

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 octobre 2015

### XIGDUO 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 278 865 3 9)

Boîte de 60 (CIP : 34009 278 867 6 8)

### XIGDUO 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé en plaquettes unitaires pré-découpées

Boîte de 60 (CIP : 34009 278 868 2 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	dapagliflozine/metformine
Code ATC (2015)	A10BD15 (Associations d'antidiabétiques)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« XIGDUO est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, - en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, 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 la forme de comprimés séparés. »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- modéré chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée,</li> <li>- modéré en association avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant,</li> <li>- insuffisant en association avec la sitagliptine chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à la sitagliptine,</li> <li>- modéré en association avec l'insuline chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à l'insuline,</li> <li>- modéré chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.</li> </ul>
ASMR	<p>Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, la Commission considère que les spécialités XIGDUO n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XIGDUO est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,</li> <li>- en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 21 janvier 2014 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Classification ATC	2015	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10B	Antidiabétiques sauf insuline
	A10BD	Associations d'antidiabétiques
	A10BD15	Metformine et dapagliflozine

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités XIGDUO, association fixe de deux antidiabétiques oraux, dapagliflozine 5 mg et metformine 1000 mg.

Le laboratoire avait initialement déposé une demande d'inscription pour XIGDUO en juin 2014, demande retirée début octobre 2014, avant l'examen par la Commission prévu le 15 octobre 2014.

Les spécialités FORXIGA à base de dapagliflozine, inhibiteur du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), ont été examinées par la Commission de la transparence en date du 23 avril 2014 qui a estimé que leur service médical rendu était :

- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie et en bithérapie en addition à l'insuline,
- modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine<sup>1</sup>.

FORXIGA n'est actuellement pas pris en charge.

Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la Commission n'a pu reconnaître un progrès pour FORXIGA qui n'apporte donc pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.

<sup>1</sup> Le laboratoire a sollicité une réévaluation du SMR de FORXIGA en bithérapie avec la metformine et une inscription dans les indications en trithérapie avec metformine et sulfamide ou avec metformine et gliptine (avec une ASMR V), qui font l'objet d'un avis séparé.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« XIGDUO est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
- en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, 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 la forme de comprimés séparés.»

## 04 POSOLOGIE

---

« *Pour les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline*

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine. Les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, doivent recevoir une dose totale quotidienne de XIGDUO équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque XIGDUO est utilisé en association avec l'insuline, une dose inférieure d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie.

*Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine*

Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à XIGDUO doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

*Populations spéciales*

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

*Insuffisance hépatique*

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

*Patients âgés (≥ 65 ans)*

La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés. Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération. En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus sous dapagliflozine, l'initiation du traitement au sein de cette population n'est pas recommandée.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de XIGDUO chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

XIGDUO doit être pris deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2,3,4,5</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.

D'après les recommandations de la HAS de 2013<sup>4</sup>, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Il s'avère qu'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

**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.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est 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 provoque des hypoglycémies sévères.

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

**Stratégie médicamenteuse** : Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1<sup>ère</sup> intention ou, en cas de contre-indications (CI) les sulfamides hypoglycémifiants. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamides hypoglycémifiants en 1<sup>ère</sup> intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de CI aux sulfamides hypoglycémifiants, et si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c, le répaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire) ou les inhibiteurs des alphaglycosidases (si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante) ou les inhibiteurs de la DPP-4/gliptines (si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes) peuvent être proposés en association à la metformine.

En cas d'intolérance ou de CI à la metformine, et si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c, les inhibiteurs des alphaglycosidases ou les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être proposés en

---

<sup>2</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>3</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>4</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>5</sup> Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

association à un sulfamide hypoglycémiant. L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c, les inhibiteurs des alphaglucosidases ou les inhibiteurs de la DPP-4/gliptine peuvent être associés.

#### Associations préconisées avec l'insulinothérapie :

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évaluée en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie,
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du repaglinide sera adaptée, si besoin, en fonction du schéma insulinique,
- les inhibiteurs de la DPP4 et les inhibiteurs des alphaglucosidases seront arrêtés,

Dans ses recommandations, la HAS précise que l'association GLP-1 insuline relève d'un avis spécialisé.

#### Inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette classe thérapeutique comprend trois molécules : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine. Selon l'avis de la Commission de la Transparence<sup>6</sup>, la dapagliflozine ne peut être recommandée en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline. Elle est en revanche un moyen thérapeutique supplémentaire pour les diabétiques de type 2, en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants, ou en trithérapie après échec de l'association insuline/metformine. L'American Association of Clinical Endocrinologists a récemment intégré les SGLT2 dans la stratégie thérapeutique du DT2<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour FORXIGA.

