

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 septembre 2018***Date d'examen par la Commission : 5 septembre 2018****exénatide*****BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli**

B/4 (CIP : 34009 280 120 1 2)

B/12 (CIP : 34009 587 212 4 3)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	A10BJ01 (Analogue du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1))
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BYDUREON en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments »

Avis défavorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine.
ASMR	Sans objet
ISP	BYDUREON n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité de l'exénatide en injection hebdomadaire (BYDUREON) sur la variation d'HbA1c à 28 semaines (critère de jugement principal) uniquement versus placebo, en association à l'insuline glargine ± metformine, alors qu'une comparaison versus l'un des comparateurs cliniquement pertinents était réalisable, - dans un contexte où les autres analogues du GLP1 (dont celui s'injectant selon le même rythme d'administration hebdomadaire) ont fourni une étude versus comparateur actif, - de la quantité d'effet de BYDUREON versus placebo qui apparaît modeste, avec une réduction du taux d'HbA1c de - 0,96% [IC 95% = - 1,11 ; - 0,80] dans le groupe exénatide versus - 0,23% [IC 95% = - 0,38 ; - 0,07] dans le groupe placebo ; soit une différence de - 0,73% (p < 0,001) entre les 2 groupes de traitement, - de l'absence de démonstration d'une épargne insulinique avec l'ajout de BYDUREON, - du profil de tolérance de BYDUREON caractérisé par des événements au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux, <p>les données cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer la pertinence clinique de l'efficacité de BYDUREON chez des patients non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine. Par conséquent, BYDUREON, en association à l'insuline basale ± metformine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 17/06/2011 : en bithérapie (association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant) chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.</p> <p>Extension d'indication : 10/11/2017 : en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale ; chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.</p> <p>Plan de gestion des risques avec demande d'études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance pour identifier des cas éventuels de pancréatites chez des patients DT2 traités par exénatide en administration hebdomadaire. Etude en cours conduite au Royaume-Uni, rapport d'étude prévu au 4T2018. - Etude épidémiologique, en cours, sur bases de données européennes pour identifier des cas éventuels de tumeurs thyroïdiennes et du pancréas chez les patients DT2 traités par exénatide en administration hebdomadaire (objectif de recrutement de 55 000 patients).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>2018</p> <p>A Voies digestives et métabolisme</p> <p>A10 Médicaments du diabète</p> <p>A10B Antidiabétiques, hors insuline</p> <p>A10BJ Analogues du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)</p> <p>A10BJ01 Exénatide</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une extension d'indication de BYDUREON (exénatide), en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline basale, chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

Le laboratoire sollicite une prise en charge uniquement en association à une insuline basale avec la metformine chez des diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

L'exénatide, principe actif de BYDUREON, est un agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). La formulation à libération prolongée permet une injection sous-cutanée hebdomadaire. Dans son avis de primo-inscription en date du 22/10/2014, la commission de la Transparence avait conclu à un SMR important et une ASMR V pour BYDUREON en bithérapie (association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) ainsi qu'en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE¹

« BYDUREON est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète **incluant l'insuline basale**, lorsque le traitement en cours, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, ne permet pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles concernant les différentes associations). »

04 POSOLOGIE

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

[...]

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Patients avec une atteinte de la fonction rénale). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Atteinte de la fonction rénale

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

L'exénatide à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une atteinte de la fonction hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'exénatide à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

► Mode d'administration

[...]

¹ Le libellé précédent de l'indication était : BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémifiants
- aux thiazolidinediones
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémifiant
- à la metformine et une thiazolidinedione

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

Quand il est associé à de l'insuline, l'exénatide à libération prolongée et l'insuline doivent être administrés en deux injections séparées.»

05 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 (DT2) est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS², l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients DT2, une cible d'HbA1c $\leq 7\%$ est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré et réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

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

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

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

Stratégie médicamenteuse :

La stratégie généralement recommandée est la suivante :

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

En cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :

- si l'écart à l'objectif est < 1% d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c : trithérapie par insuline + metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

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

Au stade de la bithérapie,

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

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants et si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine** si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1% ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

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

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est ≥ 30 kg/m² ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie selon 3 modalités possibles :
 - le passage progressif à un schéma basal/bolus avec initialement une seule injection d'insuline analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant,
 - le passage d'emblée à un schéma basal/bolus avec 3 injections d'insuline analogue rapide (une injection avant chaque repas),
 - le passage à deux injections d'insuline prémix.

La Commission considère que la spécialité XULTOPHY, association avec un ratio fixe d'une insuline basale (insuline degludec) et d'un analogue du GLP-1 (liraglutide), administré en une injection quotidienne a une place en association à la metformine, pour les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine³. Préalablement à la prescription de XULTOPHY, une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre peut être pertinente.

Le besoin médical dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine associée à l'insuline basale est actuellement couvert par les alternatives disponibles (cf paragraphe 06.1).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont l'ajout d'un agoniste du GLP-1 (cf tableau 1) ou l'intensification de l'insulinothérapie (cf tableau 2).

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. XULTOPHY en date du 6/12/2017.

