|  |  |
| --- | --- |
| Saxagliptine/metformine | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémiants oraux (code ATC : A10BD10).

**Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :**

Saxagliptine/metformine associe deux médicaments antihyperglycémiants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

***Saxagliptine :***

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (Ki : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrétines actives, telles que le « glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) et le « glucose-dependent insulinotropic polypeptide » (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

***Metformine :***

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, par diminution des glycémies basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

* en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse au niveau des muscles ;
* en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
* en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

**Efficacité clinique et sécurité d'emploi :**

***La saxagliptine en association à la metformine :***

La coadministration de saxagliptine et de metformine a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle de la glycémie n'était pas adéquat sous metformine seule et chez des patients naïfs de traitement insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (FGP) et de la glycémie postprandiale (GPP), comparativement au placebo, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout). Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle (IMC) avant traitement. La diminution du poids corporel dans les groupes de traitement recevant la saxagliptine en association à la metformine a été similaire à celle observée dans les groupes recevant la metformine seule. La saxagliptine plus metformine n'a pas été associée à des modifications significatives des taux sériques de lipides à jeun par rapport aux valeurs initiales comparativement à la metformine seule.

*La saxagliptine en ajout à la metformine :*

Une étude contrôlée versus placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n = 186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (n = 175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg + metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg + metformine (n = 31), comparativement au placebo + metformine (n = 15), était de - 0,8 % à la semaine 102.

*La saxagliptine deux fois par jour en ajout à la metformine :*

Une étude contrôlée versus placebo de 12 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 7-10 %) sous metformine seule. Après 12 semaines, le groupe saxagliptine (n = 74) présentait une réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale plus importante que le groupe placebo (n = 86 ; respectivement - 0,6 % vs - 0,2 %, différence de - 0,34 % pour un taux initial moyen d'HbA1c de 7,9 % dans le groupe saxagliptine et de 8,0 % dans le groupe placebo) et une réduction de la FPG supérieure (- 13,73 mg/dl vs - 4,22 mg/dl) mais sans signification statistique (p = 0,12, IC 95 % [- 21,68 ; 2,66]).

*La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine :*

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté si nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en association à la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 6,5-10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement - 0,7 % vs - 0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats cohérents. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêts de traitement (3,5 % vs 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine, une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) versus 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (- 1,1 kg vs + 1,1 kg).

*La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine :*

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la sitagliptine sur la réduction moyenne de l'HbA1c, à partir de la valeur initiale pour les deux analyses per protocole et sur les échantillons complets d'analyse. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse per protocole étaient respectivement de - 0,5 % (moyenne et médiane) et 0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre des échantillons complets d'analyse, les réductions moyennes étaient respectivement de -  0,4 % et - 0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de - 0,5 % pour les deux groupes.

*La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial :*

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c : 8-12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale en comparaison à la saxagliptine (n = 317) ou à la metformine seule (n = 313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était >= 10 % (cf tableau 4). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg + metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg + metformine (n = 177) comparativement à la metformine + placebo (n = 147) était de - 0,5 % à la semaine 76.

*La saxagliptine en ajout à un traitement par l'insuline (avec ou sans metformine) :*

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c >= 7,5 % et <= 11 %) sous insuline seule (n = 141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n = 314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie postprandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c versus placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (-0,4 % pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. La modification d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n = 244) comparé au placebo (n = 124) était de -0,4 % à la semaine 52.

*La saxagliptine en ajout a la metformine et a un sulfamide hypoglycemiant :*

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c >= 7 % et <= 10 %). La saxagliptine (n = 127) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n = 128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de - 0,7 % à la semaine 24.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 4 : Principaux résultats d'efficacité d'études d'association de la saxagliptine et de la metformine contrôlées versus placebo | | | |
|  | Taux initiaux moyens d'HbA1c (%) | Variation moyenne(1) des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%) | Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) [IC à 95 %] |
| ***Études en ajout/Études en association initiale à la metformine*** | | | |
| **24 semaines** | | | |
| *Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine ; Étude CV181014* | | | |
| n = 186 | 8,1 | - 0,7 | - 0,8 [- 1,0, - 0,6](2) |
| *Saxa 5 mg une fois par jour en association initiale à la metformine ; Étude CV181039(3)* | | | |
| Population totale (n = 306) | 9,4 | - 2,5 | - 0,5 [- 0,7, - 0,4](4) |
| Population avec valeur initiale d'HbA1c >= 10 % (n = 107) | 10,8 | - 3,3 | - 0,6 [- 0,9, - 0,3](5) |
| **12 semaines** | | | |
| *Saxa 2,5 mg deux fois par jour en ajout à la metformine ; Étude CV181080* | | | |
| n = 74 | 7,9 | - 0,6 | - 0,3 [- 0,6,- 0,1](6) |
| ***Études en ajout/Études en association à des traitements supplémentaires*** | | | |
| **En association à l'insuline (+/- metformine)** | | | |
| *Saxa 5 mg une fois par jour ; Étude CV181057* | | | |
| Population générale (n = 300) | 8,7 | - 0,7 | - 0,4 [- 0,6, - 0,2](2) |
| **24 semaines** | | | |
| *Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ; Étude D1680L00006* | | | |
| n = 257 | 8,4 | - 0,7 | - 0,7 [- 0,9, - 0,2](2) |

n = patients randomisés.

(1)  Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

(2)  p < 0,0001 par rapport au placebo.

(3)  Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

(4)  La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule (p < 0,0001).

(5)  La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule.

(6)  p-value = 0,0063 (entre les groupes de comparaison significatif à alpha = 0,05).

***Metformine :***

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

* Une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,0023] et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,0034].
* Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine (7,5 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (12,7 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,017].
* Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine (13,5 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (20,6 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,011] et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (18,9 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,021].
* Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine (11 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime seul (18 événements pour 1000 années-patients) [p = 0,01].

**Population pédiatrique :**

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Saxagliptine/metformine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique souffrant de diabète de type 2 (cf Posologie et Mode d'administration pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).