<sup>7</sup> Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Aace/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract 2015 ;21:438-47.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
INVOKANA 100 mg, 300 mg, Comprimé  (canagliflozine)  Janssen Cilag	Oui	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014	Monothérapie : insuffisant  Bithérapie + metformine : important  Bithérapie +sulfamide hypoglycémiant ou + insuline : insuffisant  Trithérapie +metformine +sulfamide hypoglycémiant : important  Trithérapie +metformine + insuline : modéré	ASMR V dans la prise en charge	Non
VOKANAMET 50/1000 mg 150/1000 mg Comprimé  (canagliflozine/ metformine)  Janssen Cilag		Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée. - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline. - chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.	05/11/2014	Important chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associée à un sulfamide hypoglycémiant.  Modéré chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à	ASMR V dans la prise en charge	Non

				l'insuline.  Important en substitution de l'association libre de canagliflozine et de metformine, aux mêmes doses.		
FORXIGA 10 mg comprimé  (dapagliflozine)  <i>Astra Zeneca</i>	Oui	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : <u>Monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>Association thérapeutique</u> En association avec d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	23/04/2014 <sup>1</sup>	Monothérapie : insuffisant  Bithérapie + insuline : insuffisant.  Bithérapie +metformine ou +sulfamide hypoglycémiant: modéré  Trithérapie +insuline +metformine : modéré	ASMR V dans la prise en charge	Non
JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé  (empagliflozine)  <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	Dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémiantes, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	17/12/2014	Monothérapie : insuffisant  Bithérapie +metformine : Modéré  Bithérapie +sulfamide ou +insuline : insuffisant  Trithérapie +metformine +sulfamide hypoglycémiant ou + metformine + insuline : modéré	ASMR V dans la prise en charge	Non



## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs, bien que non encore inscrits sur les listes sécurité sociale et collectivités, sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Une AMM européenne a été octroyée à XIGDUO le 21 janvier 2014.

Pays	Date de début de prise en charge	PRISE EN CHARGE	
		OUI/NON Si non pourquoi Date de début de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Février 2014	Oui	Indications de l'AMM
Royaume-Uni	Pas de dossier	Oui	
Ecosse	Février 2014	Oui	
Pays de Galles	Février 2014	Oui	
Italie	Mars 2014	Evaluation en cours	
Espagne	Mars 2014	Oui	
Danemark	Novembre 2013	Oui	
Finlande	Avril 2014	Oui	
Norvège	Avril-Juin 2014	Oui	
Suède	Mai 2014	Oui	
Belgique	A déterminer	Oui	
Pays-Bas	Janvier 2014	Oui	
Autriche	Mai 2014	Oui	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

A titre indicatif, l'avis d'inscription de la Commission sur FORXIGA (dapagliflozine) est rappelé ci-après.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23 avril 2014 (Inscription)
<b>Indications</b>	FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : <u>Monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>Association thérapeutique</u> En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par FORXIGA est : - insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale - modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide - insuffisant en bithérapie en addition à l'insuline pour une prise en charge

	par la solidarité nationale.
	- modéré en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine
<b>ASMR</b>	Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline : sans objet
	<u>Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide et trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :</u> Compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la Commission ne peut reconnaître un progrès pour FORXIGA.
	Aussi, la Commission de la transparence considère que FORXIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.
<b>Études demandées</b>	-

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités XIGDUO, association fixe de metformine et de dapagliflozine, s'appuie sur :

- 2 études cliniques de phase I : 1 étude de bioéquivalence et 1 étude de l'impact de la prise de nourriture sur la pharmacocinétique de l'association fixe dapagliflozine+metformine,
- 3 études cliniques de phase III déjà examinées par la Commission dans l'avis de transparence de FORXIGA du 23 avril 2014 (cf paragraphe 9.1.5) :
  - o En association à la metformine : 1 étude versus placebo (MB102014) et 1 étude de non infériorité versus glipizide (D1690C00004),
  - o En association à l'insuline ± 1 ou 2 antidiabétiques oraux : 1 étude versus placebo (D1690C00006),
- 3 études cliniques de phase III :
  - o En association à la metformine : 1 étude de dose versus placebo (D1691C00003),
  - o En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant<sup>8</sup> : 1 étude versus placebo (D1693C00005)
  - o En association à la sitagliptine ± metformine : 1 étude versus placebo (D1691C00001)<sup>8</sup>.