1 **Tableau 1 : Analogues du GLP-1**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VICTOZA (Liraglutide) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du DT2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique : -en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	18/03/2015	Important, en association à une insuline basale + metformine	V en association à une insuline basale + metformine	Oui
BYETTA (Exénatide) <i>AstraZeneca</i>	Oui	Traitement du DT2 en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	20/05/2015 (RI)	Important, en association à une insuline basale + metformine	-	Oui
TRULICITY (Dulaglutide) <i>Lilly</i>	Oui	En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2015	Important en association à une insuline basale + metformine	V dans la prise en charge	Oui

2 *classe pharmaco-thérapeutique
3 ** pour l'indication complète : cf RCP.

4
5 LYXUMIA (lixisénatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du DT2 (SMR insuffisant – Avis du 08/06/2016), il n'est donc pas retenu
6 comme un comparateur cliniquement pertinent.

7
8 **Tableau 2 : Insulines rapides**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
HUMALOG (Insuline Lispro) <i>Lilly</i>	Non	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	19/07/2017 (RI)	Important	-	Oui
APIDRA (Insuline glulisine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/02/2016 (RI)	Important	-	Oui
NOVORAPID (Insuline asparte) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2 à 17 ans.	17/06/2015 (RI)	Important	-	Oui

9 *classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau 1 et le tableau 2 sont tous cliniquement pertinents. Parmi les analogues du GLP-1, le dulaglutide de TRULICITY s'administre en injection hebdomadaire comme BYDUREON.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, l'extension d'indication de BYDUREON en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments ne fait l'objet d'aucune prise en charge à l'étranger.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/10/2014 (Inscription)
Indication	BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : <ul style="list-style-type: none">- à la metformine- aux sulfamides hypoglycémiants- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
SMR	Important.
ASMR	Malgré l'existence de 5 études comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BYDUREON 2 mg versus des comparateurs actifs et en raison de : <ul style="list-style-type: none">- faiblesses méthodologiques- l'hétérogénéité des patients inclus dans 4 d'entre elles, la quantité d'effet et le profil de tolérance de BYDUREON 2 mg dans chacune de ses 3 indications (en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide) ne peuvent être appréciés. En conséquence, la Commission estime que BYDUREON 2 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	03/12/2014 (Inscription, complément de gamme (stylo pré-rempli))
Indication	BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : <ul style="list-style-type: none">- à la metformine- aux sulfamides hypoglycémiants- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
SMR	Important.

ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la présentation flacon + seringue déjà examinée par la commission.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude de phase III, randomisée, en groupe parallèles, en double aveugle, contrôlée qui a comparé l'exénatide versus placebo sur la réduction du taux d'HbA1c après 28 semaines par rapport à la valeur initiale, en association à l'insuline basale ± metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ± metformine.

09.1 Efficacité

Référence	Etude D5553C00002 (DURATION 7)
Type de l'étude	Etude randomisée, en groupe parallèles, en double aveugle, contrôlée qui a comparé l'exénatide associée à une insuline glargine basale avec ou sans metformine versus placebo associé à une insuline glargine avec ou sans metformine, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale avec ou sans metformine.
Date et durée de l'étude	1 ^{er} patient inclus le 6 septembre 2014. La période de recrutement des 464 patients a duré 23 mois. Date de fin : 29 août 2016.
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité de l'exénatide versus placebo sur la réduction du taux d'HbA1c après 28 semaines par rapport à la valeur initiale, en association à l'insuline basale ± metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale ± metformine.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • Age ≥ 18 ans • Diabète non contrôlé objectivé par un taux d'HbA1c ≥ 7,5% et ≤ 12,0%, lors de l'inclusion • Glycémie à jeun < 280 mg/dL (15,6 mmol/L), lors de l'inclusion • Traitement par insuline glargine basale à une dose ≥ 20 UI/jour pendant au moins 6 semaines avant l'inclusion, en association avec des mesures hygiéno-diététique seules ou avec : <ul style="list-style-type: none"> • une dose stable de metformine ≥ 1500 mg/jour pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion • une dose stable de metformine ≥ 1500 mg/jour et une dose stable de sulfonylurée pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent ou diagnostic d'une pancréatite aiguë ou chronique • Antécédent de maladie gastro-intestinale ou hépatique sévères
Cadre et lieu de l'étude	126 centres dans 6 pays ⁴

⁴ Hongrie, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Afrique du Sud, États-Unis.

