ 2 g/jour dans les 2 groupes.

Après 26 semaines de traitement, la supériorité de l'exénatide 2 mg **versus l'insuline glargine** a démontré avec une différence de réduction du taux d'HbA1c de **-0,2 ± 0,1% (p=0,017)**. Cette différence n'apparaît pas cliniquement pertinente.

Dans l'ensemble des études cliniques, 1 131 patients ont été exposés à l'exénatide 2 mg. Dans les phases comparatives à court terme, entre 2,6% et 6,3% des patients traités par exénatide 2 mg ont eu un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement correspondant à des troubles gastro-intestinaux ou à des troubles généraux et au site d'administration.

Les événements indésirables les plus fréquents rapportés dans le groupe exénatide 2 mg étaient les nausées, les vomissements et diarrhée ainsi que les événements indésirables au site d'injection (prurit, érythème et nodule).

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable grave (tous traitements confondus, principalement des événements cardiovasculaires et infectieux) a été :

- inférieur avec l'exénatide 2 mg par rapport à la sitagliptine (2,5% versus 3,0%) et à l'exénatide 20 µg à 24 semaines de traitement (2,3% versus 4,1%),
- supérieur avec l'exénatide 2 mg par rapport à l'exénatide 20 µg à 30 semaines de traitement (5,4% versus 3,4%) et au liraglutide (2,8% versus 1,6%),
- similaire entre l'exénatide 2 mg et l'insuline glargine (4,7% versus 4,5%).

Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été observé avec exénatide 2 mg (associé ou non à un sulfamide). En l'absence d'utilisation concomitante de sulfamides, le risque de survenue d'hypoglycémie mineure avec exénatide 2 mg était rare, plus fréquent avec un traitement concomitant par sulfamides, à une fréquence proche des comparateurs, excepté par rapport à insuline glargine (exénatide 2 mg : 20,3% versus 42,4%). L'incidence des hypoglycémies nocturnes avec exénatide 2 mg était inférieure à celle avec l'insuline glargine, avec ou sans utilisation concomitante de sulfamides.

En fin d'étude, 41,5% à 48,4% des patients traités par exénatide 2 mg avaient des anticorps à un titre faible inférieur à 625. Entre 6,1% et 22,8% des patients avaient des anticorps à un titre élevé (≥ 625). Davantage de patients traités par exénatide 2 mg par rapport à ceux traités par exénatide 20 µg ont développé des anticorps anti-exénatide avec respectivement 49,3 versus 26,5% dans l'étude sur 30 semaines et 64,3 versus 49,1% dans l'étude sur 24 semaines. Le taux ou titre maximum en anticorps a été observé en début d'étude puis a diminué jusqu'à la fin de l'étude.

Quatre pancréatites ont été observées chez des patients traités par exénatide 2 mg lors des phases à court terme des essais cliniques. Toutes, sauf une, ont été évaluées par l'investigateur comme étant liées au traitement. Ces 4 pancréatites se sont résolues à l'arrêt du traitement.

Les phases d'extension en ouvert n'ont pas mis en évidence d'autres événements indésirables. La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection a diminué.

La Commission s'étonne des faibles effectifs de patients diabétiques de type 2 inclus dans les études multicentriques. Dans l'étude versus BYETTA, seulement 43 patients (29,1%) du groupe BYDUREON et 39 patients (26,5%) du groupe BYETTA n'étaient pas contrôlés par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiants. Dans l'étude versus liraglutide, les 150 patients non contrôlés par metformine ne représentaient que 32,5% de l'effectif du groupe BYDUREON. De même, dans l'étude versus insuline glargine, les 69 patients non contrôlés par l'association

metformine et sulfamide hypoglycémiant représentaient 29,6% de l'effectif du groupe. L'inclusion dans 4 des 5 études de patients hétérogènes (avec selon les études, des patients traités par mesures hygiénodietétiques seules, par monothérapie (MET ou SU ou une TZD), par bithérapie (MET+SU ou MET+TZD ou SU+TZD)), ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet et la tolérance de BYDUREON dans chacune de ses 3 indications. Seule l'étude versus sitagliptine a inclus une population homogène de patients non contrôlés sous metformine seule. Toutefois, dans cette étude, la dose moyenne de metformine à l'inclusion de 1550 mg par jour n'apparaît pas optimale. De plus, l'intolérance ou la contre-indication à l'utilisation d'un sulfamide, légitimant le choix de la sitagliptine comme comparateur, ne figuraient pas parmi les critères d'inclusion de cette étude.

La Commission regrette l'absence de données sur l'observance de BYDUREON par rapport à BYETTA.

On ne dispose pas non plus de données sur la morbi-mortalité mais une étude visant à évaluer le risque cardiovasculaire chez les patients DT2 traités par exénatide 2 mg en addition à leur traitement habituel diabétique versus traitement habituel diabétique seul est prévue dans le PGR.

