

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XIGDUO (dapagliflozine/metformine), antidiabétique

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2

L'essentiel

- ▶ XIGDUO a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :
 - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
 - en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments,
 - chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.
- ▶ Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, l'association fixe n'a pas démontré d'avantage clinique dans la prise en charge du diabète de type 2.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indication à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide, puis une trithérapie associant metformine, sulfamide et gliptine ou un inhibiteur des alphaglycosidases, est recommandée.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association avec l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémisants.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
XIGDUO est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :
 - par la metformine seule à dose maximale tolérée.
 - à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

Données cliniques

- La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs est établie. Aucune étude de phase III n'a été réalisée avec l'association fixe.
- Les données d'efficacité disponibles proviennent des études ayant évalué la dapagliflozine (FORXIGA). L'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine ont été évaluées dans 6 études de phase III avec la variation d'HbA1c comme critère de jugement principal.
- En bithérapie en association à la metformine, après 16 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c en faveur du groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo était de - 0,65% versus - 0,30% (différence entre les 2 groupes : - 0,35%, IC95% [-0,52 ; -0,18], $p < 0,0001$).
- En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémisant, après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c dans le groupe dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo a été mise en évidence avec - 0,86% versus - 0,17% (différence entre les 2 groupes : - 0,69%, IC95% [-0,89 ; -0,49] $p < 0,0001$). La portée de ce résultat est limitée par l'exclusion des données après traitement de secours.

- En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, seuls des résultats exploratoires sur des sous-groupes de patients constitués à partir d'une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, d'évaluation de la variation du taux d'HbA1c à 24 semaines sous dapagliflozine 10 mg/jour chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés sous sitagliptine ± metformine.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous dapagliflozine par rapport au placebo sont du type hypoglycémie, infections (génitales et urinaires), déplétion volémique, effet qui entraîne une précaution d'emploi notamment chez les patients sous antihypertenseur ou ayant une pathologie cardiovasculaire ce qui correspond à peu près à l'ensemble des patients diabétiques.
- Une analyse de la tolérance au long cours soumise à la FDA confirme ces événements ainsi que des cas de cancer de la vessie, des effets rénaux, une augmentation du LDL cholestérol. Le signal récent de pharmacovigilance sur les cas graves d'acidocétose diabétique pose question sur le profil de tolérance de la dapagliflozine et des 2 autres molécules de la même classe thérapeutique.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XIGDUO est :
 - modéré chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
 - modéré en association avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant,
 - modéré en association avec l'insuline chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à l'insuline,
 - modéré chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés,
 - insuffisant en association avec la sitagliptine chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à la sitagliptine,
- XIGDUO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans les indications dans lesquelles le service médical rendu est suffisant.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 Octobre 2015 (CT-14263) disponible sur www.has-sante.fr

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

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