Produits étudiés	<p>Phase de sélection de 7 à 14 jours, puis phase d'optimisation de la dose d'insuline glargine de 8 semaines afin de cibler les niveaux de glucose plasmatique à jeun selon un algorithme (INITIATE⁵). Cette titration s'est poursuivie tout au long de l'étude.</p> <p>Puis randomisation 1:1 des patients avec HbA1c $\geq 7,0$ à $\leq 10,5\%$ à la fin de la phase d'optimisation dans un des 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exénatide 2 mg 1 fois par semaine administré par voie sous cutanée + insuline basale glargine \pm metformine - Placebo 1 fois par semaine par voie sous cutanée + insuline basale glargine \pm metformine <p>A noter que lors de la visite 5, tous les critères d'inclusion et d'exclusion étaient vérifiés. Tout patient qui ne réunissait pas les critères d'entrée dans l'étude, n'était pas randomisé.</p>
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 28 semaines par rapport à la valeur initiale.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation à 28 semaines par rapport à la valeur initiale du poids corporel • à 28 semaines par rapport à la valeur initiale de la glycémie post prandiale • Proportion de patients atteignant un taux d'HbAc $< 7\%$ à 28 semaines • Variation à 28 semaines par rapport à la valeur initiale de la dose quotidienne d'insuline • Proportion de patients atteignant un taux d'HbAc $< 7\%$, sans prise de poids à 28 semaines et sans avoir déclaré d'hypoglycémie majeure tout au long de ces 28 semaines • Variation à 28 semaines par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle systolique assis
Taille de l'échantillon	<p>Estimation de la taille de l'échantillon à 209 patients par groupe de traitement, en supposant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une différence moyenne de 0,35% de la variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale, • un écart-type de 1,1%, • un test bilatéral $\alpha = 0,05$, • une puissance de 90%. <p>En supposant un taux de décrochage de 5% avant la semaine 4 (visite 8), 220 patients par groupe de traitement (soit un total de 440 patients) auront des mesures de variations d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales et doivent être inclus dans l'analyse ITT du critère de jugement principal.</p> <p>En supposant que 40% des patients sélectionnés ne répondent pas aux critères d'inclusion et que 25% des patients répondants aux critères d'inclusion ne répondent pas aux critères de randomisation, environ 978 patients devaient être sélectionnés.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les variables continues ont été analysées en utilisant un modèle à effets mixtes avec des mesures répétées (MMMR) si plusieurs mesures post-baseline étaient requises par le protocole. Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) était utilisé si les données étaient collectées en une seule fois. L'analyse statistique des variables catégoriques a été faite en utilisant un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).</p> <p>Les analyses de tolérance comprennent tous les patients qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude.</p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT qui comprend tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude et au moins 1 évaluation de l'HbA1c après l'inclusion.</p> <p>La population d'analyse per protocole est un sous-ensemble de l'ITT sans violations de protocole importantes.</p>

⁵ Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. Diabetes Care 2007 Jun;30:1364-9.

Résultats :

Un total de 464 patients a été randomisé pour recevoir de l'exénatide une fois par semaine (n = 233) ou du placebo (n = 231). Un patient randomisé dans le groupe exénatide n'a pas été traité. Parmi ces 464 patients, 418 patients (90,1%) ont reçu le traitement complet et 421 patients (90,7%) ont terminé l'étude. Suite à une absence d'évaluation d'efficacité requise, 1 patient a été exclu dans chaque groupe de traitement.

La population ITT est composée de 461 patients : 231 pour le groupe exénatide et 230 pour le groupe placebo.

Tableau 2 : Population analysée

	Nombre de patients (%)		
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=233)	Placebo (N=231)	Total (N=464)
Patients inclus dans l'analyse tolérance	232 (99,6)	231 (100,0)	463 (99,8)
Patients inclus de l'analyse ITT	231 (99,1)	230 (99,6)	461 (99,4)
Patients exclus de l'analyse ITT	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Absence d'évaluations d'efficacité requises	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Patients inclus de l'analyse PP	223 (95,7)	223 (96,5)	446 (96,1)
Patients exclus de l'analyse PP	9 (3,9)	8 (3,5)	17 (3,7)
Violation majeure au protocole	8 (3,4)	7 (3,0)	15 (3,2)
Absence d'évaluations d'efficacité requises	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)

A 28 semaines, le taux de sorties d'étude a été comparable dans les deux groupes : 9,0% (n = 21/232) dans le groupe exénatide et 10,4% (n = 24/231) dans le groupe placebo. Le motif le plus fréquent de sortie d'étude était la survenue d'un événement indésirable dans le groupe exénatide (3,9% des patients dans le groupe exénatide versus 1,7% dans le groupe placebo).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus (population ITT)

Caractéristiques démographiques	Nombre de patients (%)		
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)	Total (N=461)
Age (années)			
n	231	230	461
Moyenne	57,8	57,6	57,7
DS	9,02	10,28	9,66
Médiane	58,0	58,5	58,0
Min	26	20	20
Max	80	79	80
Groupe d'âge (année) n (%)			
< 65 ans	181 (78,4)	172 (74,8)	353 (76,6)
≥ 65 ans	50 (21,6)	58 (25,2)	108 (23,4)
≥75 ans	9 (3,9)	9 (3,9)	18 (3,9)
Sexe n (%)			
Homme	114 (49,4)	107 (46,5)	221 (47,9)
Femme	117 (50,6)	123 (53,5)	240 (52,1)
IMC (kg/m²)			
n	230	230	460
Moyenne	33,26	34,06	33,66
DS	6,103	6,636	6,381
Médiane	31,92	32,93	32,39
Min	22,9	21,2	21,2
Max	52,7	68,2	68,2
Groupe IMC (kg/m²)			
< 25	12 (5,2)	10 (4,3)	22 (4,8)
≥ 25 et < 30	61 (26,4)	54 (23,5)	115 (24,9)
≥ 30	157 (68,0)	166 (72,2)	323 (70,1)

Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie (population ITT)

