



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 mars 2018

saxagliptine/metformine

KOMBOGLYZE 2,5 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé

B/60, plaquette thermoformée (CIP : 34 009 220 078-9 2)

B/60, conditionnement unitaire (CIP : 34 009 220 079-5 3)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	A10BD10 (association d'antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« KOMBOGLYZE 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 complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. • en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. • en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/11/2011 Rectificatifs en date du 15/10/2014, 14/08/2015, 15/07/2016, 12/12/2016 (cf. paragraphe 04.2 et annexe) Plan de gestion des risques + suivi national	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 A A10 A10B A10BD A10BD10	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques, hors insuline Association d'antidiabétiques oraux Saxagliptine/metformine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18/07/2012 par arrêté du 09/07/2012 (JO du 18/07/2012).

Dans son avis d'inscription du 14/03/2012 et ses avis d'extension d'indication du 15/05/2013 et du 22/10/2014, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de KOMBOGLYZE était important dans les indications de l'AMM à l'exception de l'indication "en association à l'insuline, lorsque l'association insuline/metformine, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat» où le SMR a été estimé comme étant faible et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines. Pour rappel, la réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) demandée par la commission de la Transparence en juillet 2013, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques, 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 surveiller¹.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« KOMBOGLYZE 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 complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

KOMBOGLYZE est également indiqué en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

¹ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

KOMBOGLYZE est également indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.»

03.2 Posologie

« Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 ml/min)

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule doivent recevoir une dose de ce médicament équivalente à la dose totale quotidienne de 5 mg de saxagliptine, soit 2,5 mg deux fois par jour, plus la dose de metformine déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la saxagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés

Les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés doivent recevoir les doses de saxagliptine et de metformine déjà prises.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients contrôlés sous trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés

La dose de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à de l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être requise pour diminuer le risque d'hypoglycémie.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine, ou pour les patients sous trithérapie associant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés.

La posologie de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les résultats de tolérance d'une étude d'extension² sur 52 semaines d'une étude clinique de phase III randomisée ayant montré la non infériorité de la saxagliptine (5 mg/jour) versus le glipizide (5 à 20 mg/jour), en association à la metformine ($\geq$ 1500 mg/jour) à 52 semaines. Un total de 858 patients a été randomisé (428 dans le groupe saxagliptine et 430 dans le groupe glipizide). A 104 semaines, les effectifs étaient de 165 patients (38,5%) dans le groupe

² Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2013;67:307-16.

saxagliptine et 147 patients (34,2%) dans le groupe glipizide. Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 67,1% des patients du groupe saxagliptine versus 72,6% du groupe glipizine. Ces EI étaient liés au traitement chez 10,5 % des patients du groupe saxagliptine versus 33,3% du groupe glipizide. Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 12,6 % des patients du groupe saxagliptine versus 12,8 % du groupe glipizide. Ces EIG étaient liés au traitement chez 0,5% des patients du groupe glipizide (versus 0% dans le groupe saxagliptine). Les événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 5%) dans les 2 groupes étaient du type rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée et hypertension. L'incidence des événements cardiovasculaires a été faible et similaire entre les 2 groupes. Un total de 24 événements hypoglycémiques ont été rapportés chez 15 patients dans le groupe saxagliptine versus 896 événements chez 165 patients (38,4%) dans le groupe glipizide (différence de - 34,9% en faveur de l'association metformine et saxagliptine, IC95% [-39,8 % ; -30,0 %]).

Le laboratoire a fourni une étude³ regroupant les données de 20 essais cliniques randomisés avec la saxagliptine en monothérapie ou en association à, entre autres, la metformine versus placebo ou médicament antidiabétique (seul ou en association) afin d'évaluer la tolérance cardiovasculaire de la saxagliptine de patients diabétiques de type 2 (plus de 9 000 patients). Cette étude, non exempte de biais, ne met pas en évidence d'augmentation du risque de survenue d'événement cardiovasculaire avec la saxagliptine par rapport au placebo/médicament de comparaison.

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 25 mai 2012 au 23 novembre 2015) qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « contre-indications », « mises en garde et précautions d'emploi » avec l'ajout de mentions relatives au risque de pancréatite aiguë, aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (un des composants du critère composite secondaire), à l'arthralgie suite à l'étude SAVOR (cf annexe).