Dans les études D1693C00005 et D1691C00001, la dapagliflozine était administrée à la posologie de 10 mg en 1 prise par jour.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats de 2 études versus placebo chez des patients hypertendus insuffisamment contrôlés par leur traitement antihypertenseur (MB102073 et MB102077), non présentés car si la majorité des patients étaient traités par metformine (étude MB102073 : 91,4% dans le groupe dapagliflozine et 90,7% dans le groupe placebo - étude MB102077 : 90,2% dans le groupe dapagliflozine et 92% dans le groupe placebo), une proportion importante de patients a également reçu des sulfamides dans les 2 groupes, notamment :

- étude MB102073 : glibenclamide (19,5% dans le groupe dapagliflozine et 20,9% dans le groupe placebo) et glimépiride (18,2% dans le groupe dapagliflozine et 16,1% dans le groupe placebo)
- étude MB102077 : glibenclamide (14,7% dans le groupe dapagliflozine et 12,5% dans le groupe placebo) et glimépiride (18,7% dans le groupe dapagliflozine et 20,1% dans le groupe placebo).

<sup>8</sup> Cette étude motive la demande d'inscription de FORXIGA dans les indications en trithérapie avec metformine et sulfamide ou avec metformine et gliptine (avec revendication d'ASMR V), qui fait l'objet d'un avis séparé.

De plus, dans l'étude MB102073, 5,9% des patients étaient traités par une insuline et 7,6% dans l'étude MB102077.

Par conséquent, en raison de l'hétérogénéité des patients inclus, ces 2 études ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de la dapagliflozine en bithérapie en association avec la metformine ou en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Etude de bioéquivalence et étude évaluant les effets de la prise alimentaire sur la pharmacocinétique

Une étude de bioéquivalence, réalisée chez le volontaire sain, a comparé l'association fixe dapagliflozine + metformine à ces deux médicaments pris de façon séparée. Les résultats de cette étude ont montré que l'administration après un repas de l'association fixe dapagliflozine 5 mg + metformine 1 000 mg ou de l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses présentait des variables et un profil pharmacocinétiques similaires, mesuré par l'évolution des concentrations plasmatiques moyennes de la dapagliflozine et de la metformine. Cette étude a démontré la bioéquivalence entre l'association fixe dapagliflozine 5 mg + metformine 1000 mg (XIGDUO) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses administrés après un repas.

Une étude ouverte, en cross-over, randomisée, réalisée chez le volontaire sain, a montré l'impact de la prise de nourriture sur la pharmacocinétique de l'association fixe dapagliflozine+metformine. Le RCP de XIGDUO recommande son administration au cours d'un repas. Les essais cliniques ont pris en compte ce schéma de prise.

### 9.1.2 Etude en association avec la metformine

Référence	Etude D1691C00003
Type de l'étude	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles.</p> <p> <b>0 Sem</b>            ← 10 Sem Pbo + Met →      ← 16 Sem →            Pbo + Met (N = 101)            Dapa 2.5 mg x 2/j + Met (N = 100)            Dapa 5 mg x 2/j + Met (N = 100)            Dapa 10 mg/j + Met (N 99)         </p> <p> <b>Analyse à 16 Sem</b> </p> <p> <b>Caractéristiques des patients :</b>            N = 400            Patient DT2            Dose Metformine <math>\geq 1500</math> mg  <math>6,7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%</math> </p>
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine 2,5 mg ou 5 mg x 2/jour versus placebo en association à la metformine sur le contrôle glycémique (évalué sur le taux d'HbA1c) après 16 semaines de traitement, chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés par la metformine seule.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> ans et <math>\leq 77</math> ans.</li> <li>• Diabétique de type 2 avec HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> et <math>\leq 10,5\%</math> (HbA1c entre 6,7% et 10,5% au moment de la sélection et entre 6,5 et 10,0% à l'inclusion)</li> <li>• Traitement par metformine <math>\geq 1500</math> mg/j pendant au moins les 10 dernières semaines avant inclusion dans l'étude</li> </ul>

<b>Principaux critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète de type I, diabète insipide, diabète induit par des corticostéroïdes</li> <li>• Diabète mal contrôlé symptomatique (présence de symptômes tels que polyurie et polydipsie marquées associées à une baisse de poids &gt; 10% dans les 3 mois précédant l'inclusion dans les études et/ou une acidocétose)</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	53 centres (7 pays) : 6 pays européens + Afrique du Sud.
<b>Produits étudiés</b>	Dapagliflozine 2,5 mg x 2/jour + metformine Dapagliflozine 5 mg x 2/jour + metformine Dapagliflozine 10 mg /jour + metformine (pour l'analyse de sensibilité)
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation <b>du taux d'HbA1c</b> à 16 semaines depuis l'inclusion
<b>Taille de l'échantillon</b>	Pour conclure à la supériorité entre les groupes avec une puissance de 90%, et compte tenu d'un taux d'exclusion de sujets après la randomisation estimé à 3%, un échantillon de 98 patients dans chaque groupe était jugé nécessaire pour détecter une vraie réduction des moyennes du taux d'HbA1c de 0,5%, à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, avec un écart-type commun de 0,97%.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation (1 :1 :1 :1) dans l'un des 4 groupes par IVRS (Interactive Vici Response System).
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Variation du taux d'HbA1c à 16 semaines : modèle d'analyse de la co-variance (ANCOVA) Variation moyenne du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 16 : méthode des moindres carrés (LSmeans) à partir du modèle d'ANCOVA pour chaque traitement. Différences de variations du taux d'HbA1c entre le traitement (dapagliflozine vs. Placebo) et leur intervalle de confiance bilatéral à 95% (IC95%) : une différence négative montre une réduction plus importante de l'HbA1c dans le groupe dapagliflozine. Analyse excluant les patients ayant eu recours à un traitement de secours