Caractéristiques de la maladie	Nombre de patients (%)		
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)	Total (N=461)
Stratification de HbA1c à la pré-randomisation, n (%)			2
< 9%	150 (64,9)	149 (64,8)	99 (64,9)
≥ 9%	81 (35,1)	81 (35,2)	162 (35,1)
Prise de metformine à l'inclusion, n (%)			
Oui	194 (84,0)	187 (81,3)	381 (82,6)
Non	37 (16,0)	43 (18,7)	80 (17,4)
Prise de sulfamides (SU) à la sélection, n (%)			
Oui	81 (35,1)	80 (34,8)	161 (34,9)
Non	150 (64,9)	150 (65,2)	300 (65,1)
Prise de médicaments autres qu'insuline à la pré-randomisation, n (%)			
Metformine seule	121 (52,4)	117 (50,9)	238 (51,6)
SU seule	8 (3,5)	10 (4,3)	18 (3,9)
Metformine + SU	73 (31,6)	70 (30,4)	143 (31,0)
Dose d'insuline basale à l'inclusion (unités/jour)			
Moyenne	50,1	52,0	51,1
DS	21,37	25,03	23,26
Médiane	46,0	46,0	46,0
Min	16	18	16
Max	142	154	154
HbA1c à l'inclusion (%)			
Moyenne	8,53	8,53	8,53
DS	0,909	0,917	0,912
Médiane	8,50	8,50	8,50
Min	6,0	6,9	6,0
Max	10,9	10,5	10,9
HbA1c à l'inclusion (%), n (%)			
< 8%	71 (30,7)	76 (33,0)	147 (31,9)
≥ 8 et < 9%	86 (37,2)	73 (31,7)	159 (34,5)
≥ 9%	74 (32,0)	81 (35,2)	155 (33,6)
Ancienneté du diabète (années)			
Moyenne	11,500	11,075	11,288
DS	6,5501	6,0595	6,3068
Médiane	11,000	10,001	10,500
Min	0,25	0,92	0,25
Max	34,42	36,00	36,00

Au total, 82,6% des patients (n=381) étaient traités par metformine à l'inclusion. L'ensemble de ces patients a poursuivi la prise de metformine au cours de l'étude avec une durée d'exposition moyenne à la metformine de 2394,8 jours pour le groupe exénatide et de 2658,8 jours pour le groupe placebo. Une faible proportion de patients a nécessité un traitement de recours : 4 patients (1,7%) dans chaque groupe.

► Résultat sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 28 semaines par rapport à la valeur initiale

La réduction du taux d'HbA1c a été de - 0,96% [IC 95% = -1,11 ; -0,80] dans le groupe exénatide versus - 0,23% [IC 95% = -0,38 ; -0,07] dans le groupe placebo ; soit une différence de - 0,73% (p < 0,001) entre les deux groupes de traitement.

Tableau 5 : Critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c à 28 semaines par rapport à la valeur initiale (Population ITT)

Mesure de HbA1c (%)	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)
n	206	207
Moyenne à l'inclusion (DS)	8,51 (0,917)	8,50 (0,903)
Moyenne à semaine 28 (DS)	7,55 (1,195)	8,24 (1,103)
Variation entre l'inclusion et S28		
Moyenne MMC (ES)	-0,96 (0,079)	-0,23 (0,079)
IC 95%	[-1,11 ; -0,80]	[-0,38 ; -0,07]
Différence par rapport au placebo à S28		
Moyenne estimée (ES)	-0,73 (0,101)	
IC 95%	[-0,93 ; -0,53]	
p	<0,001	

► Résultat sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

- **Variation du poids corporel à 28 semaines par rapport à la valeur initiale**

La variation de poids a été, en moyenne, de - 1,04 kg dans le groupe exénatide 2 mg hebdomadaire versus + 0,46 kg dans le groupe placebo, soit une différence de - 1,50 kg (p < 0,001) entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 6 : Variation du poids corporel à 28 semaines par rapport à la valeur initiale. (Population ITT)

Poids corporel (en kg)	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)
n	206	209
Moyenne à l'inclusion (DS)	94,15 (20,231)	94,13 (19,532)
Moyenne à semaine 28 (DS)	93,06 (19,971)	94,53 (19,949)
Variation entre l'inclusion et S28		
Moyenne estimée (ES)	-1,04 (0,256)	0,46 (0,254)
IC 95%	[-1,54 ; -0,54]	[-0,03 ; 0,96]
Différence par rapport au placebo à S28		
Moyenne estimée (ES)	-1,50 (0,340)	
IC 95%	[-2,17 ; -0,84]	
p	<0,001	

- **Variation de la glycémie post prandiale à 2 heures après un test de tolérance au glucose à 28 semaines par rapport à la valeur initiale**

La variation de la glycémie a été, en moyenne, de - 1,58 mmol/L dans le groupe exénatide versus - 0,06 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence de 1,52 mmol/L (p<0,001) entre les deux groupes de traitement.

Tableau 7 : Glycémie post prandiale après un test de tolérance au glucose à 28 semaines par rapport à la valeur initiale - Unités internationales (Population ITT)

Glycémie post prandiale en mmol/L	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)
n	201	205
Moyenne à l'inclusion (DS)	13,06 (3,488)	12,97 (3,553)
Moyenne à semaine 28 (DS)	11,27 (3,685)	12,72 (3,516)
Variation moyenne depuis l'inclusion (DS)	-1,80 (3,870)	-0,25 (3,693)
Variation ajustée entre l'inclusion et S28^a		
Moyenne MMC (ES)	-1,58 (0,318)	-0,06 (0,323)
IC 95%	[-2,21 ; -0,96]	[-0,69 ; 0,58]
Différence par rapport au placebo à S28^a		
Moyenne MMC (ES)	-1,52 (0,319)	
IC 95%	[-2,15 ; -0,90]	
p	<0,001	

- **Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%**

Après 28 semaines de traitement, une différence en faveur de l'exénatide par rapport au placebo a été mise en évidence sur le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7% (32,5% versus 7,4%), soit une différence de 25,1% (p < 0,001) entre les 2 groupes de traitement.