08.5 Programme d'études

Dans le cadre du PGR²², sont notamment prévues les études suivantes :

- Une étude prospective à long terme de morbi-mortalité (H8O-MC-GWDQ (BCB109)), randomisée, pour évaluer le risque cardiovasculaire chez les patients DT2 traités par exénatide 2 mg en addition à leur traitement habituel diabétique versus traitement habituel diabétique seul. Cette étude permettra également d'évaluer le risque de pancréatite, d'insuffisance rénale aiguë, de réaction sévère immunologique, de cancer pancréatique, thyroïdien ou d'une autre néoplasie (Rapport final Q4 2018).
- Une étude observationnelle (H8O-MC-B016) au Royaume Uni chez les patients diabétiques de type 2 traités par exénatide 2 mg pour identifier les cas potentiels de pancréatite aiguë (Etude en cours, rapport en cours d'évaluation à l'EMA).
- Une étude pharmaco-épidémiologique (H8O-MC-B017) utilisant plusieurs bases de données européennes pour identifier les cas potentiels de cancer pancréatique/thyroïdien chez les patients diabétiques de type 2 qui initient un traitement par exénatide 2 mg (Etude en cours - rapport annuel en cours d'évaluation à l'EMA).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de prise en charge du diabète de type 2, l'instauration d'un analogue du GLP-1, incluant l'exénatide (principe actif de BYDUREON) est recommandée en bithérapie (en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant) dans les situations particulières où l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

La Commission souligne l'intérêt de l'administration de BYDUREON 2 mg en une injection hebdomadaire.

²² EU Risk Management Plan (Version 21). 20 novembre 2013

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

010.1 Service Médical Rendu

En bithérapie, en association avec la metformine

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ BYDUREON entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BYDUREON dans cette indication ne peut être qualifié.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ BYDUREON est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids 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 poids correspondant à la sous population des patients relevant des indications de BYDUREON est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²³. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité BYDUREON. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de BYDUREON sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements 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, la spécialité BYDUREON n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BYDUREON dans l'ensemble des indications de son AMM.

En bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant

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

- ▶ BYDUREON entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BYDUREON dans cette indication ne peut être qualifié.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ BYDUREON est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

²³ 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

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids 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 poids correspondant à la sous population des patients relevant des indications de BYDUREON est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²⁴. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité BYDUREON. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de BYDUREON sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements 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, la spécialité BYDUREON n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BYDUREON dans l'ensemble des indications de son AMM.

En trithérapie, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BYDUREON dans cette indication ne peut être qualifié.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► BYDUREON est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids 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 poids correspondant à la sous population des patients relevant des indications de BYDUREON est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²⁵. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité BYDUREON. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de BYDUREON sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements 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, la spécialité BYDUREON n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité BYDUREON dans l'ensemble des indications de son AMM.

²⁴ 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

²⁵ 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

Dans les indications en association avec une thiazolidinedione

La commission ne peut se prononcer dans ces indications obsolètes car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BYDUREON est important dans les indications de l'AMM :

« Traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiant
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

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

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 les indications « traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiant
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux» et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Malgré l'existence de 5 études comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BYDUREON 2 mg versus des comparateurs actifs et en raison de :

- faiblesses méthodologiques
- l'hétérogénéité des patients inclus dans 4 d'entre elles,

la quantité d'effet et le profil de tolérance de BYDUREON 2 mg dans chacune de ses 3 indications (en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide) ne peuvent être appréciés. En conséquence, la Commission estime que BYDUREON 2 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

010.3 Population cible

L'étude ENTRED 2007-2010 (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) estimait la proportion de patients avec un diabète de type 2 à 91,9%²⁶, soit environ 3,20 millions de patients en 2013.

²⁶ Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques (ENTRED) 2007-2010. Disponible sur : www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm.

Populations considérées	Effectifs	Sources
Patients diabétiques de type 2 traités	3,20 millions	ENTRED ²⁶
Patients traités par monothérapie orale (42%)	1,34 million	
Patients intolérants ou contre-indiqués aux SU (8%) <u>Ou</u> Patients intolérants ou contre-indiqués à la metformine (20%)	376 300	HAS
Sous-population non contrôlée avec un écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c (HbA1c > 8%) (15%)	56 400	ENTRED ²⁶
Sous-population avec un IMC ≥ 30 (40%)	22 600	
Population cible des patients non contrôlés par une monothérapie	22 600	
Patients traités par bithérapie orale (28%)	896 000	ENTRED ²⁶
Sous-population non contrôlée avec un écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c (HbA1c > 8%) (15%)	134 400	
Sous-population avec un IMC≥30 (40%)	53 800	
Population cible des patients non contrôlés par une bithérapie orale	53 800	
Patients diabétiques de type 2 traités	3,20 millions 320 000 64 000 25 600	ENTRED ²⁶
Patients traités par trithérapie orale (10%)		
Sous-population non contrôlée avec un écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c (HbA1c > 8%) par un traitement en trithérapie (20%)		
Sous-population avec un IMC≥30 (40%)		
Population cible des patients non contrôlés par une trithérapie orale	25 600	

La population cible des patients non contrôlés par une monothérapie ou par une bithérapie orale ou par une trithérapie orale avec un niveau d'HbA1c ≥ 8% et un IMC ≥ 30 kg/m² est estimée à 102 000 patients.

La population cible de BYDUREON se situe au sein de cette population.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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