L'étude SAVOR est une étude de phase IV, en groupes parallèles, en double aveugle qui 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 % versus 2,8 %, estimation Kaplan – Meier à 2 ans), HR = 1,27 et IC95% [1,07 – 1,51] ; p = 0,007 (critère de jugement secondaire). 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

³ Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:33.

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;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.

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 saxagliptine⁸.

► Une étude de l'ANSM⁹ basée sur l'analyse des données nationales de l'Assurance Maladie chainées aux données d'hospitalisations (SNIIRAM-PMSI) ayant inclus tous les affiliés au régime général de 40 à 80 ans ayant un DT2 prévalent en 2010 et suivis jusqu'au 31/12/2013 ou jusqu'à la date de survenue d'un cancer ou du décès (soit 1 346 055 patients dont 41,1% ont reçu des gliptines), a conclu que l'exposition aux gliptines était associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Cependant, le fait que cette association soit particulièrement marquée dans la période suivant le début du traitement et similaire à celle observée pour les autres antidiabétiques oraux suggère qu'elle reflète probablement un phénomène de causalité inverse : le début du traitement par des gliptines serait le résultat d'un déséquilibre du diabète lui-même dû à la survenue d'un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt qu'un facteur causal de ce cancer. Les résultats de cette étude ne fournissent donc pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas.

► Le dernier plan de gestion des risques¹⁰ inclut les résultats d'un programme de 5 études pharmaco-épidémiologiques chez des patients diabétiques de type 2 traités par saxagliptine par rapport à des patients recevant d'autres traitements antidiabétiques oraux comprenant :

- Des études sur le risque d'hospitalisation suite à une infection (étude D1680R00011 - CV181101), suite à une réaction d'hypersensibilité sévère incluant des réactions cutanées sévères (étude D1680R00012-CV181103), suite à une insuffisance rénale aiguë (étude D1680R00013-CV181157), suite à une insuffisance hépatique aiguë (étude D1680R00014 -CV181100),
- Une étude (D1680R00015-CV181099) sur le risque d'événement cardiovasculaire majeur (MACE),

Les résultats basés sur l'analyse de 4 bases de données anglaises et américaines n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'hospitalisation ni d'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire majeur (MACE) des patients traités par saxagliptine.

En dehors des mesures de pharmacovigilance de routine et des informations décrites dans le RCP, aucune mesure de minimisation des risques supplémentaire n'est nécessaire.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données de panel

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité KOMBOGLYZE est estimé à 144 615. KOMBOGLYZE est majoritairement prescrit dans le diabète sucré non insulino-dépendant (près de 82% des prescriptions).

⁸ 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.

⁹ ANSM. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

¹⁰ Version numéro 12 datant du 02 Janvier 2017.

4.3.2 Etude post-inscription DIAPAZON

Dans son avis d'inscription du 2/12/2009, 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 (saxagliptine). 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).

Selon le protocole, 2 analyses intermédiaires ont été réalisées, une analyse sur les données initiale et une analyse sur les données recueillies un an après l'instauration de la saxagliptine. Ces résultats intermédiaires ont déjà été évalués par la Commission de la Transparence dans le cadre du dossier de renouvellement d'inscription d'ONGLYZA (Avis du 1^{er} juillet 2015). Dans le cadre du présent dossier de renouvellement, le laboratoire a fourni les résultats finalisés, à 2 ans. Les résultats à 2 ans ne modifient pas les résultats intermédiaires. Le taux de maintien du traitement était estimé à 78,6 % (estimation Kaplan-Meier). Le taux d'HbA1c moyen a diminué de 8,0% juste avant la prescription de saxagliptine à 7,2% après 6 mois de suivi, et s'est maintenu à ce niveau (7,0%) jusqu'à 2 ans de suivi. Après 2 ans de suivi, les patients de la cohorte ambispective avaient une perte moyenne de poids de 2,0 kg IC95% [-2,4 ; -1,7]. Pendant la 2^{ème} année de suivi, 294 épisodes d'hypoglycémie qui ont concerné 70 patients (6,8%) ont été rapportés sous saxagliptine. Parmi ces 294 hypoglycémies, 143 ont été rapportées sous saxagliptine sans traitement insulino-sécréteur associé (insuline, sulfamide hypoglycémiant ou glinide) et concernaient 41 patients (4,0%). Un taux de 2,2% des patients a présenté au moins 1 événement indésirable en lien avec la saxagliptine.

