



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015

ONGLYZA 5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 397 358 8 7)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	saxagliptine
Code ATC (2015)	A10BH03 (Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DPP-4))
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Etude post-inscription Extension d'indication en monothérapie
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : En monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. En bithérapie orale, en association à • la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. • un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée. • une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée. En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie. En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 01/10/2009 Extension d'indication en monothérapie : 27/06/2013 Plan de gestion des risques + suivi national	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2013 A A10 A10B A10BH A10BH03	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques, hors insuline Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DDP-4) Saxagliptine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/09/2010 par arrêté du 04/08/2010 (JO du 03/09/2010). Le service médical rendu par indication précédemment attribué par la Commission de la Transparence figure dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : SMR et ASMR de ONGLYZA dans les différentes indications

Indications	SMR	ASMR
Monothérapie	Non évalué par la Commission	-
Bithérapie (+metformine)	Important (Avis du 02/12/2009)	V
Bithérapie (+sulfamide)	Important (Avis du 02/12/2009)	V
Bithérapie (+thiazolidinedione)	Important (Avis du 02/12/2009)	V
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant (Avis du 15/05/2013)	-
Trithérapie (+metformine+sulfamide)	Important (Avis du 23/07/2014)	V
Trithérapie (+metformine+insuline)	Faible (Avis du 15/05/2013)	V

Le laboratoire sollicite le maintien des SMR actuels, excepté dans l'indication en association avec une thiazolidinedione, au motif que cette indication est caduque, ces spécialités n'étant plus sur le marché français depuis 2011.

De plus, le laboratoire n'avait pas sollicité l'inscription en monothérapie (extension d'indication AMM du 27/06/2013). Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence doit évaluer le SMR de ONGLYZA dans toutes les indications de son AMM (détaillées au paragraphe 03.1 ci-après).

En 2009 dans son avis d'inscription, la Commission de la Transparence avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par ONGLYZA. Cette étude avait pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

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

Sa méthodologie et ses résultats sont présentés en annexe et la conclusion au paragraphe 04.3.2.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

En monothérapie¹

- chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

En bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.
- une thiazolidinedione², lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.»

03.2 Posologie

« La dose recommandée d'ONGLYZA est de 5 mg une fois par jour. Lorsqu'ONGLYZA est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie. [...]

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère³.

¹ Il s'agit d'une nouvelle indication (AMM du 27/06/2013) pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas le remboursement.

² Indication obsolète car les thiazolidinediones ne sont plus disponibles depuis 2011 en France.

³ La demande d'inscription de ONGLYZA 2,5 mg examinée par la Commission de la Transparence le 7 septembre 2011 et ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 21 septembre 2011 a été retirée par le demandeur.

ONGLYZA n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse.

Dans la mesure où la dose doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a versé les nouvelles données suivantes :

Une étude clinique (SAVOR) de phase IV, en groupes parallèles, en double aveugle a randomisé (1 :1) 16 492 patients pour recevoir soit la saxagliptine à la dose de 5 mg/j (ou 2,5 mg/j en cas de débit de filtration glomérulaire [DFG] ≤ 50 ml/min), soit un placebo, en association aux traitements antidiabétiques et du risque cardiovasculaire (CV) déjà en place^{4,5,6,7}. Les traitements antidiabétiques pouvaient être adaptés à la discrétion du médecin dans chaque groupe. La durée de suivi moyenne était de 2,1 ans. Le critère principal de jugement (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) est survenu chez 613 patients (7,3 %) dans le groupe saxagliptine versus 609 patients (7,2 %) dans le groupe placebo; estimation Kaplan – Meier à 2 ans HR = 1,00 et IC95% [0,89 – 1,12]; p = NS pour la supériorité et p<0,001 pour la non-infériorité. Le taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (3,5 % vs. 2,8 %, estimation Kaplan – Meier à 2 ans), HR = 1,27 et IC95% [1,07 – 1,51] ; p = 0,007 (critère de jugement secondaire).

Une étude (GENERATION) non publiée de phase IIIb/IV, randomisée, en double aveugle versus glimépiride sur une période de 52 semaines portant sur 720 patients âgés de plus de 65 ans (moyenne d'âge : 72,6 ans) non contrôlés par metformine seule n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de patients atteignant une HbA1c<7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère, avec un pourcentage de patients répondeurs de 37,9% dans le groupe saxagliptine et 38,2% dans le groupe glimépiride.

⁴ Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013; 369:1317-26.

⁵ Scirica BM et al. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. Am Heart J. 2011 Nov;162(5):818-825.

⁶ Scirica BM et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. Circulation. 2014 Oct 28;130(18):1579-88.

⁷ Udell JA et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate or Severe Renal Impairment: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):696-705.

Une étude (PROMPT)⁸ de comparaison de l'efficacité et de la tolérance à 24 semaines de 2 stratégies de traitement :

- l'ajout de saxagliptine à la metformine à posologie submaximale (1500 à 1700 mg/jour),
- l'augmentation posologique de la metformine en monothérapie,

chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous metformine à dose submaximale, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal de variation de l'HbA1c à 24 semaines.

Le laboratoire a également fourni la publication de l'étude CV181057 dans l'indication en association avec l'insuline, étude déjà examinée par la Commission en mai 2013⁹ ainsi que la publication d'une étude de non infériorité saxagliptine versus sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par la metformine¹⁰.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

De plus, dans l'indication en monothérapie (dans laquelle le laboratoire ne revendique pas de prise en charge), le laboratoire a fourni les rapports de 4 études cliniques de phase III (D1680C00008, D1680C00005, CV181011, CV181038) randomisées, en double-aveugle, versus placebo d'efficacité et de tolérance de la saxagliptine chez des patients non contrôlés par le régime et l'activité physique et naïfs de traitement antidiabétique. Les patients inclus dans ces études ne correspondant pas à l'indication AMM de ONGLYZA qui prévoit l'utilisation monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, leurs résultats ne sont pas présentés.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR 7 couvrant la période du 31 juillet 2012 au 30 juillet 2013 et PSUR 8 couvrant la période du 31 juillet 2013 au 30 juillet 2014).

► Dans l'étude SAVOR^{4,5,6,7}, certains événements indésirables déjà connus ont été légèrement plus fréquents dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (hypoglycémies (15,3% versus 13,4%), troubles de la fonction rénale (5,8% versus 5,1%)). La fréquence de survenue des pancréatites et des réactions d'hypersensibilité était faible et identique dans les deux groupes (0,3% et 1,1% respectivement). En avril 2015, la FDA a communiqué sur des analyses complémentaires de cette étude suggérant une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire (RR 1,27, p=0,051) en rapport avec un nombre plus important de décès liés aux infections dans le groupe saxagliptine par rapport au placebo (saxagliptine : 46, placebo : 28). L'EMA a décidé d'entreprendre une évaluation de l'ensemble des nouvelles données disponibles sur les médicaments à base de saxagliptine¹¹.