- **Variation de la dose quotidienne d'insuline à 28 semaines par rapport à la valeur initiale**

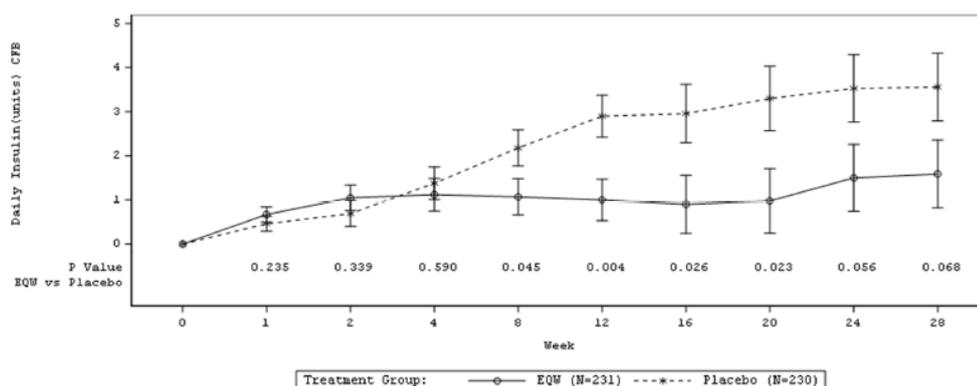
Après 28 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes sur la variation de la dose quotidienne de l'insuline par rapport à l'instauration.

La dose quotidienne moyenne d'insuline a augmenté, pour les 2 groupes de traitement, entre la sélection et le début de l'étude (38,7 à 50,1 unités dans le groupe exénatide versus 39,0 à 52,0 unités dans le groupe placebo) et entre le début de l'étude et la semaine 28 (50,1 à 51,9 unités dans le groupe exénatide et 52,0 à 54,2 unités dans le groupe placebo). La variation moyenne de la dose moyenne d'insuline était de 1,6 unités pour le groupe exénatide et 3,6 unités pour le groupe placebo, correspondant à une différence de -2,0 unités (p = 0,068).

Tableau 8 : Variation de la dose quotidienne d'insuline à 28 semaines par rapport à la valeur initiale. (Population ITT)

Insuline basale en unité	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=231)	Placebo (N=230)
Caractéristiques population ITT		
n	210	209
Moyenne à l'inclusion (DS)	50,4 (21,46)	51,0 (24,38)
Moyenne à semaine 28 (DS)	51,9 (24,33)	54,2 (26,88)
Variation ajustée entre l'inclusion et S28		
Moyenne MMC (ES)	1,6 (0,77)	3,6 (0,77)
IC 95%	[0,1 ; -3,1]	[2,0 ; 5,1]
Différence par rapport au placebo à S28		
Moyenne MMC (ES)	-2,0 (1,07)	
IC 95%	[-4,1 ; 0,1]	
p	0,068	

Dans le groupe exénatide, on observe une légère augmentation à la semaine 2 puis une stabilisation jusqu'à la semaine 20, pour ensuite légèrement augmenter jusqu'à la semaine 28. Dans le groupe placebo, une augmentation rapide a été observée jusqu'à la semaine 12, puis une augmentation plus progressive jusqu'à la semaine 28.



EQW=Exenatide once weekly + titrated basal insulin +/- metformin; Placebo=Placebo + titrated basal insulin +/- metformin.
CFB=Change from baseline.
Baseline is defined as Week 0.

Source: Clinical Study Report, Drug Substance Exenatide, Study Code D5553C00002, Edition Number 3.0, Date 19 May 2017

Figure 1 : Analyse MMR de la variation de la dose quotidienne moyenne d'insuline au cours du temps sur 28 semaines.

- **Proportion de patients atteignant un taux d'HbAc < 7%, sans prise de poids à 28 semaines et sans avoir déclaré d'hypoglycémie majeure tout au long de ces 28 semaines**

Après 28 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative de l'exénatide par rapport au placebo sur le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7% et n'ayant pas déclaré de gain de poids ni d'épisode majeur d'hypoglycémie.

La proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%, sans prise de poids à 28 semaines et sans avoir déclaré d'hypoglycémie majeure tout au long de ces 28 semaines a été de 22,1% dans le groupe exénatide versus 2,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 19,5% (p < 0,001) entre les 2 groupes de traitement.

- **Variation de la pression artérielle systolique en position assise à 28 semaines par rapport à la valeur initiale**

Après 28 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative de l'exénatide par rapport au placebo sur la PAS. La variation moyenne de la PAS était de -2,6 mmHg pour le groupe exénatide versus -0,7 mmHg pour le groupe placebo, soit une différence de -1,8 mmHg (NS) entre les deux groupes de traitement.

09.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues de l'étude clinique versus placebo sur 28 semaines

La durée médiane d'exposition a été comparable entre les 2 groupes de traitements (189,7 jours pour le groupe exénatide versus 191,4 jours pour le groupe placebo).