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 compte¹¹. Depuis les dernières évaluations par la Commission du 14/03/2012, du 15/05/2013 et du 22/10/2014, la place de KOMBOGLYZE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹¹ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 6/16
Avis 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 14 mars 2012, du 15 mai 2013 et du 22 octobre 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▮ KOMBOGLYZE est un traitement symptomatique de l'hyperglycémie du diabète de type 2.
- ▮ Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés, le rapport efficacité/effets indésirables reste important. En association à l'insuline, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste faible. En l'absence d'étude réalisée avec l'association fixe saxagliptine/metformine, le rapport efficacité/effet indésirables ne peut être qualifié en association à un sulfamide hypoglycémiant.
- ▮ KOMBOGLYZE est un traitement de deuxième intention qui doit être utilisé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association libre saxagliptine/metformine ou en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie orale).
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

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

- chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés,
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

Et reste faible en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

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.

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

▮ Conditionnements

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

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP

Résumé des caractéristiques du produit (dernier RCP soumis à la Commission de Transparence mars 2013)	WS/0528 : 15/10/2014 (décision CE) ; avis CHMP 26/06/2014 WS/0529/G : 15/10/2014 (date de décision CE) ; avis CHMP 24/07/2014 PSUSA/2686/201411 : 14/08/2015 (décision CE) ; avis CHMP 25/06/2015 WS/0810/G : 15/07/2016 (décision CE) ; avis CHMP 01/10/2015 WS/0902 : 15/07/2016 (décision CE) ; avis CHMP 28/04/2016 Renouvellement R/0032 : 15/07/2016 (décision CE) ; avis CHMP 26/05/2016 A31/0030 : 12/12/2016 (décision CE) ; avis CHMP 13/10/2016
4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> [...] <i>Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients sous trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés.</i> [...] <u>Populations particulières</u> <u>Insuffisants rénaux</u> Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). [...]	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> <i>Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 ml/min)</i> [...] <i>Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients contrôlés sous trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés.</i> [...] <u>Populations particulières</u> <u>Insuffisants rénaux</u> Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFG 60-89 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min. Si aucun dosage adéquat de Komboglyze n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

	Tableau 1. Posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale <table><tr><th>DFG mL/min</th><th>Metformine</th><th>Saxagliptine</th></tr><tr><td>60-89</td><td>La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.</td><td>La dose journalière totale maximale est de 5 mg.</td></tr><tr><td>45-59</td><td>La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.</td><td>La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.</td></tr><tr><td>30-44</td><td>La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.</td><td>La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.</td></tr><tr><td><30</td><td>La metformine est contre-indiquée.</td><td>La saxagliptine est contre-indiquée.</td></tr></table>	DFG mL/min	Metformine	Saxagliptine	60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière totale maximale est de 5 mg.	45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.	30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.	<30	La metformine est contre-indiquée.	La saxagliptine est contre-indiquée.
DFG mL/min	Metformine	Saxagliptine														
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière totale maximale est de 5 mg.														
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.														
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg.														
<30	La metformine est contre-indiquée.	La saxagliptine est contre-indiquée.														
<i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> La metformine et la saxagliptine étant éliminées par voie rénale, Komboglyze doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). 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 4.4 et 5.2). [...] 4.3 Contre-indications [...] - acidocétose diabétique, pré-coma diabétique ; - insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4) ; [...]	<i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> La metformine et la saxagliptine étant éliminées par voie rénale, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 4.3 Contre-indications [...] - Tout type d'acidose métabolique aigüe (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ; - Pré-coma diabétique ; - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ; [...]															

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Pancréatite

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, Komboglyze et tout autre médicament potentiellement suspects doivent être arrêtés.

[...]

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine, l'un des composants de Komboglyze. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal contrôlé, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l et sur une augmentation du trou anionique et du rapport

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Pancréatite aiguë

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, Komboglyze doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, Komboglyze 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.

[...]