## Résultats

Seuls les résultats du groupe dapagliflozine 5 mg x 2 par jour (dénommé groupe « dapagliflozine » ci-après) et du groupe placebo sont présentés.

Un total de 400 patients a été randomisé dans l'étude dont 100 patients dans le groupe dapagliflozine 5 mg x 2 par jour et 101 patients dans le groupe placebo.

**Tableau 1 : Sorties d'étude à 16 semaines**

<b>D1691C00003</b>	Placebo	Dapagliflozine 5mg x 2/j
N randomisés	101	100
<b>Patients terminant les 16 semaines (% patients)</b>		
n	93 (92,1)	94 (94,0)
<b>Arrêt prématuré (% patients)</b>		
n	8 (7,9)	6 (6,0)

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement. A l'entrée dans l'étude, les patients étaient traités par une dose de metformine moyenne de 1 800mg/jour (groupe dapagliflozine plus metformine : 1 815 mg/jour, groupe placebo : 1 812 mg/jour).

## Résultats sur le critère principal de jugement :

Après 16 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur du groupe dapagliflozine (5 mg 2 fois/jour) + metformine par rapport au groupe placebo + metformine a été observée : -0,65% versus -0,30% (différence entre les 2 groupes : **-0,35%**, IC95% [-0,52 ; -0,18], p < 0,0001). La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo a été démontrée.

**Tableau 2 : Variation du taux d'HbA1c à 16 semaines (LOCF)**

	Placebo	Dapagliflozine 5mg x 2/j
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>		
n/N randomisés	100/101	97/99
Moyenne initiale ( $\bar{\delta}$ )	7,94 (0,85)	7,79 (0,76)
Moyenne Semaine 16 ( $\delta_e$ )	7,59 (0,89)	7,15 (0,70)
<b>Variation par rapport à l'état initial</b>		
Moyenne ajustée (ES)	-0,30 (0,06)	-0,65 (0,06)
IC 95%	[-0,42 ; -0,18]	[-0,77 ; -0,53]
<b>Différence par rapport au placebo</b>		
Moyenne ajustée (ES)		-0,35 (0,08)
IC 95%		[-0,52 ; -0,18]
p		p<0,0001

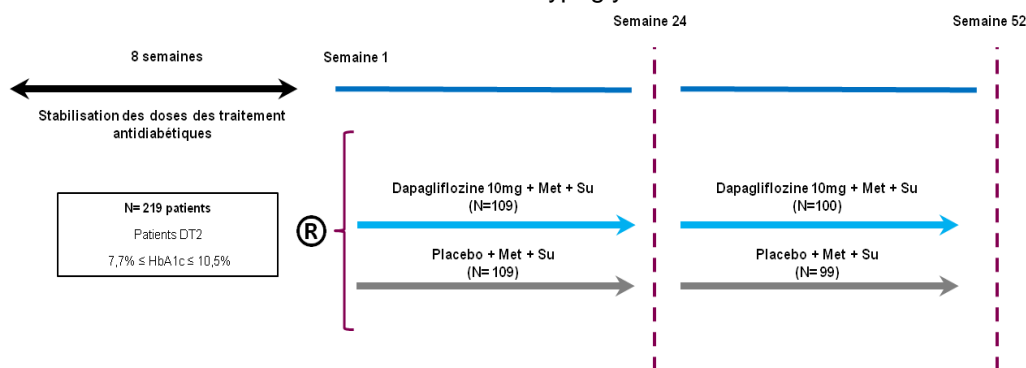
$\bar{\delta}$  = Ecart-type,  $\delta_e$  = Ecart-type estimé, LOCF = Last Observation Carried Forward.

### 9.1.3 Trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

**Référence**      **Etude D1693C00005<sup>9</sup>**

Etude de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles comparant la dapagliflozine 10mg une fois par jour à un placebo, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.

**Type de l'étude**



**Objectifs de l'étude**

Objectif principal de la phase de suivi à court terme (24 semaines) :  
 Démontrer la supériorité de la dapagliflozine 10mg/jour en association à la metformine et à un sulfamide par rapport au placebo en association à la metformine + sulfamide, sur le contrôle glycémique (réduction de l'HbA1c) après 24 semaines de traitement, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'association metformine + sulfamide.  
Objectifs de la phase de suivi à long terme (52 semaines) :  
 Evaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance de la dapagliflozine 10mg en association à la metformine + sulfamide sur 52 semaines de traitement.