Dans l'étude GENERATION, les taux d'EI (en excluant les hypoglycémies) étaient du même ordre dans les 2 groupes avec 213 patients (59,3%) dans chacun des groupes. Un taux plus faible de patients du groupe saxagliptine a eu une hypoglycémie par rapport au glimépiride (5,8% versus 34,8%). Davantage de patients du groupe saxagliptine (n=41, 11,4%) ont eu un EI grave par rapport au groupe glimépiride (n=32, 8,9%).

⁸ Hermans et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. Curr Med Res Opin. 2012 Oct;28(10):1635-45.

⁹ Barnett AH, Charbonnel B et al. Saxagliptin Add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus: 52-Week Safety and Efficacy. Clin Drug Investig. 2013 Oct;33(10):707-17.

¹⁰ Scen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptine in combinaison with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Oct;26(7):540-9.

¹¹ ANSM. Saxagliptine (Onglyza et Komboglyze) : analyses complémentaires sur le risque de mortalité par infection - données de l'étude SAVOR - Point d'Information. 24/06/2015.

Dans l'étude PROMPT⁸, après 24 semaines de traitement, 51,0 % (75/147) des patients du groupe saxagliptine+metformine versus 43,9 % (61/139) des patients du groupe metformine ont eu au moins un événement indésirable. Les 2 EI les plus fréquents étaient la diarrhée (6,1% [n=9/147] et 12,2% [n=17/139]) et les rhinopharyngites (5,4% [n=8/147] et 1,4% [n=2/139]) dans les groupes saxagliptine+metformine et metformine respectivement.

Le laboratoire a également fourni une publication d'une étude évaluant la tolérance de la saxagliptine ± metformine sur une période de 4 ans¹².

► Pour rappel, la réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission de Transparence en juillet 2013, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments, a été clôturée. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller¹³. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission reste attentive.

► Des modifications du RCP concernant les rubriques « mises et garde et précautions d'emploi », « effets indésirables » ont été réalisées avec notamment l'inclusion de recommandations pour les patients ayant des antécédents de pancréatite (cf tableau en annexe 1).

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données de panel

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), ONGLYZA a fait l'objet de 317 908 prescriptions dont 58% chez des patients de plus de 65 ans.

4.3.2 Etude post inscription DIAPAZON

La méthodologie et les résultats figurent en annexe 2.

Les données sont issues du rapport d'étude intermédiaire avec une analyse à un an qui estime le taux de maintien du traitement à 86,8% (estimation Kaplan-Meier). La diminution du taux de l'HbA1c dans les premiers mois de suivi s'est maintenue jusqu'à 1 an. La moitié des patients avait une HbA1c < 7% à 12 mois. La perte de poids était faible avec, en moyenne, une perte de 0,4 kg après un an de suivi. Le taux de survenue d'hypoglycémie était faible, avec 2,6% des patients qui ont eu au moins une hypoglycémie sous saxagliptine sans traitement insulino-sécréteur au cours de la 1^{ère} année de suivi. Le traitement était bien toléré avec seulement 2,1% des patients ayant présenté au moins 1 EI lié à la saxagliptine. L'utilisation d'ONGLYZA en monothérapie observée dans l'étude, pourrait être liée à une perception d'effet de classe car d'autres gliptines avaient ces indications au moment de l'étude.

¹² Rosenstock J et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2013 Dec;30(12):1472-6.

¹³ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹⁴.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission du 02/12/2009, 15/05/2013 et 23/07/2014, la place d'ONGLYZA dans la stratégie thérapeutique en bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline et à la metformine n'a pas été modifiée.

En monothérapie et en bithérapie avec l'insuline, ONGLYZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 02/12/2009, 15/05/2013 et 23/07/2014 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans les indications de l'AMM suivantes :

En monothérapie

En bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant

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

En association à l'insuline (avec ou sans metformine)

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

■ ONGLYZA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

■ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGLYZA :

- reste faible en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine,
- reste important en bithérapie et en trithérapie orale,
- reste non qualifié en bithérapie en association avec l'insuline,
- est mal établi en monothérapie.

■ La spécialité ONGLYZA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2, excepté en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline où elle n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

■ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ONGLYZA :

- reste important en bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- reste faible en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.
- reste insuffisant en bithérapie en association à l'insuline
- est insuffisant en monothérapie.

Dans les indications obsolètes en association aux thiazolidinediones, qui ne sont plus commercialisées en France depuis 2011, le SMR important précédemment attribué est caduque.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne :

- ✓ un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM suivantes :

En bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.

En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

En association à l'insuline et à la metformine, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie

- ✓ un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM suivantes :

En bithérapie orale, en association à une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

En association à l'insuline sans metformine, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie

- ✓ un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

Au vu des données et des arguments présentés, les conclusions de la Commission s'appliquent à la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et par ailleurs, la gamme ONGLYZA comportant également une présentation en boîte de 90 comprimés (CIP 34009 575 956 3 0) agréée aux seules collectivités, les recommandations de la Commission s'appliquent également à cette présentation.

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

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1

Tableau comparatif RCP actuel (avril 2015) VS RCP du dernier dossier déposé avant la demande de renouvellement d'inscription (octobre 2013)

RCP du 30/07/2013	RCP actuel 28/04/2015
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Général</u> Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Onglyza n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline. <u>Pancréatite</u> Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale persistante et sévère. La résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la saxagliptine. Si une pancréatite est suspectée, Onglyza et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. <u>Insuffisance rénale</u> Un ajustement posologique unique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation d'Onglyza, et dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.2 et 5.2). <u>Insuffisance hépatique</u> La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). <u>Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie</u> Les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémisants ou d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Onglyza. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4). Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, arrêtez	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Général</u> Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Onglyza n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline. <u>Pancréatite aiguë</u> L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, Onglyza doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, Onglyza ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite. Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément. <u>Insuffisance rénale</u> Un ajustement posologique unique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. La saxagliptine n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation d'Onglyza, et dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.2 et 5.2). <u>Insuffisance hépatique</u> La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). <u>Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie</u> Les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémisants ou d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Onglyza. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubrique 4.3). Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves

Onglyza, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubriques 4.3 et 4.8). Sujets âgés L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2). Troubles cutanés Des lésions cutanées ulcéraives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (voir rubrique 5.3). Bien qu'une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées liées au diabète. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable (E) d'Onglyza (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée. Insuffisance cardiaque L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA I-II est limitée, et il n'y a pas d'expérience dans les études cliniques avec la saxagliptine chez les patients de classe NYHA III-IV. Patients immunodéprimés Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients. Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (voir rubrique 4.5). Lactose Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.	d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, Onglyza doit être arrêté, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubrique 4.8). Troubles cutanés Des lésions cutanées ulcéraives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (voir rubrique 5.3). Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un effet indésirable d'Onglyza (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée. Insuffisance cardiaque L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. De ce fait, la prudence est de rigueur chez ces patients. Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par saxagliptine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA. Patients immunodéprimés Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients. Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (voir rubrique 4.5). Lactose Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
4.8 Effets indésirables <i>Résumé du profil de sécurité</i> Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). <i>Liste tabulée des effets indésirables</i>	4.8 Effets indésirables <i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients traités par Onglyza 5 mg dans les études versus placebo et de manière plus fréquente que chez les patients traités par placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (7,7 %), l'infection du tractus urinaire (6,8 %) et les céphalées (6,5 %). Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par Onglyza.

Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparée au placebo sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou Très rare ($< 1/10\ 000$), **non connue** (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes

Effets indésirables par classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement		
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine ⁴	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires supérieures	fréquent	fréquent	fréquent
Infections des voies urinaires	fréquent	fréquent	fréquent
Gastroentérites	fréquent	fréquent	fréquent
Sinusites	fréquent	fréquent	fréquent
Rhinopharyngites		fréquent ²	
Troubles du métabolisme et la nutrition			
Hypoglycémies			très fréquent ³
Affections du système nerveux			
Céphalées	fréquent	fréquent	fréquent
Affections gastro-intestinales			
Vomissements	fréquent	fréquent	fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Oedèmes périphériques			

¹Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

²Uniquement en association initiale.

³Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %).

⁴Tous les effets indésirables rapportés d'œdème périphérique ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par Onglyza 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparée au placebo issus de l'analyse poolée regroupant cinq études portant sur le contrôle glycémique et une étude supplémentaire contrôlée, avec l'association initiale d'un traitement actif antidiabétique avec la metformine sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), **indéterminé** (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes issue des essais clinique et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement				
Effet indésirable	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine ¹	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidinedione	Saxagliptine ajout à metformine un sulfar hypoglycém
Infections et infestations					
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Infections des voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Gastroentérites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Sinusites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Rhinopharyngites		Fréquent ²			
Trouble du système immunitaire					
Réactions d'hypersensibilité ^{††}	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	

Expérience post-commercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés

Le tableau 2 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en post-commercialisation. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables
Effet indésirable	
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Inconnue
Troubles du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité ² (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Angioedème (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Rare
Dermatite	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Rash ³	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

¹ Les fréquences estimées reposent sur l'analyse groupée d'essais cliniques avec la saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones.

² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas aux critères du tableau 1.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les événements indésirables, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au traitement et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au contrôle, sont décrits ci-dessous.

En monothérapie : sensation vertigineuse (fréquent) et fatigue (fréquent).

En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent).

En association à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide): fatigue (peu fréquent), dyslipidémie (peu fréquent) et hypertriglycéridémie (peu fréquent).

En association initiale à la metformine: gastrite (fréquent), arthralgie (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent).

En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent).

Hypoglycémie

Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique ^{1,2}	Rare	Rare	Rare	Rare		
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie			Très fréquent ³			
Dyslipidémie			Peu fréquent			
Hypertriglycéridémie			Peu fréquent			
Affections du système nerveux						
Etourdissement	Fréquent					Fréquent
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Affections gastro-intestinales						
Douleurs abdominales ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Diarrhées ⁴	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Dyspepsie		Fréquent				
Flatulence						Fréquent
Gastrites		Fréquent				
Nausées ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Pancréatite ¹	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent		
Constipation ¹	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	
Troubles de la peau et du tissu sous cutané						
Rash ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent			
Dermatite ¹	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent		
Prurite ¹	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent		
Urticaire ¹	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent		
Angioedème ^{1,2}	Rare	Rare	Rare	Rare		
Affections musculo-squelettiques et systémiques						
Arthralgie		Peu fréquent				
Myalgie ⁵		Fréquent				
Affections des organes de reproduction et du sein						
Dysfonctionnement érectile		Peu fréquent				
Troubles généraux et anomalies au site						

Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Investigations

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/μL, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/μL a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

d'administration					
Fatigue	Fréquent		Peu fréquent		Fréquent
Oedème périphérique				Fréquent	

¹ Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

² Uniquement en association initiale.

³ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %).

⁴ L'incidence des diarrhées était de 4,1% (36/882) dans le groupe saxagliptine 5 mg et de 6,1% (49/799) dans le groupe placebo.

⁵ En association initiale avec la metformine, la myalgie a été rapportée comme peu fréquente.

[†] Les effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance en post-commercialisation.

^{*} Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Résultats de l'étude SAVOR

L'étude SAVOR a inclus 8 240 patients traités par Onglyza 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8 173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des événements indésirables survenus chez les patients traités par Onglyza dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).

L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par Onglyza et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par Onglyza et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Voir aussi la rubrique 5.1.

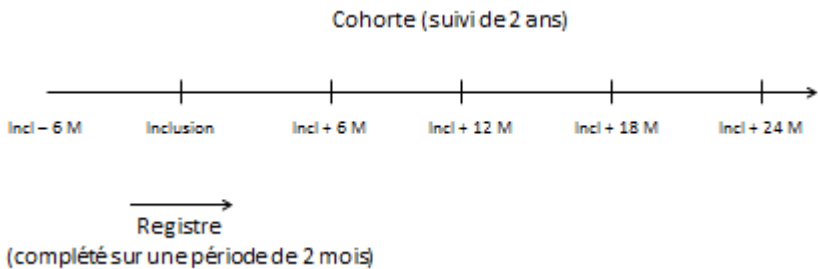
Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise.

	Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo. Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo. <u>Investigations</u> Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/μL, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/μL a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée <i>versus</i> placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
--	--

