

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
22 octobre 2014**

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

**KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés****B/60, plaquette thermoformée (CIP : 34 009 220 078-9 2)****B/60, conditionnement unitaire (CIP : 34 009 220 079-5 3)**

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	Saxagliptine/metformine
Code ATC (2013)	A10BD10 (association d'antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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.»</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que KOMBOGLYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>KOMBOGLYZE, association fixe saxagliptine/metformine, doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p> <p>Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour.</p>
<b>Recommandations</b>	-

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure centralisée)	Date initiale : 24 novembre 2011 Extension d'indication : 18 février 2013  Plan de gestion des risques + suivi national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BD Association d'antidiabétiques oraux A10BD10 Saxagliptine/metformine
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

Les spécialités KOMBOGLYZE sont prises en charge dans le traitement 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<sup>1</sup> et en association avec l'insuline (trithérapie)<sup>2</sup>. KOMBOGLYZE est une association fixe de metformine et de saxagliptine laquelle amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4).

La présente demande concerne l'utilisation de KOMBOGLYZE **en association avec un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie orale)**, lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. Il est à noter que KOMBOGLYZE ne doit pas être utilisé chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère.

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

Le bureau de la Commission, en sa séance du 12 mars 2014, a décidé de ne pas réaliser la réévaluation des incrétines. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas (ce qui avait notamment motivé la réévaluation) qui restent néanmoins des risques à surveiller<sup>3</sup>. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la transparence du 14 mars 2012 : SMR important - ASMR de niveau V.

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2013 : SMR faible - ASMR de niveau V.

<sup>3</sup> Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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<sup>1</sup>.

KOMBOGLYZE est également indiqué en association à l'insuline (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 l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie<sup>2</sup>.

**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.»**

## 04 POSOLOGIE

---

« 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 KOMBOGLYZE 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 KOMBOGLYZE 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.

### Populations particulières

#### *Insuffisants rénaux*

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.

#### *Insuffisants hépatiques*

KOMBOGLYZE ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

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. 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.

#### *Population pédiatrique*

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>4,5,6,7</sup>

---

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

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif  $\leq 6,5\%$  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 un certain nombre de cas particuliers l'objectif glycémique sera moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères.

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

### Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de bonne pratique de la HAS (2013), la stratégie généralement recommandée est la suivante :

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

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant,

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

---

<sup>4</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>5</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>6</sup> ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

<sup>7</sup> Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

- ✓ 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  $\geq 30\text{ kg/m}^2$  ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.

Ainsi, les recommandations de bonne pratique prévoient la possibilité d'utiliser un inhibiteur de la DPP-4 en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant). Seule la sitagliptine est actuellement prise en charge dans cette indication.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Association fixe inhibiteur de la DPP-4 + metformine</b>						
JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg comprimé pelliculé Linagliptine/metformine <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées.	05/09/2012	<b>Important</b>	V	Non
JANUMET/VELMETIA 50 mg/850 mg comprimé pelliculé Sitagliptine/metformine <i>MSD</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2009	<b>Insuffisant</b>	-	Non
JANUMET/VELMETIA 50 mg/1000 mg comprimé pelliculé Sitagliptine/metformine <i>MSD</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2009	<b>Important</b>	V	Oui
EUCREAS 50 mg/1000 mg comprimé pelliculé Vildagliptine <i>Novartis</i>	Oui	En association avec un sulfamide hypoglycémiant (c'est-à-dire trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.	En cours d'évaluation	-	-	Non en trithérapie
<b>Inhibiteur de la DPP-4</b>						
TRAJENTA 5 mg comprimé pelliculé  Linagliptine	Oui	Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes <sup>8</sup> : En association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une	20/06/2012	<b>Important</b>	V	Non

<sup>8</sup> La linagliptine (TRAJENTA) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<i>Boehringer Ingelheim</i>		activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.				
ONGLYZA 5 mg comprimé pelliculé Saxagliptine  <i>Astra Zeneca</i>	Oui	Chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie <sup>9</sup> : En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.	En cours d'évaluation	-	-	Non en trithérapie
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg <sup>10</sup> comprimé pelliculé Sitagliptine <i>MSD</i>	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	19/09/2012	<b>Insuffisant</b> car metformine contre-indiquée chez l'insuffisant rénal	-	Non en trithérapie
JANUVIA/XELEVIA 100 mg comprimé pelliculé Sitagliptine <i>MSD</i>	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	24/06/2009	<b>Important</b>	V	Oui
GALVUS 50 mg comprimé Vildagliptine <i>Novartis</i>	Oui	En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	En cours d'évaluation	-	-	Non en trithérapie

\*Classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

<sup>9</sup> La dose de saxagliptine (ONGLYZA) doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Ce dosage n'est pas disponible en France.