**METHODE**

**Critères de sélection**

- Critères d'inclusion :
- Diabète de type 2
  - Age  $\geq$  18 ans
  - Traitement par l'association metformine et sulfamide, à doses stables :
    - dose de metformine  $\geq$ 1500 mg/jour
    - dose maximale tolérée au moins égale à la moitié de la dose maximale de sulfamide, pendant au moins 8 semaines avant le recrutement

<sup>9</sup> Matthaehi S, Bowering K, Rohwedder K et al. Dapagliflozin Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulfonyleurea: A 24-Week Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Diabetes Care 2015;38:365-72.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taux d'HbA1c compris entre <math>\geq 7,7\%</math> et <math>\leq 11,0\%</math> au recrutement, et entre <math>\geq 7,7\%</math> et <math>\leq 10,5\%</math> au moment de la randomisation.</li> </ul> <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabète de type I, diabète MODY (maturity-onset diabetes of the young), diabète secondaire et diabète insipide</li> <li>Antécédent d'acidocétose diabétique</li> <li>Diabète mal contrôlé symptomatique (présence de symptômes tels que polyurie et polydipsie, baisse de poids <math>&gt; 10\%</math> dans les 3 mois précédant l'inclusion)</li> <li>Glycémie à jeun <math>&gt; 270</math> mg/dL</li> <li>Indice de Masse Corporel (IMC) <math>\geq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	Dapagliflozine 10 mg/jour en 1 prise ou placebo, associés à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
<b>Critère de jugement principal</b>	Phase de suivi à court terme : variation <b>du taux d'HbA1c</b> après 24 semaines. Phase de suivi à long terme : variation <b>du taux d'HbA1c</b> après 52 semaines.
<b>Taille de l'échantillon</b>	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaire :</u> Pour conclure à une différence entre les groupes avec une puissance de 90%, et en tenant compte d'un taux d'exclusion du nombre de sujets pour lesquels aucune donnée post-randomisation n'est disponible, estimé à 5%, un échantillon de 108 patients dans chaque groupe de traitement (soit au total 216 patients) était nécessaire pour détecter une réduction réelle des moyennes du taux d'HbA1c de 0,5% par rapport à l'inclusion à la semaine 24, avec un écart-type commun de 1,1%.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation (1 :1) Les patients de la phase d'extension à long terme n'ont pas fait l'objet d'une randomisation spécifique. Les groupes définis lors de la phase à court terme ont été maintenus.

## RESULTATS

<b>Caractéristiques des patients</b>	<p>Un total de 219 patients a été randomisé en 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>109 patients dans le groupe dapagliflozine 10mg + metformine + sulfamide.</li> <li>109 patients dans le groupe placebo + metformine + sulfamide.</li> </ul> <p>Un patient est décédé avant la randomisation. Environ 93% des participants de l'étude (202 patients) ont complété la période de suivi à court terme de 24 semaines.</p> <p><b>Tableau 3 : Sorties d'étude à 24 semaines</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo + Metformine + Sulfamide</th> <th>Dapagliflozine 10mg + Metformine + Sulfamide</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N randomisés</td> <td>109</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>Patients ayant terminé les 24 semaines de suivi (% patients)</td> <td>101 (92,7)</td> <td>101 (92,7)</td> </tr> <tr> <td>Arrêt prématuré (% patients)</td> <td>8 (7,3)</td> <td>8 (7,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Au total, 199 des 202 participants ayant complété la période de suivi de 24 semaines, ont participé à la phase d'extension de 28 semaines. Parmi ces patients, 190 ont complété la phase d'extension.</p> <p>Les caractéristiques des patients étaient sensiblement comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 61 ans dans les 2 groupes, avec environ 35% des patients âgés de plus de 65 ans.</p> <p>Un taux de 49% des patients était des hommes et 51% des femmes, avec davantage de femmes dans le groupe dapagliflozine (57%) par rapport au groupe placebo (43%). Le poids moyen des patients était de 89 kg, avec 96% de patients en surpoids (IMC <math>\geq 25</math></p>			Placebo + Metformine + Sulfamide	Dapagliflozine 10mg + Metformine + Sulfamide	N randomisés	109	109	Patients ayant terminé les 24 semaines de suivi (% patients)	101 (92,7)	101 (92,7)	Arrêt prématuré (% patients)	8 (7,3)	8 (7,3)
	Placebo + Metformine + Sulfamide	Dapagliflozine 10mg + Metformine + Sulfamide												
N randomisés	109	109												
Patients ayant terminé les 24 semaines de suivi (% patients)	101 (92,7)	101 (92,7)												
Arrêt prématuré (% patients)	8 (7,3)	8 (7,3)												

kg/m<sup>2</sup> et 63% de patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Le nombre de patients avec IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> était légèrement inférieur dans le groupe dapagliflozine comparé au groupe placebo.

