



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 février 2007

BYETTA 5 µg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 1 stylo – (Code CIP : 378 092-6)

Boîte de 3 stylos – (Code CIP : 378 093-2)

BYETTA 10 µg, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 1 stylo – Code CIP : 378 094-9)

Boîte de 3 stylos – (Code CIP : 378 095-5)

Laboratoires LILLY

exénatide

A10BX04

liste 1

Date de l'AMM initiale : 20 novembre 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

exénatide

1.2. Originalité

L'exénatide est la première molécule commercialisée de la nouvelle classe thérapeutique des incrétino-mimétiques.

1.3. Indication

BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

1.4. Posologie

Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par BYETTA doit être commencé pendant au moins un mois à la posologie de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour.

La posologie d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des posologies supérieures à 10 µg deux fois par jour, ne sont pas recommandées.

BYETTA peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit déjeuner et le dîner (ou précédant les 2 principaux repas de la journée ; les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus).

BYETTA **ne doit pas** être administré après un repas. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

L'injection d'une dose se fera par voie sous-cutanée à la cuisse, à l'abdomen, ou au bras.

L'utilisation de BYETTA est recommandée chez les patients présentant un diabète de type 2 et déjà traités par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant.

Quand BYETTA est associé à la metformine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue par rapport à la metformine seule. Ainsi, en association avec BYETTA, le traitement par metformine peut être poursuivi à la même posologie.

Quand BYETTA est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

La dose quotidienne de BYETTA n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. L'autosurveillance glycémique peut cependant s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémians.

L'expérience de l'association de BYETTA à une thiazolidinedione est limitée.

Patients âgés :

Chez les patients de plus de 70 ans, BYETTA doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de posologie de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisants rénaux :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min) aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min), l'augmentation de la posologie de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence.

BYETTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

A	Voies digestives et métabolisme
A10	Médicaments du diabète
A10B	Antidiabétiques, hors insuline
A10BX	Autres antidiabétiques, hors insuline
A10BX04	Incrétino-mimétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Spécialités indiquées chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'une monothérapie orale à base de metformine ou de sulfamide :

- Sulfamides hypoglycémiants
- Biguanides
- Glitazones
- Inhibiteurs des alphasglucosidases intestinales
- Le répaglinide (NOVONORM) : indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Spécialités indiquées chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'une bithérapie orale à base de metformine et de sulfamide :

- Glitazones :
La rosiglitazone (AVANDIA) peut être prescrite en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.
La rosiglitazone existe sous forme d'association fixe avec la metformine (AVANDAMET).
La pioglitazone (ACTOS) a obtenu l'AMM en trithérapie mais n'est pas inscrite sur la liste des médicaments remboursables dans cette indication.
- Les insulines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 6 études cliniques :

- trois études versus placebo, après échec des antidiabétiques oraux :
 - **étude 112** réalisée en association à la **metformine**, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ;
 - **étude 113** réalisée en association à un **sulfamide**, chez des patients insuffisamment contrôlés par sulfamides ;
 - **étude 115** réalisée en association à la **metformine et à un sulfamide**, chez des patients insuffisamment contrôlés par l'association de la metformine à un sulfamide ;
- trois études de comparaison versus insuline :
 - **étude GWAA** réalisée versus insuline glargine (**Lantus**) en association à une bithérapie orale metformine + sulfamide,
 - **étude GWAD** réalisée versus insuline aspart biphasique (**Novomix 30**) en association à une bithérapie orale metformine + sulfamide,
 - **étude GWAO** réalisée versus insuline glargine (**Lantus**) en association à une monothérapie orale par la metformine ou un sulfamide.

3.1. Efficacité versus placebo

L'objectif des 3 études était de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 doses d'exénatide (5 et 10 µg) en association à un traitement hypoglycémiant oral à celles d'un placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 non contrôlé. Il s'agissait d'études randomisées en double aveugle avec, pour critère principal, l'évolution du taux d'HbA1c après 30 semaines de traitement. Les patients étaient inclus après une période de 4 semaines sous placebo. L'efficacité et la tolérance de l'exénatide ont été évaluées à la posologie de 5 et 10 µg 2 fois par jour en injection sous cutanée.