<sup>10</sup> Dosages adaptés aux patients avec insuffisance rénale. Le dosage à 25 mg n'est pas commercialisé en France.



## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

KOMBOGLYZE n'est pas disponible à l'étranger.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	14 mars 2012 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	La spécialité KOMBOGLYZE 2,5 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 2,5 mg de saxagliptine et de 1 000 mg de metformine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
<b>Etudes demandées</b>	Suite à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 2 décembre 2009 lors de l'inscription d'ONGLYZA 5 mg, l'étude DIAPAZON va être mise en place. Cette étude aura pour objectif de décrire l'utilisation d'ONGLYZA 5 mg et de KOMBOGLYZE 2,5 mg/1 000 mg ainsi que d'évaluer leur impact sur l'état de santé des patients diabétiques de type 2 en France. Il s'agira d'une étude non interventionnelle réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes et de diabétologues, qui permettra de décrire en situation réelle de traitement les modalités d'utilisation d'ONGLYZA et de KOMBOGLYZE. L'étude est actuellement en cours d'évaluation et doit débuter au premier trimestre 2012.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	15 mai 2013 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	KOMBOGLYZE est 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.
<b>SMR</b>	Faible et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en trithérapie, 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
<b>ASMR</b>	En trithérapie, en association à l'insuline, KOMBOGLYZE, association fixe saxagliptine/metformine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 chez qui l'association insuline/metformine, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi* demandée en décembre 2009 pour la saxagliptine, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication. La Commission souhaite réévaluer l'ensemble des incrétines, gliptines et analogues du GLP1, dans l'ensemble de leurs indications thérapeutiques compte tenu des données disponibles pour le profil de tolérance en particulier l'effet pancréatique, de la quantité d'effet observée en termes de contrôle glycémique et de leur place dans la stratégie thérapeutique.

\* Cette étude, demandée par la Commission dans son avis du 2 décembre 2009 pour ONGLYZA et du 14 mars 2012 pour KOMBOGLYZE, doit avoir pour objectif « de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, 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 les hypoglycémies et la tolérance au long cours (2 ans). »

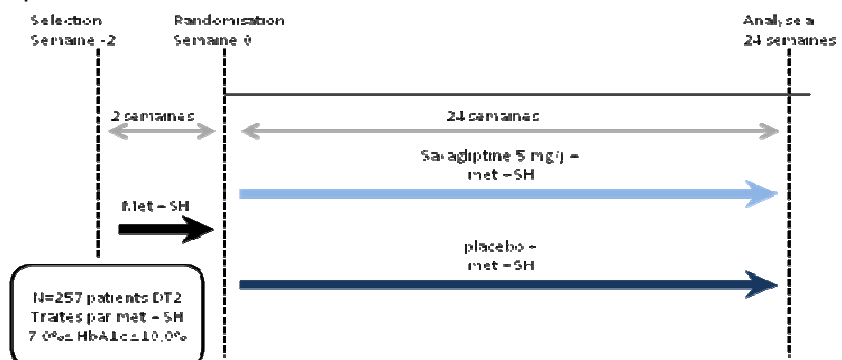
## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

En rappel, la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs aux doses de l'association fixe a été établie.

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude de phase IIIb randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5 mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie (étude D1680L00006).

<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer les variations du taux d'HbA1c entre l'initiation du traitement et la 24ème semaine chez des patients diabétiques de type 2 recevant la saxagliptine à 5 mg par jour, versus placebo, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
<b>Méthode</b>	Etude randomisée, double aveugle, versus placebo, avec des groupes parallèles de patients
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un diabète de type 2</li> <li>- Patients âgés de 18 à 78 ans</li> <li>- Indice de masse corporelle (IMC) <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Taux d'HbA1c <math>\geq 7,0</math> % et <math>\leq 10,0</math> %</li> <li>- Traitement stable par une association de metformine (à la dose maximale tolérée et <math>\geq 1 500</math> mg/j) et un sulfamide hypoglycémiant (à la dose maximale tolérée et <math>\geq 50</math> % de la dose maximale recommandée) depuis au moins 8 semaines</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes en lien avec un mauvais contrôle glycémique, incluant polyurie et polydipsie marquées avec perte de poids <math>\geq 10</math> % dans les 3 derniers mois précédant l'inclusion</li> <li>- Antécédent d'acidocétose diabétique ou de coma hyperosmolaire</li> <li>- Utilisation d'insuline, d'un inhibiteur de la DPP-4, d'un analogue GLP-1 et/ou d'un autre antidiabétique (autre que metformine et sulfamide hypoglycémiant) au cours des 3 mois précédant l'inclusion</li> <li>- Clairance de la créatinine estimée <math>&lt; 60</math> ml/min</li> <li>- Insuffisance cardiaque congestive définie par un score NYHA (New York Heart Association) de classe III ou IV et/ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>&lt; 40</math> %</li> <li>- Maladie hépatique active et/ou fonction hépatique significativement anormale définie par des concentrations en aspartate aminotransférase et/ou alanine aminotransférase <math>&gt; 3</math> fois la limite supérieure normale, et/ou une bilirubinémie <math>&gt; 2,0</math> mg/dl (<math>&gt; 34</math> <math>\mu</math>mol).</li> <li>- Créatine kinase <math>\geq 10</math> fois la limite supérieure normale</li> </ul>

<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	35 centres de 6 pays (Royaume-Uni, Canada, Australie, Inde, Corée et Thaïlande).
<b>Groupes de traitement</b>	Les patients ont été randomisés (1 :1) dans un des 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- saxagliptine 5 mg/j,</li> <li>- placebo,</li> </ul> en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
<b>Déroulement de l'étude</b>	Les patients, répondant aux critères d'inclusion, étaient préalablement sélectionnés et devaient continuer leur traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant au cours des 2 semaines précédant la randomisation. 
<b>Critère de jugement principal</b>	A 24 semaines, variation du <b>taux d'HbA1c</b> par rapport à la valeur initiale
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation par rapport à la valeur initiale de : <ul style="list-style-type: none"> <li>o la glycémie postprandiale 2 h après le petit déjeuner</li> <li>o la glycémie à jeun</li> </ul> Proportion de patients atteignant le seuil glycémique (taux d'HbA1c < 7 %) Variation par rapport à la valeur initiale des concentrations à jeun en : <ul style="list-style-type: none"> <li>o cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides,</li> <li>o insuline, peptide C et glucagon.</li> </ul> Variation de la qualité de vie des patients mesurée par le questionnaire EQ-5D.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Pour mettre en évidence une différence d'HbA1c de 0,40 % (écart-type 1,1 %) entre les 2 groupes de traitement sur les variations absolues entre la valeur initiale et à la 24 <sup>ème</sup> semaine à un seuil de 5 %, avec une puissance de 80 %, 240 patients randomisés et traités étaient nécessaires. En estimant un taux de perte de vue de 4 % le nombre de patients randomisés nécessaire était de 250.
<b>Analyse statistique</b>	L'analyse principale des critères de jugement d'efficacité a été réalisée sur la population des patients en intention de traiter qui correspond aux patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>o randomisés et ayant reçu au moins une fois la saxagliptine ou le placebo, au cours des 24 semaines de l'étude,</li> <li>o et disposant, pour au moins un des critères d'efficacité, d'une mesure à la randomisation et d'au moins une mesure après la randomisation.</li> </ul> La population pour l'analyse de la tolérance était constituée par l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une fois la saxagliptine ou le placebo (population d'analyse de tolérance). Analyse principale en LOCF <sup>11</sup> par un modèle ANCOVA (ajustement selon les caractéristiques initiales des patients) Analyses secondaires selon une procédure de tests hiérarchisés, une comparaison initiale devant présenter des résultats statistiquement significatifs (p<0,05) pour permettre la comparaison suivante. Cette analyse a été effectuée sur la population en ITT.

### Résultats :

Au total, 257 patients ont été randomisés : 129 dans le groupe saxagliptine et 128 dans le groupe placebo.

<sup>11</sup> LOCF : Last Observation Carried Forward. Il s'agit des derniers résultats disponibles pour un critère donné.

**Tableau 1 : Populations d'analyse – n (%)**

	<b>Saxagliptine</b>	<b>Placebo</b>
Population en intention de traiter (ITT)	127 (98,4)	128 (100)
Population per protocole	108 (83,7)	112 (87,5)
Population Tolérance	129 (100,0)	128 (100)

Le pourcentage de patients sortis d'étude a été de 12,4 % (n=16) dans le groupe saxagliptine et de 11,7 % (n=17) dans le groupe placebo. Le motif le plus fréquent était l'aggravation du diabète de type 2 (6,2 % des patients du groupe saxagliptine versus 5,5 % des patients du groupe placebo).

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement, excepté sur le taux d'HbA1c, la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun, plus élevés dans le groupe saxagliptine. Ces différences ont été prises en compte dans l'analyse statistique en intégrant les valeurs à l'inclusion en tant que co-variables. L'âge moyen des patients était de 57 ans (dont 21,7 % ≥65 ans).

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

	<b>Saxagliptine 5 mg/j (N=129)</b>	<b>Placebo (N=128)</b>
<b>Age (ans)</b>		
moyenne (ET)	57,2 (9,55)	56,8 (11,49)
< 65 ans	78,3 %	74,2 %
≥ 65 ans	21,7 %	25,8 %
<b>Sexe, n (%)</b>		
Masculin	80 (62,0)	74 (57,8)
Féminin	49 (38,0)	54 (42,2)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Asiatique	70 (54,3)	71 (55,5)
Caucasien	59 (45,7)	57 (44,5)
<b>Poids (kg) moyenne (ET)</b>	82,4 (19,86)	80,3 (18,47)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyenne (ET)</b>	29,4 (5,26)	29,1 (4,93)
<b>HbA1c (%)</b>		
moyenne (ET)	8,38 (0,856)	8,19 (0,832)
médiane	8,30	8,10
<b>Glycémie postprandiale (mg/dl)</b>		
Valeurs manquantes	7	6
moyenne (ET)	269,18 (76,814)	265,60 (69,713)
médiane	265,77	261,26
<b>Glycémie à jeun (mg/dl)</b>		
Valeurs manquantes	6	5
moyenne (ET)	162,24 (47,322)	155,45 (38,370)
médiane	154,95	154,95
<b>Dose de metformine (mg/j) moyenne (ET)</b>	1 956,98 (430,92)	1 957,03 (422,02)
<b>Dose de sulfamide hypoglycémiant (mg/j)</b>		
<b>Glimepiride</b>		
nombre de patients n (%)	58 (45,0)	61 (47,7)
moyenne (ET)	5,21 (1,51)	4,89 (1,44)
<b>Gliclazide</b>		
nombre de patients n (%)	57 (44,2)	52 (40,6)
moyenne (ET)	157,89 (99,51)	161,54 (90,02)

<b>Glibenclamide</b>		
nombre de patients n (%)	10 (7,8)	10 (7,8)
moyenne (ET)	14,50 (5,50)	16,50 (5,36)
<b>Glipizide</b>		
nombre de patients n (%)	5 (3,9)	4 (3,1)
moyenne (ET)	20,00 (12,25)	15,00 (5,77)

### Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 24 semaines

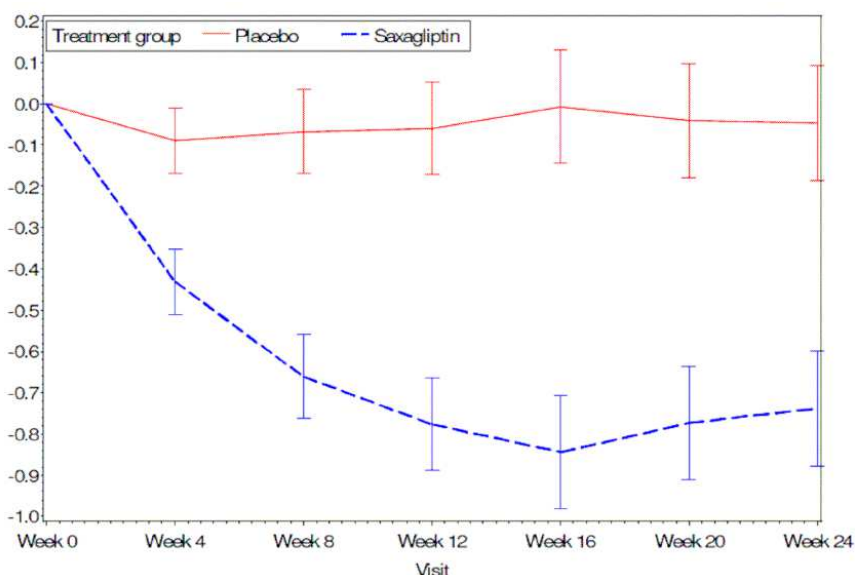
Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux moyen ajusté d'HbA1c a été observée dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au groupe placebo, avec -0,74 % versus -0,08 % après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les groupes : -0,66 %, IC<sub>95</sub> % [-0,86 ; -0,47], p<0,0001).

**Tableau 3 : Variation du taux d'HbA1c (%) à 24 semaines (LOCF ; population ITT)**

	Saxagliptine 5 mg/j	Placebo
n/N analysés	127/127	127/128
Moyenne initiale (ETM*)	8,37 (0,075)	8,17 (0,073)
Moyenne Semaine 24 (ETM*)	7,63 (0,089)	8,12 (0,098)
Variation par rapport à l'état initial, Moyenne ajustée (ETM*) IC <sub>95</sub> %	<b>-0,74 (0,075)</b> [-0,89 ; -0,60]	<b>-0,08 (0,074)</b> [-0,23 ; 0,07]
Différence entre les traitements de la moyenne ajustée (ETM*) IC <sub>95</sub> % p	<b>- 0,66 (0,099)</b> [-0,86 ; -0,47] <0,0001	

\*Erreur Type de la Moyenne

**Figure 1 : Variation du taux moyen ajusté d'HbA1c (%) sur 24 semaines (LOCF ; population ITT)**



### Critères secondaires de jugement

#### ➤ Variation de la glycémie postprandiale mesurée 2h après le petit déjeuner

Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante de la glycémie postprandiale a été observée dans le groupe saxagliptine 5 mg/j que dans le groupe placebo : -11,66 mg/dl versus +5,08 mg/dl après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les groupes : -16,74 mg/dl, IC<sub>95</sub> % [-31,85 ; -1,62], p=0,0301).

➤ Variation de la glycémie à jeun

Après 24 semaines de traitement, il n'y a pas eu de différence sur la glycémie à jeun entre le groupe saxagliptine 5 mg/j et le groupe placebo : -5,28 mg/dl versus +2,62 mg/dl après ajustement sur les valeurs initiales (différence entre les traitements : -7,90 mg/dl, IC<sub>95</sub> % [-16,96 ; 1,15], NS).

➤ Proportion de patients atteignant le seuil glycémique (taux d'HbA1c <7 %)

Dans la mesure où il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le critère « variation de la glycémie à jeun », les résultats sur le taux de répondeurs ne peuvent pas être présentés.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes de traitement sur les critères biologiques (lipides sériques, insuline sérique à jeun, peptide C et glucagon) et la qualité de vie.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données de l'étude clinique versus placebo sur 24 semaines

Au cours des 24 semaines de l'étude, l'exposition moyenne au traitement a été comparable : 158,9 ± 31,41 jours dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et 160,1 ± 29,73 jours dans le groupe placebo.

Un taux de 62,8 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un événement indésirable (EI) versus 71,7 % dans le groupe placebo.

Un taux de 16,3 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un EI évalué relié au traitement par l'investigateur versus 10,2 % dans le groupe placebo.

Les taux d'EI ayant conduit à une sortie d'étude étaient de 0,8 % dans le groupe saxagliptine versus 2,3 % dans le groupe placebo. Une proportion plus importante de patients du groupe placebo a présenté un EI grave (EIG) avec 5,5 % versus 2,3 % dans le groupe saxagliptine.

La majorité des EI ont été d'intensité faible à modérée. Aucun décès n'a été rapporté.

**Tableau 4 : Tolérance générale - Nombre de patients (%)**

	<b>Saxagliptine 5 mg/j (N=129)</b>	<b>Placebo (N=128)</b>
Patients avec au moins un EI, n (%)		
Total	81 (62,8)	91 (71,7)
Relié au traitement	21 (16,3)	13 (10,2)
Sorties d'étude pour EI, n (%)	1 (0,8)	3 (2,3)
Patients avec au moins un EIG, n (%)		
Total	3 (2,3)	7 (5,5)
Relié au traitement	1 (0,8)	0
Sorties d'étude pour EIG, n (%)	0	1 (0,8)
Décès	0	0

Note : les hypoglycémies sont incluses dans ce tableau

### **Tolérance spécifique**

Les résultats relatifs à certains EI d'intérêt sont résumés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Tolérance spécifique - EI par système d'organe cible ; Nombre de patients (%)**

	Saxagliptine 5 mg/j (N=129)	Placebo (N=128)
Hypoglycémies, n (%)	13 (10,1)	8 (6,3)
<i>hypoglycémies confirmés*</i>	2 (1,6)	0
Infections**, n (%)	34 (26,4)	44 (34,4)
<i>rhinopharyngite</i>	8 (6,2)	12 (9,4)
<i>infection des voies urinaires</i>	4 (3,1)	8 (6,3)
<i>infection des voies respiratoires supérieures</i>	6 (4,7)	6 (4,7)
<i>pharyngite</i>	0	3 (2,3)
<i>candidose orale</i>	0	3 (2,3)
Troubles gastro-intestinaux, n (%)	24 (18,6)	23 (18,0)
<i>diarrhée</i>	7 (5,4)	5 (3,9)
<i>flatulence</i>	4 (3,1)	0
<i>gastrite</i>	3 (2,3)	3 (2,3)
<i>nausée</i>	2 (1,6)	4 (3,1)
<i>constipation</i>	1 (0,8)	3 (2,3)
Affections hépatiques, n (%)	1 (0,8)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané***, n (%)	0	1 (0,8)
Lymphopénie, n	0	0
Thrombocytopénie, n	0	0
Œdème localisé, n	0	0
Événement cardiovasculaire confirmé, n (%)	1 (0,8)	0
Réactions d'hypersensibilité, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)
Pancréatite, n (%)	1 (0,8)	0
Fracture, n (%)	0	1 (0,8)

\* Glycémie capillaire  $\leq$  50 mg/dL associée à des symptômes d'hypoglycémie.

\*\* Seules les infections observées chez plus de 5 % des patients d'un des groupes de traitement sont présentées dans le tableau.

\*\*\* Seules les affections de la peau et du tissu sous-cutané concernant au moins 2 patients sont présentées dans le tableau.

#### ➤ Hypoglycémie

Le pourcentage de patients présentant un EI de type « hypoglycémie » (reflétant un diagnostic d'hypoglycémie) ou une hypoglycémie confirmée (mesurée par une glycémie capillaire  $\leq$  50 mg/dl associée à des symptômes d'hypoglycémie) était légèrement supérieur dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au placebo :

- 10,1 % dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et 6,3 % dans le groupe placebo pour l'ensemble des EI de type « hypoglycémie »,
- 2 patients (1,6 %) dans le groupe saxagliptine 5 mg/j et aucun patient dans le groupe placebo pour l'ensemble des hypoglycémies confirmées.

Par ailleurs, aucune hypoglycémie majeure (i.e nécessitant une assistance médicale) n'a été observée. Pour 1 patient du groupe saxagliptine 5 mg/j et 2 patients du groupe placebo les hypoglycémies ont conduit à une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant.

#### ➤ Infection

Le pourcentage de patients présentant un EI de type infections et infection invasive a été inférieur dans le groupe saxagliptine 5 mg/j par rapport au groupe placebo (26,4 % versus 34,4 %). Les infections les plus fréquemment rapportées ( $\geq$ 2 % des patients) étaient des rhinopharyngites (respectivement 6,2 % versus 9,4 %), des infections des voies respiratoires supérieures (4,7 %



dans chaque groupe), des infections des voies urinaires (3,1 % versus 6,3 %), des pharyngites (0 versus 2,3 %) et des candidoses orales (0 versus 2,3 %).

➤ Affection gastro-intestinale

Le pourcentage de patients présentant une affection gastro-intestinale était comparable entre les 2 groupes de traitement (18,6 % versus 18,0 %). Les affections les plus fréquemment rapportées ( $\geq 2$  % des patients) étaient des diarrhées (5,4 % versus 3,9 %), des flatulences (3,1 % versus 0), des gastrites (2,3 % dans chaque groupe), des nausées (1,6 % versus 3,1 %) et des constipations (0,8 % versus 2,3 %). Aucune EIG gastro-intestinal n'a été observé et un cas de distension abdominale a conduit à la sortie d'étude chez un patient du groupe placebo.

➤ Affection hépatique

Seul un patient (0,8 %) du groupe saxagliptine 5 mg/j a présenté une hépatite asymptomatique. Celle-ci a été diagnostiquée à la dernière visite de l'étude et aucun traitement n'a été entrepris pour la prise en charge de cet EI.

➤ Tolérance cutanée

Un cas d'ulcère cutané a été rapporté chez un patient du groupe placebo.

➤ Événement indésirable cardiovasculaire

Un EI cardiovasculaire confirmé a été observé chez un patient (0,8 %) du groupe saxagliptine 5 mg/j : un cas d'occlusion d'une artère carotide, considéré comme non relié au traitement.

➤ Réaction d'hypersensibilité

Un patient (0,8 %) de chaque groupe a présenté une réaction d'hypersensibilité (urticair). Cet EI a été considéré comme non relié au traitement.

➤ Pancréatite

Un patient du groupe saxagliptine 5 mg/j (0,8 %) a présenté une pancréatite. Au cours de l'étude ce patient a d'abord présenté une hépatite non symptomatique. Après la fin du suivi (jour 170), une pancréatite asymptomatique d'intensité légère a été diagnostiquée sur une augmentation des concentrations en lipases sériques lors d'un examen biologique. Ces EI (hépatite et pancréatite) ont tous deux été considérés comme reliés au traitement par l'investigateur.

➤ Fracture

Un patient du groupe placebo (0,8 %) a présenté une fracture costale.

➤ Lymphopénie, thrombocytopénie et œdème localisé

Aucun cas n'a été identifié pour ces EI au cours des 24 semaines de suivi.

## 9.2.1 Données des PSUR

Le laboratoire a fourni les données des 6 PSUR disponibles de KOMBOGLYZE couvrant la période du 31 juillet 2009 au 30 juillet 2012, déjà évalués par la Commission dans le cadre de l'examen de l'extension d'indication en association avec l'insuline (cf Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2013).

## 9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP :

« 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 <sup>1</sup>
Effet indésirable	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Nausée	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Réactions d'hypersensibilité <sup>2</sup>	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique	Rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Angioedème	Rare
Dermatite	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Rash <sup>2</sup>	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

<sup>1</sup> Les fréquences estimées reposent sur les analyses poolées de saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones dans les essais cliniques.

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

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

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

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

#### *Hypoglycémie*

Tous les cas d'hypoglycémie rapportés ont été considérés comme des événements indésirables ; il n'a pas été nécessaire de réaliser un dosage de la glycémie. L'incidence des hypoglycémies rapportées avec la saxagliptine 5 mg *versus* placebo en ajout à la metformine a été de 5,8 % *versus* 5 %. L'incidence des hypoglycémies rapportées a été de 3,4 % chez les patients « naïfs de traitement » recevant la saxagliptine 5 mg plus metformine et de 4,0 % chez les patients recevant la metformine seule. Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

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. »

### 9.2.3 Plan de gestion des risques<sup>12</sup>

Les principaux risques identifiés sont : réactions d'hypersensibilité, pancréatites, infections, événements gastro-intestinaux.

Les principaux risques potentiels sont : lésions cutanées à type d'ulcérations, d'érosions et de nécroses cutanées, lymphopénie, thrombopénie, hypoglycémie, infections opportunistes, fracture osseuse, et réactions cutanées sévères dont syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson.

<sup>12</sup> Version 2 (28 juin 2012)

## 9.2.4 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incrétino-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance<sup>13</sup> a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*<sup>14</sup>, en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas de sujets diabétiques traités par incrétines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés ».

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS Printemps 2014 en cumul mobile annuel, KOMBOGLYZE a fait l'objet de 138 457 prescriptions.

## 09.4 Résumé & discussion

Le dossier du laboratoire repose sur les mêmes données que celles fournies pour l'extension d'indication thérapeutique de ONGLYZA (saxagliptine) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, à savoir une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.

Aucune étude n'a été réalisée avec l'association fixe saxagliptine/metformine.

Au total, 257 patients ont été randomisés : 129 dans le groupe saxagliptine et 128 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 57 ans (23,7% ≥65 ans). Le pourcentage de patients du groupe saxagliptine sortis d'étude a été de 12,4 % (n=16) et celui du groupe placebo de 11,7% (n=17). Le motif le plus fréquent a été l'aggravation du diabète de type 2 (6,2% des patients du groupe saxagliptine versus 5,5% des patients du groupe placebo). La dose moyenne de metformine à l'inclusion a été de 1 957 mg dans les 2 groupes. On ne connaît pas la proportion de patients relevant de l'association fixe, à savoir ceux traités par 2 g/jour de metformine.

Après 24 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur de la saxagliptine par rapport au placebo a été observée en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine ; la différence entre metformine/sulfamide/saxagliptine et metformine/sulfamide/placebo a été de **-0,66 % IC95 % = [-0,86 ; -0,47 %] p<0,0001**.

En trithérapie, la variation de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après le petit déjeuner a été plus importante dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo :

<sup>13</sup> ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

<sup>14</sup> Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

-11,66 mg/dl versus +5,08 mg/dl (Différence -16,74 mg/dl,  $p=0,0301$ ). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la variation de la glycémie à jeun entre les 2 groupes. On ne dispose pas de résultat exploitable sur le taux de répondeurs (taux HbA1c < 7 %).

Un taux de 62,8 % de patients du groupe saxagliptine a présenté un événement indésirable (EI) versus 71,7 % dans le groupe placebo. Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe saxagliptine ont été des infections (en majorité rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires), des troubles gastro-intestinaux et des hypoglycémies.

Il n'y a pas d'étude clinique comparative versus des trithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe.

Il n'est pas possible, sur la base des données disponibles d'évaluer l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

## 09.5 Programme d'études

Les résultats de l'étude clinique de phase IV (SAVOR), randomisée, en double aveugle, versus placebo, de l'effet de la saxagliptine sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez 16 500 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans, sont en cours d'évaluation à l'EMA.

Les résultats de l'étude clinique de phase IIIb/IV (GENERATION), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus glimépiride, de l'effet de la saxagliptine chez les patients âgés, diabétiques de type 2, non contrôlés sous metformine en monothérapie, sont en cours d'évaluation à l'EMA.

Les résultats finaux de l'étude DIAPAZON ayant pour objectif de décrire l'utilisation de la saxagliptine en vie réelle et d'évaluer son impact sur l'état de santé des patients diabétiques de type 2 en France sont prévus pour juillet 2015.

Un programme de 5 études pharmaco-épidémiologiques destinées respectivement à évaluer les événements cardiovasculaires majeurs, le risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance hépatique aiguë, le risque infectieux, l'impact sur les lymphocytes et le risque d'hypersensibilité sévère, d'angioœdème et d'autres réactions cutanées sévères va être mené sur 4 bases de données différentes, dont 2 aux Etats-Unis (HIRD et Medicare Part D) et 2 au Royaume-Uni (GPRD et THIN).

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, aucune d'entre-elles ne peut être recommandée préférentiellement.

KOMBOGLYZE, association fixe saxagliptine/metformine, doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour.

# 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.
- ▶ KOMBOGLYZE entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ En l'absence d'étude réalisée avec l'association fixe saxagliptine/metformine, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être qualifié.
- ▶ KOMBOGLYZE est un traitement à utiliser en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie orale). Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

### ▶ Intérêt de santé publique :

Le poids de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de KOMBOGLYZE (trithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

La spécialité KOMBOGLYZE n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en trithérapie orale, compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (données de morbi-mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KOMBOGLYZE est important dans l'extension d'indication de l'AMM « 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. ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que KOMBOGLYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.**

## 011.3 Population cible

La population cible de KOMBOGLYZE dans cette nouvelle indication correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par une trithérapie orale avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant + une gliptine, lorsqu'une bithérapie par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant avec régime alimentaire et exercice physique n'ont pas permis d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le nombre de patients traités en bithérapie par metformine et sulfamide est estimé à 24,6% des patients traités par antidiabétiques oraux seuls, soit 571 000 patients. Le nombre de patients ayant une HbA1c >7% est estimé à 50% selon des données d'ENTRED.

La population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait à **285 000 personnes**.

**La population cible de KOMBOGLYZE, en trithérapie, en association à un sulfamide se situe au sein de cette population.**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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