A l'inclusion, 86% des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaires (majoritairement de l'hypertension artérielle).

L'ancienneté moyenne du diabète était de 9,45 ans (37% des patients avaient été diagnostiqués il y a plus de 10 ans).

A l'inclusion, le taux d'HbA1c moyen était de 8,08% dans le groupe dapagliflozine et de 8,24% dans le groupe placebo.

Les débits de filtration glomérulaire (DFG) à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes, en termes d'atteinte de la fonction rénale:

- 30% des patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- 58% des patients avec une insuffisance rénale légère (DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- 12% des patients avec une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Résultats sur le critère de jugement principal

Après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo : -0,86% versus -0,17% (différence entre les 2 groupes : -0,69%, IC95% [-0,89 ; -0,49] p<0,0001).  
(Les données après traitement de secours ayant été exclues).

		Placebo +metformine +sulfamide	Dapagliflozine+metformine +sulfamide
Valeur basale	N	108	108
	HbA1c Moyenne (DS)	8,24 (0,865)	8,08 (0,912)
Semaine 24	N	93	100
	HbA1c Moyenne (DS)	7,94 (0,940)	7,25 (0,806)
	Variation HbA1c par rapport à la valeur basale (ajustée)	-0,17	-0,86
	Différence par rapport à la valeur basale (DS)		-0,69 (0,1022)
	IC95%		[-0,89 ; -0,49]
	P versus placebo		p<0,0001

N : nombre de patients de la population ITT

DS : déviation standard

A 52 semaines, la réduction du taux d'HbA1c était de -0,81% dans le groupe dapagliflozine 10 mg versus -0,08% sous placebo (différence entre les 2 groupes -0,74%, IC95% [-1,01, -0,46]).

		Placebo +metformine +sulfamide	Dapagliflozine+metformine +sulfamide
Valeur basale	N	108	108
	HbA1c Moyenne (DS)	8,24 (0,865)	8,08 (0,912)
Semaine 52	N	48	84
	HbA1c Moyenne (DS)	7,58 (0,856)	7,16 (0,840)
	Variation HbA1c par rapport à la valeur basale (ajustée)	-0,08	-0,81
	Différence par rapport à la valeur basale (DS)		-0,74 (0,1387)
	IC95%		[-0,89 ; -0,49]
	P versus placebo		p<0,0001

#### 9.1.4 Etude en association à la sitagliptine ± metformine (Etude D1690C00010)



Une étude<sup>10</sup> de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles avait pour objectif principal de démontrer la supériorité de la dapagliflozine 10 mg/jour en association à la sitagliptine ± metformine par rapport au placebo en association à la sitagliptine ± metformine sur le contrôle glycémique (évalué sur le taux d'HbA1c) après 24 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la sitagliptine ± metformine. La phase en double aveugle était suivie d'une phase d'extension de 24 semaines.

Les critères d'inclusion comprenaient :

- Diabétique de type 2 avec HbA1c  $\geq 7,2\%$  et  $\leq 10,0\%$  si traitement par sitagliptine ou vildagliptine ± metformine,  $\geq 7,7\%$  et  $\leq 10,5\%$  pour les patients naïfs ou sous metformine en monothérapie. Au moment de la randomisation, le taux d'HbA1c devait être  $\geq 7,0\%$  et  $\leq 10,0\%$
- Patients naïfs de traitement antidiabétique ou sous metformine en monothérapie  $\geq 1\ 500$  mg/j ou sitagliptine 100 mg/j ± metformine  $\geq 1\ 500$  mg/j ou vildagliptine 100 mg/j ± metformine  $\geq 1\ 500$  mg/j, à doses stables depuis au moins 10 semaines.

A la visite de recrutement, les patients étaient répartis dans 2 strates :

- Strate 1 : patients traités par sitagliptine ou vildagliptine en monothérapie ou patients naïfs de traitement,
- Strate 2 : patients traités par metformine en monothérapie ou par sitagliptine ou vildagliptine + metformine.