Dans les 3 études, les patients diabétiques de type 2 étaient mal équilibrés par un anti-diabétique oral en monothérapie (metformine ou sulfamide, études 112 et 113) ou en bithérapie (metformine+sulfamide, étude 115).

Dans les groupes exénatide, les posologies initiales d'exénatide ont été de 5 µg, 2 fois par jour pendant 4 semaines. Pour les patients traités par exénatide 10 µg, cette posologie a ensuite été augmentée à 10 µg, 2 fois par jour.

Critères d'inclusion :

- $7,1 \% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0 \%$ dans les études 112 et 113 ;
- $7,5 \% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0 \%$ dans l'étude 115 ;
- $27 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 45 \text{ kg/m}^2$;

Critère principal d'efficacité commun aux 3 études : évolution du taux d'HbA1c après 30 semaines de traitement.

Critères secondaires d'efficacité pris en compte dans le présent avis :

- pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 % après 30 semaines de traitement,
- évolution du poids des patients,
- glycémie à jeun.

Par ailleurs, d'autres critères secondaires ont été évalués : évolution intermédiaire du taux d'HbA1c, glycémie postprandiale, évolution des marqueurs de la fonction bêta-insulaire. Ces critères ne sont pas détaillés dans le présent avis.

Ces 3 études versus placebo ont fait l'objet d'une extension en ouvert qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'exénatide à la posologie de 10 µg, 2 fois par jour après 52 semaines supplémentaires de traitement. Les résultats de ces phases d'extension ne sont pas détaillés dans cet avis.

Les résultats de ces études versus placebo figurent dans les tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous. Il s'agit des résultats de l'analyse en ITT.

Résultats d'efficacité des études versus placebo

Tableau 1 : étude 112

	Etude 112 (association metformine)		
	placebo	exénatide	
		5 µg	10 µg
N (ITT)	113	110	113
Age moyen (ans)	53,8 ± 9	52,6 ± 11	52,4 ± 11
IMC moyenne initiale (kg/m²)	34,2 ± 5,92 kg/m ²		
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,2 ± 0,097 %	8,26 ± 0,107 %	8,18 ± 0,094 %
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	0,00 ± 0,106 %	- 0,46 ± 0,112 % p < 0,01	- 0,86 ± 0,110 % p < 0,01
IMC < 30 kg/m²	- 0,45 ± 0,177 % (n = 26)	- 1,15 ± 0,171 % (n = 33) p < 0,01	- 1,30 ± 0,170 % (n = 30) p < 0,01
IMC > 30 kg/m²	+ 0,10 ± 0,126 % (n = 87)	- 0,24 ± 0,139 % (n = 77) NS	- 0,73 ± 0,137 % (n = 83) p < 0,01
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 30 semaines	13 % (n = 87)	31,6 % (n = 89) p < 0,01	46,4 % (n = 91) p < 0,01
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	- 0,2 ± 0,42	- 1,3 ± 0,45 p < 0,05	- 2,6 ± 0,44 p < 0,05
Variation moyenne de la glycémie à jeûn (en mmol/L)	+ 0,79 ± 0,26	- 0,29 ± 0,28 p < 0,05	- 0,56 ± 0,27 p < 0,05