Une proportion comparable de patients entre les 2 groupes de traitements a déclaré au moins 1 événement indésirable (EI), 125 patients (53,9%) du groupe exénatide et 133 patients (57,6%) du groupe placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 11 patients (4,7%) dans le groupe exénatide et 11 patients (4,8%) dans le groupe placebo. Une proportion plus importante de patients du groupe exénatide avait :

- arrêté le traitement suite à un EI (3,9% versus 1,7%)
- arrêté le traitement suite à un EIG (0,4% versus 0%)
- déclaré un EI évalué comme pouvant être lié au traitement (17,7% versus 11,7%)

La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée.

Tableau 9 : Résumé des événements indésirables

	Nombre de patients (%)		
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=232)	Placebo (N=231)	Total (N=463)
EI	125 (53,9)	133 (57,6)	258 (55,7)
EI ayant entraîné un décès	0	1 (0,4)	1 (0,2)
EIG incluant les EI ayant entraîné un décès	11 (4,7)	11 (4,8)	22 (4,8)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement	9 (3,9)	4 (1,7)	13 (2,8)
EIG ayant entraîné un arrêt de traitement	1 (0,4)	0	1 (0,2)
EI lié au traitement	41 (17,7)	27 (11,7)	68 (14,7)

Tableau 10 : Evènements indésirables les plus fréquents (≥5%)

	Nombre de patients (%)	
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=232)	Placebo (N=231)
Patients ayant déclaré un EI	125 (53,9)	133 (57,6)
Infection du tractus urinaire	18 (7,8)	15 (6,5)
Nausée	12 (5,2)	9 (3,9)
Augmentation créatine phosphokinase sanguine	5 (2,2)	13 (5,6)
Nodule au site d'injection	12 (5,2)	1 (0,4)

Les évènements indésirables les plus fréquents liés à l'exénatide étaient des nodules au site d'injection (5,2% versus 0,4%), des infections urinaires (7,8% versus 6,5), des nausées (3,0% versus 2,6%), des diarrhées (2,2% versus 1,3%) et des prurits au site d'injection (1,7% versus 1,3%). Les notifications d'une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine ont été plus nombreuses dans le groupe placebo (5,6% versus 2,2%).

Au cours des 28 semaines de traitement, la fréquence et le type d'EIG déclarés ont été similaires entre les 2 groupes de traitement, soit 11 patients (4,7%) dans le groupe exénatide et 11 patients (4,8%) dans le groupe placebo. Les EIG de type psychiatrique ont été plus nombreux dans le groupe exénatide (1,3% soit 3 patients versus 0%).

Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe exénatide versus un décès dans le groupe placebo. Ce patient avait déclaré des antécédents de dyslipidémie et d'hypertension. Il avait rapporté un EIG (pneumonie) au jour 64, il est décédé le jour 65, soit 9 jours après la dernière dose de placebo de l'étude. La cause de la mort n'a pu être déterminée (en raison d'un manque de données).

L'incidence des hypoglycémies a été comparable entre le groupe exénatide et le groupe placebo.

Tableau 11 : Incidence de l'hypoglycémie par groupe de traitement

	Nombre de patients ^a (%)			
	Exénatide 2 mg hebdomadaire (N=232)		Placebo (N=231)	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'évènements	Nombre de patients (%)	Nombre d'évènements
Patients avec hypoglycémie	69 (29,7)	362	67 (29,0)	339
	0	0	0	0
Majeure	13 (5,6)	31	13 (5,6)	28
Mineure	68 (29,3)	331	64 (27,7)	311
Autre				

Trois évènements cardio-vasculaires ont été rapportés, uniquement chez des patients du groupe placebo.

Un patient (0,4%) dans le groupe exénatide a déclaré une insuffisance rénale aiguë durant l'étude.

Un patient (0,4%) dans le groupe exénatide a déclaré une pancréatite durant l'étude.

Les **évènements au site d'injection** ont été rapportés majoritairement dans le groupe exénatide : 18 patients (7,8%) versus 7 patients (3,0%) pour le groupe placebo. Ces EI étaient tous d'intensité légères ou modérées et les plus fréquents étant l'apparition d'un nodule ou d'un érythème au site d'injection.

Les évènements gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs, etc.) ont été rapportés majoritairement dans le groupe exénatide : 35 patients (15,1%) versus 25 patients (10,8%) pour le groupe placebo. Ces EI étaient tous d'intensité légères ou modérées. Il s'agissait en majorité de nausée (12 patients (5,2%)), diarrhée (11 patients (4,7%)). Dans le groupe exénatide, la plupart des EI ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

9.3.2 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni le PBRER de l'exénatide (BYDUREON et BYETTA) couvrant la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

9.3.3 Plan de gestion des risques

Le PGR européen comprend :

- les risques identifiés : pancréatites, insuffisances rénales aiguës et pertes de poids rapides (>1,5 kg par semaine) ;
- les risques potentiels : risques associés au développement d'anticorps anti-exénatide (plus particulièrement les réactions de type anaphylactique), événements cardiovasculaires, cancer pancréatique, tumeurs thyroïdiennes, et tumeurs malignes suite à l'association avec une insuline ;
- les informations manquantes : adolescents, grossesse, sujets très âgés (≥ 75 ans), association avec d'autres antidiabétiques (insulines).