Annexe 2

Référence	Etude DIAPAZON Description de l'utilisation et évaluation de l'impact de la Saxagliptine sur l'état de santé des patients diabétiques de type 2 ayant initié un traitement par la saxagliptine en France – Etude non interventionnelle chez les médecins généralistes et les endocrinologues-diabétologues.
Date et durée de l'étude	Figure 1 : Schéma de l'étude  Cohorte (suivi de 2 ans) Incl - 6 M Inclusion Incl + 6 M Incl + 12 M Incl + 18 M Incl + 24 M → Registre (complété sur une période de 2 mois)
Objectifs de l'étude	Contexte : Etude réalisée suite à la demande de la CT de la HAS afin de générer des données en vie réelle sur l'utilisation de la saxagliptine, son efficacité et sa sécurité d'emploi. Cette étude comprend deux parties, une cohorte ambispective et un registre. Objectifs principaux : • Description de la population à l'initiation de la saxagliptine, • Description de l'utilisation de la saxagliptine par les médecins généralistes et les endocrinologues-diabétologues en France, • Evaluation du taux de maintien du traitement par la saxagliptine sur une période de 2 ans et description du taux et des raisons d'abandon, • Description de l'évolution de l'HbA1c, du poids et des épisodes d'hypoglycémie au cours du temps (2 ans) pour les patients traités par la saxagliptine Objectifs secondaires : • Description de la distribution des différentes stratégies thérapeutiques hypoglycémiantes utilisées en France et des caractéristiques des patients DT2 selon les différentes stratégies thérapeutiques, • Description de l'utilisation de la saxagliptine en fonction du profil du patient et des caractéristiques de la maladie
METHODE	
Schéma général de l'étude	Deux populations d'étude ont été constituées : • Une cohorte ambispective (rétrospective et prospective) dans laquelle ont été inclus tous les patients adultes DT2 ayant consulté un investigateur sur la période de l'étude et ayant initié un traitement par la saxagliptine au cours des 6 mois précédant la visite d'inclusion M0 (visite M0 comprise), quel que soit le traitement hypoglycémiant en cours lors de la visite d'inclusion, • Un registre général comportant tous les patients adultes DT2 vus en consultation par les investigateurs de l'étude quel que soit le motif de cette dernière. Pendant la période de recrutement, les investigateurs ont inclus consécutivement dans la cohorte ambispective les patients remplissant les critères de sélection. Pendant la durée de l'étude, l'investigateur planifie ses visites selon sa pratique habituelle. Aucune intervention, aucune procédure ou visite supplémentaire ne sont demandées pour l'étude. Les investigateurs ont également complété un registre sur une période de 2 mois pour tous les patients adultes, atteints de diabète de type 2, consécutifs vus en consultation, quel que soit le traitement hypoglycémiant en cours à la fin de la consultation.
Critères de sélection	Critères d'inclusion :

	• Cohorte ambispective - Patients ≥ 18 ans, - Patients atteints de diabète de type 2, - Patients ayant initié un traitement par saxagliptine dans les 6 mois précédant la visite d'inclusion, y compris le jour de la visite (que les patients soient encore ou non traités par saxagliptine à l'inclusion), - Patients acceptant de participer, et non encore inclus dans l'étude par un autre médecin. • Registre : tous les patients adultes DT2 venant en consultation quelle que soit la raison et quel que soit le traitement hypoglycémiant en cours. Critères d'exclusion : • Cohorte ambispective et Registre : Patient participant à un essai clinique.
Cadre et lieu de l'étude	Recrutement des investigateurs : Sélection par tirage au sort à partir d'une liste de la base TVF (groupe CSD). Entre mai et septembre 2012 un courrier d'invitation a été adressé à 16 000 médecins généralistes tirés au sort et aux 1 013 endocrinologues-diabétologues de la base (correspondant à l'ensemble des endocrinologues exerçant en France). Les investigateurs ayant accepté de participer ont reçu le kit d'étude (pas de mise en place téléphonique). Une 2^{ème} sélection de médecins a été requise afin d'atteindre le nombre d'investigateurs nécessaire. Elle a eu lieu fin 2012 et un courrier a été adressé à environ 16 000 nouveaux médecins généralistes tirés au sort. Suivi des patients : Patients de la cohorte ambispective suivis 2 ans après l'initiation de la saxagliptine. L'analyse intermédiaire a été réalisée lorsque tous les patients de la cohorte ambispective ont atteint 1 an de suivi.
Produits étudiés	• ONGLYZA : saxagliptine seule • KOMBOGLYZE 2,5mg/1000mg : association fixe de saxagliptine et de metformine
Critère de jugement principal	• Cohorte ambispective • Caractéristiques démographiques, caractéristiques de la pathologie et comorbidités des patients à l'initiation de la saxagliptine, • Utilisation de la saxagliptine (posologie initiale, co-prescriptions, surveillance de la glycémie), • Respect des indications thérapeutiques applicables à la date de l'initiation de la saxagliptine, • Respect des indications thérapeutiques applicables lors de l'analyse (Q1 2014), • Respect des conditions de remboursement applicables à la date de l'initiation de la saxagliptine, • Respect des conditions de remboursement applicables lors de l'analyse (Q1 2014), • Respect des précautions d'emploi, • Respect des contre-indications, • Suivi du traitement : - o Proportion des patients ayant arrêté la saxagliptine et délai d'arrêt, - o Raison(s) d'arrêt de la saxagliptine, - o Evolution de la valeur d'HbA1c entre l'initiation de la saxagliptine et la fin de l'étude, - o Proportion de patients qui ont initié un traitement par la saxagliptine avec une valeur d'HbA1c inférieure à 7% à la fin du suivi de 2 ans, - o Evolution du poids entre l'initiation de la saxagliptine et la fin de l'étude, - o Nombre moyen d'épisodes hypoglycémiques par mois d'exposition à la saxagliptine (tous épisodes, épisodes confirmés, épisodes sévères), - Les épisodes hypoglycémiques confirmés sont définis par une glycémie capillaire ≤ 50 mg/dL en présence de symptômes d'hypoglycémie, - Les épisodes hypoglycémiques sévères sont définis par des épisodes symptomatiques d'hypoglycémie requérant une assistance extérieure ou une hospitalisation due à une altération sévère de la conscience ou du comportement, - o Type et nombre d'événements indésirables, • Evolution des comorbidités sur la période de 2 ans et pendant la période d'exposition à la saxagliptine :

	- o Proportion des patients avec apparition de complications dues au DT2 (insuffisance rénale, maladies cardiovasculaires), - o Proportion de patients avec apparition d'insuffisance hépatique et de pancréatite. • Registre • Données démographiques et caractéristiques de la pathologie des patients diabétiques, • Distribution des différentes stratégies thérapeutiques hypoglycémiques, • Proportion des patients traités par la saxagliptine par catégorie de médecins, • Utilisation de la saxagliptine : description de la prise en charge des patients traités par la saxagliptine chez les médecins généralistes et les endocrinologues-diabétologues.
Taille de l'échantillon	Effectif nécessaire Nombre de patients : 1 000 patients dans la cohorte ambispective. Nombre d'investigateurs : 400 médecins généralistes et 100 endocrinologues-diabétologues. Calcul de sujets nécessaires <u>Nombre de sujets nécessaires dans la cohorte ambispective</u> La taille de l'échantillon a été calculée en se focalisant sur les points suivants : (1) le paramètre principal d'utilisation est le taux de rétention à 2 ans mesuré par le taux d'arrêt de la saxagliptine (2) le paramètre clinique principal est la proportion de patients avec un taux d'HbA1c < 7%. Le nombre minimum de patients requis a été estimé à l'aide d'une approximation de la loi Normale afin d'obtenir une bonne précision (IC95%) dans le cas le plus défavorable d'une proportion attendue de 50% 1. Avec une taille d'échantillon de 1 000 patients inclus dans la cohorte ambispective, la proportion de patients encore traités à 2 ans par la saxagliptine serait estimée avec une précision de $\pm 2,5\%$. 2. L'estimation de la proportion de patients avec un taux d'HbA1c < 7% dépend du nombre de patients avec des valeurs de HbA1c manquantes. Pour l'étude Diapazon, il a été estimé que les taux d'HbA1c seraient disponibles en fin d'étude pour 90% des patients, ce qui fournirait une précision maximale de $\pm 3,3\%$ selon la proportion estimée (IC 95% pour une taille d'échantillon de 900 patients). De plus, l'évaluation du taux d'HbA1c sur la période de 2 ans a été réalisée par une analyse en mesures répétées dans le temps (modèle Mixte) permettant de prendre en compte tous les patients pour lesquels au moins une valeur d'HbA1c est disponible, maximisant l'utilisation des données des 1 000 patients de la cohorte ambispective. <u>Taille de l'échantillon dans le registre</u> Il a été estimé que les médecins généralistes pouvaient inscrire dans le registre en moyenne 40 patients DT2 sur la période de recrutement de 2 mois. Donc 400 médecins généralistes enregistreraient 16 000 patients DT2, dont au moins 1 500 exposés à la saxagliptine. Il a été estimé que les endocrinologues-diabétologues pouvaient inscrire dans le registre en moyenne 30 patients DT2 sur la période de 2 mois. Donc 100 endocrinologues-diabétologues enregistreraient 3 000 patients DT2, dont au moins 280 exposés à la saxagliptine.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Populations de patients</u> • Population de la cohorte Ambispective : tous les patients inclus dans la cohorte ambispective pour lesquels l'âge à l'inclusion et la date d'initiation de la saxagliptine et le traitement à l'initiation de la saxagliptine ne sont pas manquants et qui remplissent les critères d'inclusion/exclusion. Pondération Afin de prendre en compte le caractère stratifié de l'échantillon d'investigateurs, une pondération a été systématiquement appliquée pour le calcul des données globales de la cohorte ambispective (à l'exception des données relatives à la pharmacovigilance lors du suivi (effets indésirables, hypoglycémies et comorbidités)) en combinant le poids calculé à partir du nombre de visites du patient au cours des 12 derniers mois et celui calculé à partir de l'échantillonnage des investigateurs selon la spécialité pour chaque patient inclus dans la cohorte. Une pondération a également été appliquée pour le calcul des données globales du registre en prenant en compte la fréquence des visites pour chaque patient inclus au cours des 12 derniers mois. Analyse des données de suivi à 1 an

	Taux de maintien de la saxagliptine à 1 an : méthode de Kaplan-Meier et courbes de survies. Evolution du niveau d'HbA1c et des changements de poids : modèle à mesures répétées intégrant le centre, le patient et la spécialité du médecin en tant que facteurs aléatoires. Evolution de l'HbA1c : modèle multivarié intégrant les facteurs 'consommation de tabac', pratique régulière d'une activité physique' et 'traitement prescrit'. Les facteurs 'indice de masse corporelle' et 'traitement prescrit' ont été intégrés dans le modèle multivarié pour estimer l'évolution du poids.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Inclusion des patients Un total de 1 131 patients a été inclus dans la cohorte ambispective dont 1 044 patients (92,2%) remplissaient les critères d'inclusion. Un total de 10 489 patients a été répertorié dans le registre et 10 160 patients ont été considérés comme évaluable.
Durée du suivi	Durée moyenne de suivi : 336,1 jours [IC 95 % : 327,4 ; 344,8] Nombre de perdus de vue : 31 (6 des 31 patients perdus de vue étaient sortis d'étude prématurément suite à l'arrêt de la saxagliptine)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Au total, 33 010 médecins (31 997 médecins généralistes et 1 013 endocrinologues-diabétologues) ont été contactés pour participer à l'étude, ce qui a permis de recruter 667 médecins participants. La quasi-totalité des médecins participants avaient au moins un patient traité par saxagliptine avant leur participation à l'étude (93,5%). En France, la saxagliptine a été mise sur le marché le 6 septembre 2010, les médecins ont donc eu environ deux ans avant le début de l'étude pour se familiariser avec l'utilisation du médicament. Parmi ces médecins participants, 305 (45,7%) ont été actifs pour l'inclusion des patients de la cohorte ambispective et 331 (49,6%) ont été actifs pour le remplissage du registre. Représentativité des médecins actifs et des patients inclus La comparaison des différentes populations de médecins montre que, comparativement aux données de la DREES 2012, les populations de médecins actifs (cohorte ambispective ou registre) sont représentatives de la population des médecins en Métropole, à l'exception du genre : les médecins de sexe masculin sont plus représentés. Ces résultats sont conformes à ce que l'on constate habituellement lors des études observationnelles. Aucune différence majeure n'a été observée entre les médecins actifs et les inactifs. Afin d'évaluer la représentativité des patients de la cohorte ambispective, les caractéristiques sociodémographiques et les données médicales des patients du registre ayant initié un traitement par la saxagliptine dans les 6 derniers mois ont été comparées entre les patients inclus dans la cohorte ambispective et les patients non inclus. Les résultats montrent que les patients inclus et les patients non inclus différaient en terme de poids ($p=0,044$), d'IMC ($p=0,016$), d'âge au diagnostic de DT2 ($p=0,015$), d'ancienneté du diabète ($p=0,0001$) et de dernière valeur connue d'HbA1c avant consultation ($p<0,0001$). Bien qu'atténué par le caractère séquentiel des inclusions, un léger biais de sélection des patients de la cohorte ambispective a été observé. Celui-ci se traduit surtout par le recrutement de patients ayant un âge plus élevé au moment du diagnostic du DT2 (54,7 vs. 52,9 ans) et une ancienneté du diabète moins grande au moment de l'inclusion (6,9 vs. 8,7 ans). Les patients sans données de suivi et les patients avec données de suivi étaient globalement similaires et les patients sortis prématurément et sans données de suivi et les patients qui ne sont pas sortis prématurément étaient également similaires. Les patients du registre étaient similaires à la population de patients DT2 d'ENTRED en termes de sexe et d'âge moyen au diagnostic du DT2 mais différaient significativement en termes d'âge moyen (64,0 ans vs. 65,0 ans), d'ancienneté du diabète (9,9 ans vs. 11,0 ans), d'IMC (38,9% vs. 41,0% de patients obèses), de proportion de patients ayant une HbA1c $\geq 7,0\%$ (55,8% vs. 41,0%) et de traitement antidiabétique prescrit (74,9% vs. 80,0% ADO [antidiabétique oral] seul). Ces différences peuvent s'expliquer, d'une part, par des différences dans les méthodes de recrutement des patients et, d'autre part, car ces deux études n'ont pas été conduites à la même période, les caractéristiques des patients DT2 français ont probablement évolué au cours du temps. Tableau 2 : Synthèse des principales caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients de l'étude Diapazon et des patients DT2 de France métropolitaine

	ENTRED DT2 (N=3 894)	Registre Diapazon (N=10 160)	P-Value*
Caractéristiques			
Age moyen (ans)	65,0	64,0	<0,0001**
Sexe masculin (%)	54,0	54,7	0,17
Données médicales			
Age moyen au diagnostic de DT2	54,0	54,2	0,18
Ancienneté du diabète (années)	11,0	9,9	<0,0001**
IMC en classe (%)			<0,0001**
Surpoids	39,0	42,7	
Obèse	41,0	38,9	
HbA1c ≥ 7,0% (%)	41,0	55,8	<0,0001**
Traitement antidiabétique			
ADO seul (%)	80,0	74,9	
Insuline (%)	17,0	19,5	<0,0001**

*Les p-values ont été calculées à partir de test de Chi-2 pour les variables catégorielles et le t-test de Student pour les variables continues.