Tableau 2 : étude 113

	Etude 113 (association sulfamide)		
	placebo	exénatide	
		5 µg	10 µg
N (ITT)	123	125	129
Age moyen (ans)	54,8 ± 11	55,0 ± 10	55,9 ± 11
IMC moyenne initiale (kg/m²)	33,4 ± 5,60 kg/m ²		
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,69 ± 0,110 %	8,49 ± 0,101 %	8,61 ± 0,106 %
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	+ 0,06 ± 0,115 %	- 0,51 ± 0,111 % p < 0,01	- 0,91 ± 0,110 % p < 0,01
IMC < 30 kg/m²	+ 0,49 ± 0,286 % (n = 25)	- 0,62 ± 0,221 % (n = 47) p < 0,01	- 0,87 ± 0,213 % (n = 45) p < 0,01
IMC > 30 kg/m²	- 0,04 ± 0,124 % (n = 98)	- 0,41 ± 0,132 % (n = 78) p < 0,05	- 0,90 ± 0,130 % (n = 84) p < 0,01
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 30 semaines	8,8 % (N = 68)	32,6 % (N = 86) p < 0,01	41,3 % (N = 80) p < 0,01
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	- 0,8 ± 0,32	- 1,1 ± 0,30 NS	- 1,6 ± 0,30 p < 0,05
Variation moyenne de la glycémie à jeûn (en mmol/L)	+ 0,32 ± 0,29	- 0,29 ± 0,28 NS	- 0,60 ± 0,28 p < 0,05

Tableau 3 : étude 115

	Etude 115 (association metformine + sulfamide)		
	placebo	exénatide	
		5 µg	10 µg
N (ITT)	247	245	241
Age moyen (ans)	55,7 ± 10	55,3 ± 9,4	54,8 ± 10
IMC moyenne initiale (kg/m ²)	33,6 ± 5,66 kg/m ²		
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,49 ± 0,065 %	8,46 ± 0,065 %	8,50 ± 0,068%
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	+ 0,12 ± 0,079 %	- 0,66 ± 0,079 % p < 0,01	- 0,88 ± 0,080 % p < 0,01
IMC < 30 kg/m ²	+0,02 ± 0,135 % (n = 71)	- 0,71 ± 0,140 % (n= 75) p < 0,01	- 1,33 ± 0,139 % (n = 72) p < 0,01
IMC > 30 kg/m ²	+0,17 ± 0,095 % (n=176)	-0,66 ± 0,95 % (n=170) p < 0,01	- 0,71 ± 0,097 % (n = 169) p < 0,01
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 30 semaines	9,2 % (N = 183)	27,4 % (N = 204) p < 0,0001	33,5 % (N = 186) p < 0,0001
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	- 0,9 ± 0,21	-1,6 ± 0,21 p < 0,05	-1,6 ± 0,21 p < 0,05
Variation moyenne de la glycémie à jeun (en mmol/L)	+ 0,72 ± 0,20	- 0,60 ± 0,20 p < 0,05	- 0,68 ± 0,20 p < 0,05

Critère principal d'efficacité : une diminution significative du taux d'HbA1c par rapport au placebo a été observée sous exénatide 5 et 10 µg après 30 semaines de traitement. Une relation dose-efficacité a été observée : la réduction du taux d'HbA1c a été significativement plus importante chez les patients traités par exénatide 10 µg que chez les patients traités par exénatide 5 µg.

Critères secondaires d'efficacité :

- L'évaluation de l'évolution du taux d'HbA1c à chaque visite a montré une légère augmentation de ce taux à la fin des 3 études contrôlées versus placebo dans les bras exénatide et dans les bras placebo ; cette augmentation n'a pas été observée au cours des phases d'extension des 3 études.
- Une diminution significative de la glycémie à jeun a été observée après 30 semaines de traitement sous exénatide 5 et 10 µg versus placebo.
- Le poids des patients a diminué significativement après 30 semaines de traitement sous exénatide 5 et 10 µg versus placebo. Les patients ont également continué à perdre du poids au cours des phases d'extension en ouvert.

3.2. Efficacité versus insuline

3 études ont été versées au dossier : les études GWAA, GWAD (études pivots de l'AMM) et l'étude GWAO.

Objectifs :

L'objectif des études GWAA et GWAD a été d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide versus un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés malgré une bithérapie orale (metformine + sulfamide).