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Komboglyze doit être temporairement arrêté et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Komboglyze et immédiatement consulter un médecin.

lactates/pyruvates. ~~Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).~~

Fonction rénale

~~La metformine est éliminée par voie rénale. La créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement :~~

- ~~- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale~~
- ~~- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les patients âgés.~~

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Interventions chirurgicales

~~Komboglyze contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.~~

Administration de produits de contraste iodés

~~L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, qui a été associée à une acidose lactique chez des patients traités par la metformine. Komboglyze doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).~~

Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale

La metformine étant excrétée par le rein, la fonction rénale devrait être contrôlée :

- Avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).
- Pour une fonction rénale avec des DFG proches d'une insuffisance rénale modérée et chez les sujets âgés, au moins 2 à 4 fois par an.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, DFG de 59 à 30 mL/min, en l'absence d'autres facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique, la dose est de 2,5 mg/1000 mg ou 2,5 mg/850 mg une fois par jour. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement chez ces patients. Le traitement peut être continué chez le patient bien informé et sous surveillance étroite.
- La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le patient âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Interventions chirurgicales

Komboglyze doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Komboglyze doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir

<u>Troubles cutanés</u> [...] 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. [...] <u>Patients âgés</u> L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus avec la saxagliptine est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir rubrique 5.2). (variation du 15/10/2014)	rubriques 4.2 et 4.5). <u>Troubles cutanés</u> [...] Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. [...] <u>Insuffisance cardiaque</u> Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1). La prudence est recommandée lorsque Komboglyze est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes. <u>Arthralgie</u> Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour les inhibiteurs de DPP4 (voir rubrique 4.8). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du traitement et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de DPP4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement par le médicament doit être évaluée pour chaque cas.
4.8 Effets indésirables Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Komboglyze, mais la bioéquivalence de Komboglyze avec la saxagliptine et la metformine co administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). [...] <u>Saxagliptine</u> <u>Résumé du profil de sécurité</u> [...]	4.8 Effets indésirables Aucun essai <u>clinique</u> thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Komboglyze, mais la bioéquivalence de Komboglyze avec la saxagliptine et la metformine co administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). [...] <u>Saxagliptine</u> <u>Résumé du profil de sécurité</u> [...] Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les

Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'EI chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo.

[...]

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez ≥ 1 % plus fréquemment comparés au placebo sont présentés dans le tableau 1.

[...]

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables par traitement
Effet indésirable	Saxagliptine avec metformine
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Infections des voies urinaires	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 avec la saxagliptine. 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	

études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par la saxagliptine 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées 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'EI chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo.

[...]

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez ≥ 1 % plus fréquemment comparés au placebo sont présentés dans le tableau 2.

[...]

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables par traitement
Effet indésirable	Saxagliptine avec metformine
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Infections des voies urinaires	Fréquent

[...]

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

Le Tableau 3 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en post commercialisation avec la saxagliptine. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques.

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables
Effet indésirable	

Nausée Pancréatite [...] ² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas aux critères du tableau 1. [...]	Fréquent Peu fréquent	Nausée Pancréatite Constipation [...] ² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondent pas aux critères du tableau 2. Résultats de l'étude SAVOR L'étude SAVOR a inclus 8 240 patients traités par la saxagliptine 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 la saxagliptine 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 la saxagliptine 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 la saxagliptine 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 la saxagliptine 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 la saxagliptine 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	Fréquent Peu fréquent Indéterminée
---	----------------------------------	---	---

Description d'effets indésirables sélectionnés

[...]

Hypoglycémie

[...]

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,2 % pour la saxagliptine 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

[...]

Metformine

Données des études cliniques et données de post-commercialisation

Le tableau 3 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union Européenne.

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir de :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Effet indésirable	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Acidose lactique	Très rare
Carence en vitamine B12	Très rare

[...]

¹ Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

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

[...]

En association initiale à la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie¹ (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).

*Des arthralgies ont aussi été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Hypoglycémie

[...]

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 la saxagliptine 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

[...]

Metformine

Données des études cliniques et données de post-commercialisation

Le tableau 4 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union Européenne.

Tableau 4. Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir de :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Effet indésirable	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Acidose lactique	Très rare
Déficience en vitamine B12 ¹	Très rare

[...]

¹ Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner une déficience en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

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.
--	--