Puis les patients entraient dans une phase de stabilisation de dose de 10 semaines durant laquelle ils ont reçu :

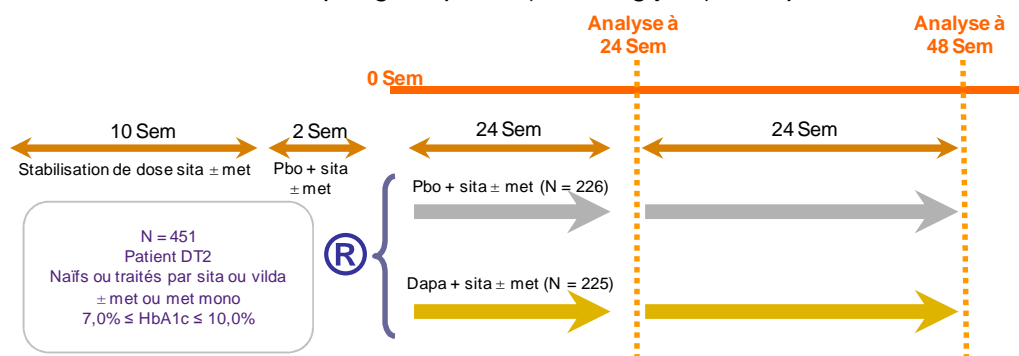
- Strate 1 : sitagliptine 100 mg/jour,
- Strate 2 : sitagliptine 100 mg/jour + metformine.

Ensuite les patients de chaque strate ont reçu en plus un placebo (en ouvert, patient en aveugle) durant 2 semaines.

Enfin les patients étaient randomisés (1 :1) pour recevoir en double aveugle :

- Strate 1 : dapagliflozine + sitagliptine ou placebo + sitagliptine
- Strate 2 : dapagliflozine + sitagliptine + metformine ou placebo + sitagliptine + metformine.

Un traitement de secours par glimépiride (2 à 6 mg/jour) était possible.



Pour conclure à la supériorité entre les groupes avec une puissance de 90% pour chaque sous-groupe (i.e. sitagliptine+metformine et sitagliptine seule) et >99% pour l'ensemble de la population, et compte tenu d'un taux d'exclusion du nombre de sujets qui n'auront pas de mesure après la randomisation estimé à 5%, un échantillon de 108 patients dans chaque sous-groupe de traitement a été jugé nécessaire pour détecter une vraie réduction des moyennes du taux d'HbA1c de 0,5%, à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, avec un écart-type commun de 1,1%.

## Résultats

Un total de 833 patients a été sélectionné, 616 sont entrés en phase de stabilisation, 452 ont été randomisés, dont 1 n'a jamais reçu de traitement.

<sup>10</sup> Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2014;37:740-50.



La comparaison des principales caractéristiques démographiques des patients, selon la présence ou non de metformine associée à la sitagliptine, montrait des différences entre les sous-groupes concernant l'âge moyen, le sexe, le poids, l'ethnie, la durée de la maladie, et le taux d'HbA1c. La dose moyenne de metformine était de 2 000 mg/jour.

Les traitements antidiabétiques antérieurs étaient les suivants.

	Placebo+sitagliptine	Dapagliflozine+sitagliptine	Total
Aucun traitement (naïfs)	80 (35,7)	85 (38,1)	165 (36,9)
Gliptine seule	34 (15,2)	25 (11,2)	59 (13,2)
Metformine seule	75 (33,5)	68 (30,5)	143 (32,0)
Gliptine + metformine	35 (15,6)	45 (20,2)	80 (17,9)

Le nombre de sujets dans les différentes populations d'analyse étaient les suivants.

	Placebo+sitagliptine±metformine	dapagliflozine+sitagliptine±metformine	Total
Population ITT	224	223	447
Population PP	221	215	436
Population tolérance	226	225	451

Les effectifs des sous-groupes étaient les suivants.

	Placebo	Dapagliflozine	Total
Sitagliptine monothérapie	111	110	221
Sitagliptine+metformine	113	113	226

### Résultats sur des sous-groupes de patients

Le laboratoire a présenté uniquement les résultats des sous-groupes de patients traités par dapagliflozine+sitagliptine+metformine ou placebo+sitagliptine+metformine.

Après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine + metformine + sitagliptine par rapport au groupe placebo + metformine + sitagliptine de -0,43% versus -0,02% (différence entre les 2 groupes : -0,40%, IC95% [-0,56 ; -0,23] p<0,0001).

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

	Sitagliptine + metformine associés à	
	Placebo	Dapagliflozine 10 mg
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>		
n/N randomisés	113/113	113/113
Moyenne initiale (ET)	7,87 (0,75)	7,80 (0,81)
Moyenne Semaine 24 (ET)	7,84 (1,04)	7,38 (0,73)
Variation par rapport à l'état initial		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>	<b>-0,02 (0,06)</b>	<b>-0,43 (0,06)</b>
IC95%	[-0,15 ; 0,10]	[-0,55 ; -0,30]
Différence par rapport au placebo		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>		<b>-0,40 (0,09)</b>
IC95%		[-0,58 ; -0,23]
p		p<0,0001

ET = Ecart-type de la moyenne, ES = Erreur-type de la moyenne, LOCF = Last Observation Carried Forward

Les traitements antidiabétiques antérieurs ont été les suivants.