L'étude GWAO avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide versus un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés malgré une monothérapie orale (metformine ou sulfamide).

La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence d'évolution du taux d'HbA1c entre les groupes insuline et exénatide (exénatide moins

insuline) était inférieure à 0,4 %.

Méthodologie :

Les études étaient randomisées ouvertes, en groupes parallèles (GWAA et GWAD) ou en cross over (étude GWAO).

Aucune période de « wash out » entre les séquences de traitement par exénatide et la séquence de traitement par insuline n'a été réalisée dans l'étude GWAO.

L'efficacité et la tolérance de l'exénatide administré 2 fois par jour en SC ont été comparées à celles de l'insuline glargine (Lantus, études GWAA et GWAO) et de l'insuline aspart biphasique (Novomix 30, étude GWAD).

Dans les groupes exénatide, les posologies initiales d'exénatide ont été de 5 µg, 2 fois par jour pendant 4 semaines puis elles ont été augmentées à 10 µg, 2 fois par jour.

Dans l'étude GWAA : l'insuline glargine a été débutée à la posologie de 10 UI/jour, en une injection quotidienne, avec une titration forcée de 2 UI pour atteindre une glycémie à jeun inférieure à 5,6 mmol/l trois jours consécutifs sans épisode d'hypoglycémie.

Dans l'étude GWAD : l'insuline aspart biphasique a été administrée en 2 injections quotidiennes avec titration, afin d'atteindre comme objectif une glycémie à jeun inférieure à 7 mmol/l et une glycémie post-prandiale inférieure à 10 mmol/l (2 heures après un repas) sans épisode d'hypoglycémie.

Dans l'étude GWAO : l'insuline glargine a été débutée à la posologie de 10 UI/jour en une injection quotidienne, avec une titration forcée par palier de 2 à 8 UI/semaine pour atteindre une glycémie à jeun inférieure à 5,6 mmol/l sans épisode d'hypoglycémie.

Dans les 3 études, il s'agissait de patients diabétiques de type 2 mal équilibrés par une bithérapie ou une monothérapie orale (metformine et/ou sulfamide) à dose maximale tolérée.

Critères d'inclusion :

- $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%$ et $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 45 \text{ kg/m}^2$ dans l'étude GWAA ;
- $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0\%$ et $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ dans l'étude GWAD ;
- $7,1\% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0\%$ et $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ dans l'étude GWAO.

Les patients ayant eu un antécédent de plus de 3 épisodes d'hypoglycémie sévère¹ dans les 6 mois précédant le début des études n'ont pas été inclus.

Critère principal d'efficacité commun aux 3 études : évolution du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement (étude GWAA), 52 semaines de traitement (étude GWAD) ou 16 semaines de traitement (étude GWAO).

Critères secondaires d'efficacité pris en compte dans le présent avis :

- pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 %,
- évolution du poids,
- glycémie à jeun.

Par ailleurs, d'autres critères secondaires ont été évalués : évolution intermédiaire du taux d'HbA1c, évolution des marqueurs de la fonction bêta-insulaire, mesures d'autocontrôle glycémique, évolution du bilan lipidique, qualité de vie. Ces critères ne sont pas détaillés dans le présent avis.

Les résultats de ces études de non-infériorité sont présentés dans les tableaux 4, 5 et 6 ci-

¹ Un épisode d'hypoglycémie a été défini par une glycémie < 3,4 mmol/L ou 3,3 mmol/L en fonction des études.

Un épisode d'hypoglycémie sévère a été défini comme :

- un épisode symptomatique d'hypoglycémie nécessitant l'intervention d'une tierce personne et
- une glycémie < 2,8 mmol/L ou un traitement efficace par soit un carbohydrate oral, soit du glucagon, soit du glucose administré en IV.

dessous. Les résultats présentés sont issus de l'analyse en per protocole.