9.3.4 Suivi national

En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM. Selon le compte rendu de l'Ansm de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017113 du 12/12/2017, « de l'analyse de la dernière période (Mars 2013 - Mars 2015), il ressort une baisse majeure de la notification spontanée en France à la suite des changements de titulaire d'AMM. [...] Nous retrouvons dans ce rapport les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi (pancréatites, cancers digestifs, anomalies thyroïdiennes, effets rénaux, effets hépatobiliaires, perte de poids, effets au point d'injection, manifestations d'hypersensibilité, effets cutanés et effets digestifs à type d'obstruction intestinale...).

A part les points soulignés ci-dessous devraient être pris en compte :

- augmentation des enzymes hépatiques en rubrique 4.8 « Effets indésirables »,
- constipation sévère/ischémie intestinale/iléus/obstruction intestinale en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables »,
- précautions d'emploi pour les patients ayant des antécédents bilio-pancréatiques en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Aucun autre signal n'est mis en évidence dans cette dernière période de suivi (2015-2017).

Le rapporteur demande en conséquence l'arrêt du suivi systématique. Cependant, la surveillance doit continuer, en particulier, sur le risque de néoplasie bilio-pancréatique (effet classe potentiel des incrétinomimétiques). Tout nouveau signal émergent du suivi classique de pharmacovigilance et/ou pharmaco-épidémiologique devra faire l'objet d'une expertise ciblée spécifique. »

9.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémifiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide à libération prolongée étaient d'intensité légère à modérée.

Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, l'évènement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'évènement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu fréquemment. »

9.3.6 Données issues d'autres sources

Une étude de tolérance cardiovasculaire (EXSCEL)⁶ a inclus 14 752 patients diabétiques de type 2 (7356 patients dans le groupe exénatide et 7396 dans le groupe placebo). Un taux de 11,4% d'événements cardiovasculaires ont été rapportés dans le groupe exénatide versus 12,2% dans le groupe placebo, démontrant la non infériorité avec un HR de 0,91 [IC95% : 0,83 ; 1,00], $p < 0,001$, la limite supérieure de l'IC étant inférieure à la marge de non infériorité prédéfinie de 1,3. Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'exénatide par rapport au placebo.

09.4 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS (printemps 2018), BYDUREON a fait l'objet de 81 038 prescriptions en cumul mobile annuel.

09.5 Résumé & discussion

L'extension d'indication de BYDUREON en association avec l'insuline basale repose sur une étude randomisée, en groupes parallèles de patients, en double aveugle, contrôlée qui a comparé l'exénatide au placebo, en association à l'insuline basale \pm metformine, sur la réduction du taux d'HbA1c après 28 semaines par rapport à la valeur initiale, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale \pm metformine.

Un total de 464 patients a été randomisé pour recevoir de l'exénatide une fois par semaine ($n = 233$) ou du placebo ($n = 231$) parmi lesquels 82,6% ($n=381$) étaient traités par metformine à l'inclusion (sans précision, dans le rapport d'étude, sur la dose moyenne de metformine).

BYDUREON a démontré sa supériorité au placebo sur la variation du taux d'HbA1c à 28 semaines (critère de jugement principal), avec une réduction du taux d'HbA1c de - 0,96% [IC 95% : - 1,11 ; - 0,80] dans le groupe exénatide versus - 0,23% [IC 95% : - 0,38 ; -0,07] dans le groupe placebo ; soit une différence de - 0,73% ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement. À 28 semaines, la variation d'HbA1c par rapport à l'état initial de l'exénatide en administration hebdomadaire apparaît modeste. Les critères de jugement secondaires, qui n'étaient pas hiérarchisés, ont mis en évidence une supériorité de BYDUREON par rapport au placebo à 28 semaines sur :

- la variation du poids corporel par rapport à la valeur initiale (en moyenne de - 1,04 kg dans le groupe BYDUREON versus + 0,46 kg dans le groupe placebo, soit une différence de - 1,50 kg ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement,
- la variation de la glycémie a été en moyenne de - 1,58 mmol/L dans le groupe exénatide et de - 0,06 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence de 1,52 mmol/L ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement.
- le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c $< 7\%$: 32,5% versus 7,4%, soit une différence de 25,1% ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement.

Le protocole de l'étude prévoyait une adaptation des doses d'insuline glargine en fonction de la glycémie selon un algorithme INITIATE, sans limitation de la dose d'insuline. Après 28 semaines de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes sur la variation de la dose quotidienne de l'insuline par rapport au début de l'étude : avec 50,1 à 51,9 unités dans le groupe exénatide versus 52,0 à 54,2 unités dans le groupe placebo. La Commission s'étonne de la similarité des doses d'insuline dans les 2 groupes, sans mise en évidence d'épargne insulinaire grâce à l'ajout de BYDUREON. Une faible proportion de patients a nécessité un traitement de recours : 4 patients (1,7%) dans chaque groupe.

⁶ Rury R. Holman M. Angelyn Bethel, Robert J. Mentz et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017 ; 377:1228-39.

L'incidence des hypoglycémies a été comparable entre le groupe exénatide et le groupe placebo. Les événements au site d'injection ont été rapportés majoritairement dans le groupe exénatide : 18 patients (7,8%) versus 7 patients (3,0%) pour le groupe placebo. Ces EI étaient tous d'intensité légère ou modérée et les plus fréquents étant l'apparition d'un nodule ou d'un érythème au site d'injection. TRULICITY, également en administration hebdomadaire, semble occasionner moins d'événements au site d'injection que BYDUREON.