**P-value < 0,05 => Résultats significativement différents entre les données ENTRED DT2 et les données du registre Diapazon au risque alpha de 5%.

Tableau 3 : Patients sans donnée de suivi et sorties prématurées d'étude sans donnée de suivi - Population de la cohorte ambispective avec redressement sur la fréquence des visites des patients dans les 12 derniers mois et sur la spécialité de l'investigateur

	Spécialité du médecin		Total N = 1044
	Endocrinologue N = 260	Médecin Généraliste N = 784	
Patient sans donnée de suivi			
Non	219 (84,1 %)	731 (93,3 %)	950 (91,0 %)
Oui	41 (15,9 %)	53 (6,7 %)	94 (9,0 %)
Patient sorti prématurément et sans donnée de suivi			
Non	241 (92,5 %)	776 (99,1 %)	1017 (97,4 %)
Oui	19 (7,5 %)	7 (0,9 %)	27 (2,6 %)

Cohorte ambispective

Nombre de patients inclus dans la cohorte ambispective (1 044) dont 97,5% ont initié la saxagliptine par ONGLYZA et 2,5% par KOMBOGLYZE.

Soixante-quinze pour cent des patients inclus dans la cohorte ambispective ont été inclus par un médecin généraliste.

Les données non redressées montrent que lors de l'analyse à 1 an, seulement 40 patients (3,8%) étaient sortis prématurément de l'étude, essentiellement du fait qu'ils ont été perdus de vue (31 patients, 77,5%).

La durée moyenne de suivi des patients était de 336 jours.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Données sociodémographiques et historiques de la maladie

Environ la moitié des patients inclus était de sexe masculin (58,7%).

L'âge moyen des patients lors du diagnostic du DT2 était de 54,4 ans.

En moyenne, lors de l'initiation du traitement par saxagliptine, les patients étaient âgés de 61,2 ans (12,8% avaient plus de 75 ans) et leur indice de masse corporelle était de 29,8 kg/m² : 40,0% étaient en surpoids et 44,0% étaient obèses. L'ancienneté moyenne du DT2 au moment l'initiation du traitement par saxagliptine était de 7,1 ans.

La valeur moyenne de la dernière valeur connue d'HbA1c avant l'initiation de la saxagliptine était de 8,0%, mesurée dans le mois précédant l'initiation de la saxagliptine. Plus des trois-quarts des patients avaient une valeur d'HbA1c ≥ à 7% et 92,8% des patients avaient une valeur d'HbA1c ≥ à 6,5%.

Facteurs de risque cardiovasculaire, complications et comorbidités

Lors de l'initiation de la saxagliptine, la majorité des patients avait une dyslipidémie traitée (61,9%) et/ou une hypertension artérielle (HTA) traitée (63,2%). Environ 20% des patients de la cohorte étaient fumeurs ou avaient arrêté de fumer depuis moins de 3 ans.

Lors de l'initiation de la saxagliptine, 86,8% des patients étaient traités en prévention cardiovasculaire primaire. Par ailleurs, 4,6% des patients avaient un angor. Une faible proportion des patients avait des antécédents d'infarctus du myocarde (5,1%), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (4,3%), d'accident vasculaire cérébral (2,6%) ou une insuffisance cardiaque (1,7%).

Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible (65,5%), une maladie microvasculaire (rétinopathie ou insuffisance rénale modérée ou sévère ou microalbuminurie/protéinurie), a été identifiée chez 26,6% des patients.

La clairance de la créatinine était disponible pour 79,1% des patients de la cohorte : 11,4% avaient une insuffisance rénale modérée et 0,2% avaient une insuffisance rénale sévère.

Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible (respectivement 81,0% et 80,4% des patients), une faible proportion avait une microalbuminurie (8,2%) ou une protéinurie (1,9%).

Enfin, on retrouve comme autres comorbidités insuffisance hépatique (0,6%) ou antécédent de pancréatite aiguë (0,6%). Un seul patient avait une pancréatite chronique depuis 5 ans.

Traitements antidiabétiques **avant** l'initiation de la saxagliptine

Avant l'initiation de leur traitement par saxagliptine, la quasi-totalité des patients étaient traités uniquement avec des ADO (91,2%) ; 5,9% recevaient de l'insuline ou un analogue du GLP1 ; 3,0% des patients de la cohorte n'avaient pas de traitement.

Dans le cas d'ADO en monothérapie (66,2% des patients), 83,4% recevaient de la metformine ; dans le cas d'ADO en bithérapie (29,1%), 65,2% recevaient l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Traitements à l'initiation de saxagliptine

Les médecins participants étaient les médecins initiateurs du traitement par saxagliptine pour la majorité des patients de la cohorte (97,4%).

La majorité des patients était traité uniquement par ADO (95,2%).

L'association saxagliptine + metformine a été prescrite à plus de la moitié des patients (52,7%). Les autres traitements principaux étaient : saxagliptine en monothérapie (15,3% des patients), saxagliptine + metformine + sulfamide hypoglycémiant (15,4% des patients) et saxagliptine + sulfamide hypoglycémiant (6,2% des patients).

Les principales raisons d'initiation du traitement par saxagliptine étaient le mauvais contrôle glycémique (81,3%) et la mauvaise tolérance du traitement précédent (19,1%).

Différences observées en fonction de la spécialité du médecin

Les patients inclus par des endocrinologues-diabétologues étaient plus souvent des femmes (48,8% vs. 38,8%), étaient plus souvent actifs (40,0% vs. 36,0%), avaient un niveau d'étude plus élevé (44,2% vs. 36,6%), étaient plus souvent en surpoids ou obèses (86,7% vs. 83,0%) et leur état était un peu plus sévère que les patients inclus par les médecins généralistes. Quelle que soit la spécialité du médecin, la quasi-totalité des patients recevait un traitement composé uniquement d'ADO (endocrinologue-diabétologue 91,8% et médecin généraliste 96,3%).