Résultats d'efficacité des études versus insuline

Tableau 4 : étude GWAA

	Etude GWAA (metformine + sulfamide)	
	Insuline glargine	Exénatide
Dose moyenne en fin d'étude	24,9 UI/jour	10 µg x 2/jour
N (Per Protocole)	227	228
Age moyen (ans)	58,0 ± 9,5	59,8 ± 8,8
IMC moyenne initiale (kg/m ²)	31 kg/m ²	
Poids moyen initial (en kg)	89,45 ± 1,34	88,7 ± 1,35
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,24 ± 0,08%	8,21 ± 0,08%
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	-1,10 % ± 0,07 %	- 1,13 % ± 0,07 %
IC 95 % de la différence à 26 semaines	[- 0,18 ; 0,13] p = 0,7398	
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 26 semaines	49,3 %	48,8 %
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	+ 1,85 ± 0,23	- 1,92 ± 0,22
IC 95 % de la différence de poids à 26 semaines	- 4,04 [- 4,61 ; - 3,46]	
Variation moyenne de la glycémie à jeûn (en mmol/L)	- 2,86 ± 0,21	- 1,34 ± 0,19
IC 95 % de la différence de glycémie à jeûn à 26 semaines	1,52 [1,05 ; 1,99]	
Evolution des excursions glycémiques post-prandiales, mmol/l		
- du matin	-0,22 ± 0,170	-2,58 ± 0,172
- du midi	+0,28 ± 0,166	-0,08 ± 0,168
- du soir	+0,11 ± 0,190	-1,91 ± 0,192

Tableau 5 : étude GWAD

	Etude GWAD (metformine + sulfamide)	
	Insuline aspart biphasique	Exénatide
Dose moyenne en fin d'étude	24,4 UI/jour	10 µg x 2/jour
N (Per Protocole)	224	222
Age moyen (ans)	58,5 ± 9,2	58,8 ± 8,7
IMC moyenne initiale (kg/m ²)	30,5 kg/m ²	
Poids moyen initial (en kg)	84,1 ± 1,01	85,9 ± 1,02
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,67 ± 1,05 %	8,60 ± 1,04 %
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	- 0,86 % ± 0,08 %	- 1,01 % ± 0,08%
IC 95 % de la différence à 52 semaines	[- 0,33 ; 0,04] p = 0,1273	
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 52 semaines	24,1 %	33,2 %
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	+ 2,89 ± 0,18	- 2,51 ± 0,18
IC 95 % de la différence de poids à 52 semaines	- 5,20 [- 5,81 ; - 4,59]	
Variation moyenne de la glycémie à jeûn (en mmol/L)	- 1,57 ± 0,20	- 1,68 ± 0,20
IC 95 % de la différence de glycémie à jeûn à 52 semaines	- 0,11 [-0,61 ; 0,38]	
Evolution des excursions glycémiques post-prandiales, mmol/l		
- du matin	-1,30 ± 0,16	-2,74 ± 0,16
- du midi	+0,46 ± 0,17	-0,20 ± 0,17
- du soir	-0,66 ± 0,19	-1,97 ± 0,18

Tableau 6 : étude GWAO

	Etude GWAO (metformine ou sulfamide)	
	Insuline glargine	Exénatide
Dose moyenne en fin d'étude	27,3 UI/jour	10 µg x 2/jour
N (Per Protocole)	59	55
Age moyen (ans)	54,5 ± 9,4	54,1 ± 8,5
Poids moyen initial (en kg)	84,13 ±	88,07 ±
IMC moyenne initiale (kg/m ²)	31,27 kg/m ²	
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,91 ± 1,12 %	8,95 ± 1,05 %
Variation moyenne de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial (DS)	- 1,41 % ± 0,09 %	- 1,43 % ± 0,09 %
IC 95 % de la différence à 26 semaines	[- 0,20 ; 0,15] p = 0,7728	
% de patients HbA1c ≤ 7 % à 16 semaines	41,1 %	40,2 %
Variation moyenne du poids (en kg) par rapport à l'état initial (DS)	+ 0,35 ± 0,36	- 1,95 ± 0,36
IC 95 % de la différence de poids à 16 semaines	- 2,30 [- 2,91 ; -1,70]	
Variation moyenne de la glycémie à jeûn (en mmol/L)	- 4,17 ± 0,23	- 3,04 ± 0,23
IC 95 % de la différence de glycémie à jeûn à 16 semaines	1,13 [0,61 ; 1,65]	