Les événements gastro-intestinaux ont été rapportés majoritairement dans le groupe exénatide : 35 patients (15,1%) versus 25 patients (10,8%) pour le groupe placebo. Ces EI étaient tous d'intensité légère ou modérée. Il s'agissait en majorité de nausée (12 patients (5,2%)), diarrhée (11 patients (4,7%)). Il n'a pas été mis en évidence de surcroît d'événement cardiovasculaire dans le groupe BYDUREON par rapport au placebo. A noter qu'un patient (0,4%) dans le groupe exénatide a déclaré une pancréatite durant l'étude.

Le choix du placebo comme comparateur, ne permet pas d'évaluer la pertinence clinique de l'efficacité de BYDUREON sur l'HbA1c versus l'un des 3 schémas préconisés pour intensifier l'insulinothérapie (passage progressif à un schéma basal/bolus, passage d'emblée à un schéma basal/bolus, passage à deux injections d'insuline prémix) ou versus un autre analogue du GLP-1, chez les patients DT2 non contrôlés par une bithérapie insuline et metformine.

La Commission souligne qu'une comparaison directe à l'un des comparateurs cliniquement pertinents était réalisable et rappelle que les autres analogues du GLP-1 ont fourni cette comparaison. En effet, pour BYETTA, la Commission avait évalué, en sus d'une étude versus placebo, une étude ouverte, randomisée, de non infériorité de l'exénatide en administration biquotidienne versus insuline lispro⁷. Pour VICTOZA, la Commission avait évalué, en sus d'une étude versus placebo, une étude ouverte, randomisée, de non infériorité du liraglutide chez des patients insuffisamment contrôlés par insuline degludec et metformine par rapport à l'ajout d'insuline aspartate⁸. Pour TRULICITY, analogue du GLP-1 s'administrant selon les mêmes modalités que BYDUREON, la Commission avait évalué la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine sur le contrôle glycémique à 6 mois dans une étude en bi- ou tri-thérapie + insuline lispro (±metformine)⁹.

Compte tenu des données d'efficacité reposant uniquement sur une étude de comparaison de l'exénatide à un placebo, en association à l'insuline basale ± metformine, sur la réduction de l'HbA1c, sans mise en évidence d'épargne insulinaire grâce à l'ajout de BYDUREON et sans donnée de morbi-mortalité, il n'est pas attendu d'impact de BYDUREON sur la morbi-mortalité.

On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins. En conséquence, BYDUREON n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert

09.6 Programme d'études

- Surveillance d'une modification de prescription pour identifier des cas éventuels de pancréatites, conduite au Royaume-Uni, recrutant des patients DT2 qui ont reçu une prescription d'exénatide hebdomadaire. Etude en cours, rapport d'étude prévu au 4T2018.
- Etude épidémiologique utilisant une ou plusieurs bases de données européennes pour identifier des cas éventuels de tumeurs thyroïdiennes et du pancréas chez les patients DT2 qui ont débuté un traitement par exénatide hebdomadaire. Etude en cours avec un objectif de recrutement de 55 000 patients sous exénatide.

⁷ HAS. Avis de la commission de Transparence. BYETTA. 5/11/2014.

⁸ HAS. Avis de la commission de Transparence. VICTOZA. 18/03/2015.

⁹ HAS. Avis de la Commission de Transparence. TRULICITY. 29/04/2015.

La Commission rappelle que la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces fait partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1 pour les patients dont l'IMC est $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Place de BYDUREON dans la stratégie thérapeutique:

Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de l'exénatide en injection hebdomadaire (BYDUREON) sur la variation d'HbA1c à 28 semaines (critère de jugement principal) uniquement versus placebo, en association à l'insuline glargine \pm metformine, alors qu'une comparaison versus l'un des comparateurs cliniquement pertinents était réalisable,
- dans un contexte où les autres analogues du GLP1 (dont celui s'injectant selon le même rythme d'administration hebdomadaire) ont fourni une étude versus comparateur actif,
- de la quantité d'effet de BYDUREON versus placebo qui apparaît modeste, avec une réduction du taux d'HbA1c de - 0,96% [IC 95% = - 1,11 ; - 0,80] dans le groupe exénatide versus - 0,23% [IC 95% = - 0,38 ; - 0,07] dans le groupe placebo ; soit une différence de - 0,73% ($p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement,
- de l'absence de démonstration d'une épargne insulinique avec l'ajout de BYDUREON,
- du profil de tolérance de BYDUREON caractérisé par des événements au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux,

les données cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer la pertinence clinique de l'efficacité de BYDUREON chez des patients non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine.

Par conséquent, BYDUREON, en association à l'insuline basale \pm metformine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ BYDUREON entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BYDUREON + insuline glargine ± metformine est mal établi au regard du schéma de l'étude DURATION 7 qui a comparé BYDUREON au placebo, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent et qu'une comparaison directe à l'un de ceux-ci était réalisable.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ BYDUREON n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en association avec l'insuline basale ± metformine (cf paragraphe 010)

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des complications du diabète de type 2,
- de la prévalence du diabète de type 2,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives disponibles (cf paragraphe 6),
- de l'absence de réponse supplémentaire de BYDUREON au besoin médical déjà couvert identifié, en l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...), et des seules données cliniques versus placebo.

BYDUREON n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BYDUREON est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM « en association à une insuline basale ± metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

La Commission donne 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'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.