Respect des indications thérapeutiques

Au total, 42,7% des prescriptions respectaient les indications thérapeutiques en vigueur **au moment de l'initiation** de saxagliptine. Dans l'ordre décroissant d'importance, les raisons de non-respect étaient :

- l'association des traitements prescrits lors de l'initiation de saxagliptine ne respectait pas les RCP (64,9% des patients), dont des cas de prescription de saxagliptine en monothérapie (26,7%), ou en trithérapie (saxagliptine + Met. + SU (25,0%)),
- le traitement antidiabétique avant l'initiation ne correspondait pas à ce qui a été défini dans les RCP (27,0% des patients) avec 17,0% de combinaisons non prévues dans les RCP,
- et la valeur d'HbA1c selon le traitement prescrit à l'initiation était inférieure aux bornes définies¹⁵ (11,6% des patients).

Ce pourcentage augmentait en considérant les indications applicables **au moment de l'analyse (Q1 2014)**. En considérant ces dernières, 56,0% des prescriptions respectaient les indications thérapeutiques de la saxagliptine.

Différences observées en fonction de la spécialité du médecin

¹⁵ 6,5% pour les patients initiant une bithérapie par ADO, 7,0% pour les patients initiant une trithérapie par ADO et 8,0% pour les patients initiant un traitement contenant de l'insuline

Une proportion plus importante des patients inclus par les médecins généralistes que des patients inclus par les endocrinologues-diabétologues respectait les indications thérapeutiques à l'initiation de la saxagliptine (45,0% vs. 35,7%) : une proportion plus importante de patients inclus par les endocrinologues-diabétologues avait un traitement à l'initiation non conforme aux RCP (41,1% vs. 35,9% chez les patients inclus par le médecin généraliste) ou une HbA1c inférieure aux bornes établies (10,0% vs. 5,2%).

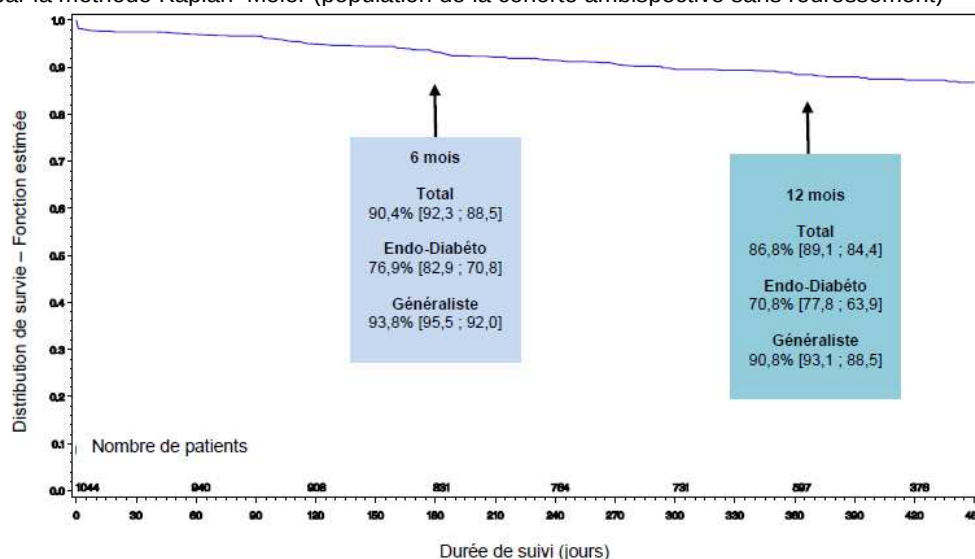
Maintien du traitement

Au cours de la première année de suivi, 79 patients (7,6%) ont arrêté le traitement par saxagliptine, principalement suite à un mauvais contrôle glycémique (52,7%).

La proportion de patients qui a arrêté le traitement par saxagliptine était 3 fois plus importante chez les patients inclus par un endocrinologue-diabétologue (15,4% vs. 5,0% chez les patients inclus par un médecin généraliste).

Le taux de maintien à 1 an de suivi estimé par la méthode de Kaplan-Meier était de 86,8%. Ce pourcentage était plus important chez les patients inclus par un médecin généraliste (90,8% vs. 70,8% chez les patients inclus par un endocrinologue-diabétologue).

Figure 1 : Courbe de survie et estimation du taux de maintien du traitement par saxagliptine par la méthode Kaplan-Meier (population de la cohorte ambispective sans redressement)



Evolution de l'HbA1c

Le taux d'HbA1c moyen a baissé, de 8,0% juste avant la prescription de saxagliptine à 7,2% après 6 mois de suivi, et s'est maintenu à ce niveau (7,1%) jusqu'à 1 an de suivi. Ces valeurs sont confirmées par un modèle à mesures répétées ajustant les valeurs d'HbA1c sur les traitements prescrits.

La proportion de patients ayant une HbA1c < 7% a augmenté, passant de 21% juste avant la prescription de saxagliptine à 49,9% un an après l'initiation de la saxagliptine.

Evolution du poids

Après 1 an de suivi, les patients de la cohorte ambispective présentaient une perte moyenne de poids de 1,2 kg. L'ajustement du poids sur l'indice de masse corporelle des patients à l'initiation de la saxagliptine par un modèle à mesures répétées montre une perte moyenne de poids de 0,4 kg après un an de suivi.

Tableau 4 : Evolution du poids des patients - Population de la cohorte ambispective après redressement et Population de la cohorte ambispective après ajustement par le modèle multivarié.

	Moyenne de l'évolution du poids		
	3 mois [11 ; 91 jours]	6 mois [92 ; 274 jours]	12 mois [275 ; 456 jours]
Valeurs redressées	-0,6 [-0,9 ; -0,4]	-0,9 [-1,0 ; -0,7]	-1,2 [-1,4 ; -0,9]
Valeurs ajustées par le modèle multivarié	0,3 [-0,6 ; 1,1]	-0,1 [-0,9 ; 0,7]	-0,4 [-1,2 ; 0,4]

Hypoglycémies et événements indésirables

Pendant la 1^{ère} année de suivi, 208 hypoglycémies ont été rapportées sous saxagliptine ; concernant 51 patients (4,9%). Parmi ces 208 hypoglycémies, 98 ont été rapportées sous saxagliptine sans traitement insulino-sécréteur associé (insuline, sulfamide hypoglycémiant ou glinide) ; elles concernaient 27 patients (2,6%).

Au total, 4 hypoglycémies sévères (nécessitant l'intervention d'un tiers et/ou une

hospitalisation) survenues sous saxagliptine ont été rapportées. Ces hypoglycémies sévères concernaient 4 patients (0,4%) dont 1 était également traité par un sulfamide hypoglycémiant. Tous ces patients avaient été inclus par un médecin généraliste.

Au cours de la 1^{ère} année de suivi, 153 patients (14,7%) ont présenté au moins 1 EI ; 22 patients (2,1%) au moins un EI lié à la saxagliptine et 8 patients (0,8%) au moins un EI menant à l'arrêt de la saxagliptine.