Critère principal d'efficacité : dans l'ensemble de ces études, l'efficacité de l'exénatide a été significativement non-inférieure à celle de l'insuline pour la baisse de l'HbA1c.

Critères secondaires d'efficacité :

- L'évaluation à chaque visite du taux d'HbA1c a montré une diminution de l'efficacité de l'exénatide au cours du temps : une petite augmentation du taux d'HbA1c est apparue à la fin des 3 études dans les 2 bras de traitement.
- Dans les études GWAA et GWAO, le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ a été comparable entre les groupes insuline glargine et exénatide.
- Les patients traités par exénatide ont perdu du poids au cours des études tandis que les patients traités par insuline ont pris du poids. La différence d'évolution du poids entre les deux groupes de traitement est significative.
- Une corrélation négative a été mise en évidence entre l'évolution du taux d'HbA1c et l'évolution du poids chez les patients traités par insuline :
 $r = -0,10$ (étude GWAA), $r = -0,2$ (étude GWAD).
- Une corrélation positive a été mise en évidence entre l'évolution du taux d'HbA1c et l'évolution du poids chez les patients traités par exénatide :
 $r = 0,24$ (étude GWAA) et $r = 0,36$ (étude GWAD).

Les résultats de l'analyse en ITT ont confirmé les résultats per protocole.

3.3. Tolérance

3.3.1. Tolérance générale

Au cours des 5 essais cliniques évalués par les autorités d'enregistrement, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été l'hypoglycémie et les nausées/vomissements :

- Hypoglycémies :
 - Les études réalisées chez des patients traités par exénatide et un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo (23,5 % et 25,2 % versus 12,6 % et 3,3 %).
 - 4,9 % des patients traités par exénatide en association avec la metformine ont eu des hypoglycémies versus 5,3 % sous placebo.
 - La fréquence des hypoglycémies a été identique dans les groupes des patients traités par insuline et les groupes des patients traités par exénatide (56 % versus 54 %). Dans l'étude GWAA, 8 épisodes d'hypoglycémies sévères ont été observés : 4 dans le groupe insuline (1,8%), 4 dans le groupe exénatide (1,8%), aucun dans l'étude GWAD. Les hypoglycémies nocturnes ont été moins fréquentes dans les groupes exénatide que dans les groupes insuline.

	GWAA		GWAD	
	Insuline glargine N=267	exénatide N=282	Insuline aspart biphasique N=248	exénatide N=253
Hypoglycémies totales	59,9%	55,6%	53,0%	51,6%
Hypoglycémies sévères*	1,8%	1,8%	0%	0%
Hypoglycémies nocturnes	35,2%	16,7%	25,0%	17,4%

*- Un épisode d'hypoglycémie sévère a été défini comme :

un épisode symptomatique d'hypoglycémie nécessitant l'intervention d'une tierce personne et une glycémie $< 2,8$ mmol/L ou un traitement efficace par soit un carbohydrate oral, soit du glucagon, soit du glucose administré en IV.

- Nausées :

Dans les groupes de patients traités par exénatide, 50 % d'entre eux ont eu des nausées. La fréquence et l'intensité des nausées ont diminué au cours du traitement chez ces patients.

- Réactions au site d'injection :

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5,1 % des patients traités par exénatide. Ces réactions ont été généralement d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

- Arrêts prématurés de traitement :

Dans les études GWAA et GWAD, 19,4 % et 22 % des patients traités par exénatide ont arrêté leur traitement en cours d'étude, versus 9,7 % et 10,8 % des patients traités par insuline. La principale cause d'arrêt de traitement sous exénatide a été la survenue d'événements indésirables.

Les arrêts de traitement suite à des événements indésirables ont été les suivants :

- 9 % des patients traités par exénatide, dont 168 patients sur 2 997 ont arrêté leur traitement suite à des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, et plus particulièrement des nausées, et 5/2 997 (< 1 %) ont arrêté leur traitement suite à une hypoglycémie.
- 1 % des patients traités par insuline ;
- 3 % des patients traités par placebo ;

Etude GWAO :

Environ 53 % des patients ont eu des événements indésirables imputés à l'insuline versus 66 % dans le groupe exénatide.

Les nausées ont été les événements indésirables observés les plus fréquents chez les patients traités par exénatide (33,3 % dans le groupe exénatide versus 3,9 % dans le groupe insuline).

La fréquence des hypoglycémies a été identique chez les patients traités par insuline et chez les patients traités par exénatide.

Dans le groupe insuline, 8 hypoglycémies nocturnes sévères ont été observées chez 3 patients.

Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé dans le groupe exénatide.

	GWAO			
	En association à la metformine		En association à un sulfamide	
	Insuline glargine N = 69	Exénatide N = 76	Insuline glargine N = 58	Exénatide N = 60
Hypoglycémies totales	17,4 %	2,6 %	34,5 %	30,0 %
Hypoglycémies nocturnes	13,0 %	1,3 %	15,5 %	6,7 %

3.3.2. Immunogénicité

Dans les 3 études versus placebo :

- 38 % des patients ont eu un faible taux d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Le contrôle glycémique (HbA1c) a été généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps.
- 6 % des patients ont eu un taux plus élevé d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. La moitié de ces patients n'ont pas eu de diminution de leur taux d'HbA1c.

Dans les études versus insuline, 40 % des patients sous exénatide ont des Ac anti-exénatide. L'efficacité et les événements indésirables ont été comparables entre les patients traités par exénatide, quel que soit le taux d'anticorps anti-exénatide observé.

Dans l'étude GWAO, 39 % des patients ont eu des anticorps anti-exénatide. Ce pourcentage est comparable à celui observé dans les études GWAA et GWAD.

3.4. Conclusions

Les études versus placebo ont montré l'efficacité de l'exénatide sur la diminution du taux d'HbA1c. Cette diminution a été de l'ordre de 1 %.

L'analyse per protocole des études versus insuline a montré une non-infériorité du contrôle glycémique sous exénatide chez des patients diabétiques de type 2 par rapport à l'insuline. Cette analyse a été confirmée par l'analyse en ITT.

Les insulines ont été prescrites par les investigateurs à des posologies faibles. Ce biais semble lié au caractère ouvert des études.

Toutes les études ont montré une diminution du poids chez les patients traités par exénatide, cette diminution a été observée indépendamment de la présence de nausées.

La diminution du taux d'HbA1c a été identique, quelle que soit la valeur de l'IMC des patients.

Les patients qui n'ont pas perdu de poids ont eu une diminution du taux d'HbA1c plus faible que celle des patients qui ont perdu du poids.

Les pourcentages d'hypoglycémies ont été comparables entre les deux groupes de patients (exénatide : 54 % ; insuline : 56 %) mais la répartition des types d'hypoglycémies n'a pas été la même : les hypoglycémies nocturnes ont été moins fréquentes sous exénatide que sous insuline, par contre on a observé davantage d'hypoglycémies diurnes sous exénatide que sous insuline. Par ailleurs, les hyperglycémies post-prandiales ont été moins fréquentes chez les patients traités par exénatide que chez les patients traités par insuline.

Néanmoins, il est à noter que les patients ayant eu des antécédents de plus de trois épisodes d'hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédant le début des études ne pouvaient être inclus dans les études.

