

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BYETTA (exénatide), antidiabétique

Pas d'avantage clinique démontré en association à une insuline basale et à la metformine

L'essentiel

- ▶ BYETTA a l'AMM en trithérapie, en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments en trithérapie.
- ▶ Cette utilisation s'inscrit dans le cadre d'un avis spécialisé justifiant l'escalade thérapeutique pour la prise en charge du diabète de type 2.

Indications préexistantes

- BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémisants, aux thiazolidinediones, à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione, chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine, puis une bithérapie par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant, l'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable uniquement dans certaines situations particulières : si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Les spécialités BYETTA sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'un traitement comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant. Une titration appropriée visant à normaliser la glycémie à jeun doit avoir été préalablement réalisée.

Données cliniques

- Une étude ouverte randomisée a évalué la non infériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline lispro chez des patients diabétiques de type 2, non contrôlés par insuline glargine (à dose élevée >60 UI/jour) et metformine (2 g/jour en moyenne) avec une HbA1c comprise entre 7 et 10%. L'étude prévoyait une phase de titration de 12 semaines avant la randomisation. La population per protocole comprenait 510 patients (soit 80,1% des patients randomisés) : 247 patients dans le groupe exénatide et 263 dans le groupe insuline lispro. A 30 semaines, la dose d'insuline glargine était de 56,9 UI/jour dans le groupe exénatide et de 93,7 UI/jour dans le groupe insuline lispro. La non infériorité entre l'association insuline glargine/metformine/exénatide et l'association insuline glargine/metformine/insuline lispro a été démontrée, à 30 semaines, sur la population per protocole, en termes de variation de taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion. Ces résultats ont été confirmés dans la population en intention de traiter. Les patients du groupe exénatide ont perdu du poids, alors que ceux du groupe insuline lispro ont pris du poids (critère secondaire).

- Le taux de patients avec un événement indésirable en lien avec le traitement a été supérieur dans le groupe exénatide (72,4%, n=228) par rapport au groupe insuline lispro (56,1%, n=175). Les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ont été plus fréquents dans le groupe exénatide (47% versus 13%). Les hypoglycémies ont été moins fréquentes dans le groupe exénatide (29,5% versus 41,7% des patients) ainsi que les hypoglycémies diurnes confirmées (15,2% versus 33,7%). Les taux d'hypoglycémie nocturne ont été similaires (24,8 versus 26,6%) et 22,2% de patients (n=70) a développé des anticorps anti-exénatide dans le groupe exénatide.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BYETTA est important.
- En association à l'insuline basale et à la metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, compte tenu des données disponibles, à savoir une étude de non infériorité exénatide versus insuline lispro, BYETTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante).
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 05 novembre 2014 (CT-12888) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »