

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LYXUMIA (lixisénatide), antidiabétique

Intérêt clinique insuffisant dans le diabète de type 2.

L'essentiel

- ▶ LYXUMIA est un analogue du GLP-1 qui a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.
- ▶ La quantité d'effet de LYXUMIA en termes de contrôle glycémique est modeste. D'autres analogues du GLP-1 ont une efficacité établie en termes de contrôle glycémique.
- ▶ LYXUMIA n'a pas été supérieur au placebo en termes de réduction des événements cardio-vasculaires.

Stratégie thérapeutique

- Selon les recommandations de la HAS de prise en charge du diabète de type 2, la stratégie généralement recommandée est la suivante :
 - monothérapie par metformine,
 - puis, 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En l'absence de donnée clinique pertinente en trithérapie en association à une insuline basale et à la metformine alors qu'il s'agit de situations thérapeutiques où les analogues du GLP-1 ont une place dans la stratégie thérapeutique, LYXUMIA ne peut être recommandé dans la prise en charge des patients adultes atteints de diabète de type 2.

Données cliniques

- L'étude GetGoal Duo-2, randomisée, ouverte sur 3 groupes parallèles a comparé le lixisénatide à l'insuline glulisine sur une durée de 26 semaines, chez 894 patients diabétiques de type 2 qui avaient initialement une valeur médiane de l'HbA1c de 7,70%. Les patients traités par metformine représentaient 86,4% de l'effectif total, et 93,8% recevaient au moins un antidiabétique oral. La non infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine administrée 1 fois/jour (différence de variation d'HbA1c de $-0,05 \pm 0,059$ IC95% [-0,170 ; 0,064]), ainsi que la non infériorité du lixisénatide versus l'insuline glulisine 3 fois/jour (différence de variation d'HbA1c de $0,21 \pm 0,059$ IC95% [0,095 ; 0,328]) ont été démontrées, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la marge de non-infériorité fixée à 0,4%.
L'insuline glulisine administrée 3 fois par jour a permis une baisse moyenne d'HbA1c de - 0,84% par rapport à la valeur basale, alors que le lixisénatide a permis une baisse moyenne modeste d'HbA1c de - 0,63% par rapport à la valeur basale.
La supériorité en termes de perte de poids a été démontrée entre les patients traités par insuline basale + lixisénatide ± metformine comparativement aux patients traités par insuline basale + insuline glulisine 3 fois/jour ± metformine (différence de variation du poids de $-1,99 \pm 0,305$ IC95% [-2,593 ; -1,396], $p < 0,0001$). L'association lixisénatide + insuline basale ± metformine a permis d'atteindre l'objectif d'HbA1c < 7% pour 42,1% des patients, mais seulement 20,5% des patients ont atteint l'objectif d'HbA1c ≤ 6,5%.

- L'étude ELIXA, randomisée, en double aveugle, a évalué la sécurité cardiovasculaire du lixisénatide versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Le critère principal d'évaluation a été le délai de 1^{ère} survenue de l'un des événements cliniques : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable. Un total de 6 068 patients a été inclus avec un âge médian de 60 ans, une ancienneté moyenne du diabète de 9,29 ans (40,4% des patients avec une ancienneté \geq 10 ans), une valeur moyenne d'HbA1c à l'inclusion de 7,68% (\pm 1,30). Une majorité des patients (72,1%) avait eu un syndrome coronaire aigu survenu dans un délai inférieur à 90 jours lors de la randomisation, le plus souvent un IDM ST+ (44,0%) ou un IDM ST- (38,7%).
Le taux d'événement (critère de jugement principal composite, MACE+) a été comparable entre les 2 groupes (13,4% versus 13,2% soit HR=1,017 IC95% [0,886 ; 1,168], plog-rank=0,8542) (). L'étude a mis en évidence la non infériorité du lixisénatide par rapport au placebo mais pas sa supériorité en termes de réduction des événements MACE+. Les événements survenus ont été principalement des IDM non fatals (8,4% versus 8,1%). Il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour chacun des composites du critère de jugement principal ainsi que sur les critères de jugement secondaires. La durée médiane de suivi était de 25,8 mois. Dans les 2 groupes, l'administration d'antidiabétiques a été permise en fonction du taux d'HbA1c.
- Les principaux événements indésirables observés avec le lixisénatide ont été des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausée, vomissement, hypoglycémies et, infections des voies respiratoires supérieures (principalement rhinopharyngite).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LYXUMIA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable 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 08 juin 2016 (CT-14931)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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.