La Commission regrette qu'aucun patient français n'ait été inclus dans ces études.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. BYETTA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de BYETTA est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

BYETTA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients susceptibles de bénéficier de BYETTA est modéré.

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

Chez les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie, en l'absence de comparaison à une bithérapie orale (laquelle permet d'éviter les injections), l'impact attendu de la part de BYETTA sur le contrôle glycémique et sur la morbi-mortalité liée au diabète ne peut être évalué.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale, l'impact attendu n'est pas directement quantifiable en l'absence de démonstration sur la morbi-mortalité et de données à long terme sur l'équilibre de l'HbA_{1c} des patients traités par BYETTA en association à deux anti-diabétiques oraux (ADO), par rapport à l'association de deux ADO et de l'insuline ou d'une glitazone. Toutefois, au vu des résultats des essais sur la réduction de l'HbA_{1c} associée à la perte de poids, un impact théorique faible peut être attendu à court terme chez les patients diabétiques de type 2 obèses (IMC \geq 30). L'absence de titration avec BYETTA et l'utilisation d'une dose fixe permettent également d'envisager un impact positif chez les patients dont l'HbA_{1c} est insuffisamment contrôlée par l'insuline dont la titration n'est pas optimale par crainte des hypoglycémies.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, notamment car :

- l'observance de BYETTA, traitement nécessitant deux injections quotidiennes et entraînant fréquemment des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, n'est pas garantie ;

- aucun patient français n'a été inclus dans les essais multicentriques. Or les caractéristiques de la population étudiée sont sensiblement différentes de la population diabétique française (population des essais plus jeune, IMC plus élevé, modes alimentaires différents).

En conséquence, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour BYETTA en cas d'échec d'une monothérapie orale. Il est attendu un intérêt de santé publique faible pour ce médicament en cas d'échec d'une bithérapie orale.

Le service médical rendu par BYETTA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BYETTA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie.

Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %. Il existe 4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)²

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

Au sein de son indication thérapeutique, la Commission considère que l'utilisation de BYETTA doit concerner les patients diabétiques de type 2, traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

BYETTA pourrait ainsi représenter une alternative à l'adjonction d'une glitazone en trithérapie ou retarder la mise sous insuline.

² Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

L'acceptabilité de ce traitement par injections, la durée optimale de traitement avec la survenue potentielle d'un échappement thérapeutique restent à déterminer.

4.4. Population cible

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de BYETTA représente les patients diabétiques de type 2 traités par metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ce(s) traitement(s). Cela représente 2 sous populations :

- soit les patients en échec d'une bithérapie orale correctement menée par metformine et sulfamide à dose maximale tolérée (HbA1C >7 %),
- soit les patients en échec d'une monothérapie orale correctement menée par metformine ou sulfamide et à dose maximale tolérée (HbA1c > 6,5%).

D'après le BEH (INVS – mars 2006), le nombre de patients diabétiques traités en 2006, serait compris entre 2 037 000 et 2 166 000.

Parmi ceux-ci, 91 % seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007), 83,2 % des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24,6% sont traités en bithérapie par metformine + sulfamides, 24 % en monothérapie par biguanide et 21,6 % par sulfamide.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68 % des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 % et 51,5 % ont une HbA1C supérieure à 7 %.

Sur ces bases, les patients en échec d'une bithérapie orale correctement menée par metformine et sulfamide à dose maximale tolérée représentent 195 à 208 000 personnes et les patients en échec d'une monothérapie orale correctement menée par metformine ou sulfamide représentent 478 à 509 000 personnes.

La population cible de BYETTA correspondant aux indications de l'AMM est donc de l'ordre de 673 à 717 000 patients.

La population de patients les plus à même de bénéficier de BYETTA, à savoir la population cible de l'ASMR, correspond aux patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements est de l'ordre de 195 à 208 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par BYETTA. Cette étude aura 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) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HBA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la Transparence.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescriptions.

4.5.2. Taux de remboursement

65%