Au cours de la 1^{ère} année de suivi, 11 patients (1,1%) ont présenté au moins un EI grave, aucun n'a été considéré lié à la prise de saxagliptine.

Apparition ou aggravation des comorbidités

Au cours de la 1^{ère} année de suivi, l'apparition de nouvelles comorbidités a été observée chez moins de 10% des patients de la cohorte, principalement représentées par l'apparition d'une atteinte rénale (5,6% des patients).

L'aggravation d'au moins une pathologie associée a été observée chez 18 patients de la cohorte (2,0%). Parmi ceux-ci, 14 patients présentaient une aggravation de l'atteinte rénale.

Registre

Parmi les 10 160 patients considérés comme évaluable, 61,1% ont été inclus par un médecin généraliste.

Sur les données pondérées, la moitié des patients de la population du registre était de sexe masculin (54,7%). En moyenne, les patients de la population du registre étaient âgés de 64,0 ans et leur indice de masse corporelle moyen était de 29,5 kg/m² (38,9% étaient obèses et 42,7% étaient en surpoids).

Tableau 5 : Socio-démographie - Population du registre après redressement sur la fréquence des visites des patients dans les 12 derniers mois - En fonction de la spécialité du médecin

	Spécialité du médecin		Total
	Endocrinologue - Diabétologue	Médecin Généraliste	
N=	3949	6211	10160
Sexe			
Homme	2048 (51,9%)	3507 (56,5%)	5555 (54,7%)
Femme	1901 (48,1%)	2704 (43,5%)	4605 (45,3%)
Age (années)			
DM	0	0	0
Moyenne [IC95%]	63,2 [62,7 ; 63,7]	64,6 [64,3 ; 64,8]	64 [63,8 ; 64,3]
Écart-type	15,88	10,82	12,16
Min; Max	18 ; 98	20 ; 101	18 ; 101
Poids (kg)			
DM	18	34	52
Moyenne [IC95%]	84,45 [83,7 ; 85,19]	81,93 [81,58 ; 82,28]	82,91 [82,58 ; 83,23]
Écart-type	23,75	13,92	16,69
Min; Max	39 ; 169	35 ; 180	35 ; 180
Indice de masse corporelle (kg/m²)			
DM	27	54	81
Moyenne [IC95%]	30,22 [29,98 ; 30,46]	29,01 [28,9 ; 29,13]	29,48 [29,37 ; 29,59]
Écart-type	7,73	4,6	5,49
Min; Max	17 ; 59	14 ; 61	14 ; 61
Indice de masse corporelle (kg/m²) (classes)			
Maigre (IMC < 18,5 kg/m ²)	17 (0,4%)	25 (0,4%)	42 (0,4%)
Normal (18,5 ≤ IMC < 25 kg/m ²)	657 (16,8%)	1157 (18,8%)	1814 (18,0%)
Surpoids (25 ≤ IMC < 30 kg/m ²)	1490 (38,0%)	2810 (45,6%)	4300 (42,7%)
Obèse (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1758 (44,8%)	2165 (35,2%)	3923 (38,9%)
DM	27	54	81

Les effectifs correspondent aux effectifs calculés après redressement (cf. paragraphe 10.1.4 Méthode d'analyse et tests utilisés)

En moyenne, l'âge des patients lors du diagnostic du DT2 était de 54,2 ans et le délai moyen entre l'inclusion dans le registre et le diagnostic du diabète était de 9,9 ans.

La dernière valeur moyenne connue d'HbA1c avant la consultation était de 7,3 %.

Tableau 6 : Histoire du diabète - Population du registre après redressement sur la fréquence des visites des patients dans les 12 derniers mois - En fonction de la spécialité du médecin

	Spécialité du médecin		Total
	Endocrinologue	Médecin Généraliste	
N=	3949	6211	10160
Age au diagnostic du diabète de type 2 (années)			
DM	0	0	0
Moyenne [IC95%]	52 [51,5 ; 52,5]	55,5 [55,2 ; 55,8]	54,2 [53,9 ; 54,4]
Écart-type	15,51	10,76	12,11
Min; Max	12 ; 88	10 ; 94	10 ; 94
Ancienneté du diabète (années)			
DM	2	0	2
Moyenne [IC95%]	11,18 [10,81 ; 11,55]	9,05 [8,89 ; 9,21]	9,88 [9,72 ; 10,03]
Écart-type	11,84	6,43	8,04
Min; Max	0 ; 54	0 ; 68	0 ; 68
Dernière valeur connue de HbA1c (%) avant la consultation			
DM	55	90	145
Moyenne [IC95%]	7,58 [7,52 ; 7,64]	7,17 [7,14 ; 7,19]	7,33 [7,31 ; 7,36]
Écart-type	1,91	0,99	1,27
Min; Max	4 ; 17,1	4,5 ; 18	4 ; 18
Dernière valeur connue de HbA1c (%) avant la consultation (classes)			
<6,5%	746 (19,2%)	1496 (24,4%)	2242 (22,4%)
[6,5 - 7[	697 (17,9%)	1500 (24,5%)	2196 (21,9%)
[7 - 7,5[	684 (17,6%)	1346 (22,0%)	2030 (20,3%)
[7,5 - 8[	584 (15,0%)	722 (11,8%)	1307 (13,1%)
[8 - 9[	663 (17,0%)	677 (11,1%)	1340 (13,4%)
>=9%	520 (13,4%)	380 (6,2%)	901 (9,0%)
DM	55	90	145

Les effectifs correspondent aux effectifs calculés après redressement (cf. paragraphe 10.1.4 Méthode d'analyse et tests utilisés)

Parmi les patients inscrits dans le registre, la saxagliptine avait été initiée dans les 6 derniers mois ou lors de la consultation pour 10,5% d'entre eux. La majorité de ces patients (61,8%) a été incluse dans la cohorte ambispective. Les autres patients n'ont pas été inclus car ils refusaient de participer (46,3%) ou le médecin avait déjà inclus 3 patients (29,3%) ou le médecin en avait décidé ainsi (24,1%).

Parmi les 10 160 patients de la population du registre, 92 recevaient un traitement autre que pharmacologique (règles hygiéno-diététiques et/ou chirurgie bariatrique). Les patients étaient traités principalement par des ADO seuls (74,9%). Près de 20% des patients recevaient un traitement comprenant de l'insuline et 5,6% des patients recevaient un traitement comprenant un analogue du GLP-1.

Au total, 80,9% des patients inclus par un endocrinologue-diabétologue avaient un taux d'HbA1c $\geq$ 6,5% contre 75,6% des patients inclus par un médecin généraliste sur le dernier dosage renseigné.

Les patients inclus par des endocrinologues-diabétologues recevaient plus fréquemment une association de traitements comportant de l'insuline (35,9% vs. 9,2%) tandis que ceux inclus par les médecins généralistes recevaient plus fréquemment uniquement des ADO (88,3% vs. 53,4%).