	Placebo+sitagliptine	Dapagliflozine+sitagliptine	Total
Aucun traitement (naïfs)	80 (35,7)	85 (38,1)	165 (36,9)
Gliptine seule	34 (15,2)	25 (11,2)	59 (13,2)
Metformine seule	75 (33,5)	68 (30,5)	143 (32,0)
Gliptine + metformine	35 (15,6)	45 (20,2)	80 (17,9)

Le nombre de sujets dans les différentes populations d'analyse étaient les suivants.

	Placebo+sitagliptine±metformine	dapagliflozine+sitagliptine±metformine	Total
Population ITT	224	223	447
Population PP	221	215	436
Population tolérance	226	225	451

Les effectifs des sous-groupes étaient les suivants.

	Placebo	Dapagliflozine	Total
Sitagliptine monothérapie	111	110	221
Sitagliptine+metformine	113	113	226

### Résultats sur des sous-groupes de patients

Le laboratoire n'a présenté que les résultats des sous-groupes de patients traités par dapagliflozine+sitagliptine+metformine ou placebo+sitagliptine+metformine.

Après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine + metformine + sitagliptine par rapport au groupe placebo + metformine + sitagliptine de -0,43% versus -0,02% (différence entre les 2 groupes : -0,40%, IC95% [-0,56 ; -0,23] p<0,0001).

**Tableau 4 : Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines (LOCF)**

	Sitagliptine + metformine associés à	
	Placebo	Dapagliflozine 10 mg
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>		
n/N randomisés	113/113	113/113
Moyenne initiale (ET)	7,87 (0,75)	7,80 (0,81)
Moyenne Semaine 24 (ET)	7,84 (1,04)	7,38 (0,73)
Variation par rapport à l'état initial		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>	<b>-0,02 (0,06)</b>	<b>-0,43 (0,06)</b>
IC95%	[-0,15 ; 0,10]	[-0,55 ; -0,30]
Différence par rapport au placebo		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>		<b>-0,40 (0,09)</b>
IC95%		[-0,58 ; -0,23]
p		p<0,0001

ET = Ecart-type de la moyenne, ES = Erreur-type de la moyenne, LOCF = Last Observation Carried Forward

Source : Table 11.2.1.2 du rapport de l'essai clinique à 24 semaines

### 9.1.5 Rappel des résultats des études avec la dapagliflozine déjà évaluées par la Commission dans son avis du 23 avril 2014

Type d'étude	Groupes de traitement	Effectif	Résultat sur le critère principal
<b>En bithérapie en association à la metformine</b>			
Etude randomisée, en double aveugle, en association à la metformine (MB102014)	Metformine + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5mg/j ou 10 mg/j Metformine + placebo	546 patients DT2	A 24 semaines, différence entre les groupes dapagliflozine et placebo de <b>-0,54%</b> (IC95% [-0,74 ; -0,34], p < 0,0001
Etude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, comparant la dapagliflozine au glipizide, en association à la metformine (D1690C00004)	Glipizide 5 mg/j, 10 mg/j, 20 mg/j + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5 mg/j ou 10 mg/j + Glipizide 5 mg/j, 10 mg/j, 20 mg/j + metformine	814 patients DT2	A 52 semaines, différence entre les 2 groupes de <b>0±0,06%</b> IC95% [-0,12 ; 0,12] (en PP). Non infériorité de la dapagliflozine par rapport au glipizide établie. Résultat id sur population ITT.
<b>En bithérapie en association à l'insuline et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine</b>			
Etude randomisée, en double aveugle, en association à l'insuline (± 1 ou 2 ADO) (D1690C00006)	Insuline ± 1 ou 2 ADO + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5 mg/j ou 10 mg/j Insuline ± 1 ou 2 ADO + placebo	807 patients DT2	Après 24 semaines de traitement, différence entre les groupes dapagliflozine et placebo de <b>-0,60%</b> , IC95% [-0,74 ; -0,45] p<0,0001

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données des études cliniques

#### ✓ Etude en association avec la metformine sur 16 semaines

La fréquence des événements indésirables était comparable entre les groupes placebo et dapagliflozine (cf tableau 3).

**Tableau 5 : Résultats de tolérance générale 16 semaines de l'étude D1691C00003**

Nombre de patients (%)	Résultats à 16 semaines	
	Metformine + Placebo	Metformine + Dapagliflozine 5 mg x 2/jour
Nombre total de patients	101	100
Au moins 1 événement indésirable	37 (36,6)	33 (33,0)
<i>Au moins un événement indésirable lié au traitement</i>	10 (9,9)	7 (7,0)
<i>Événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement</i>	3 (3,0)	3 (3,0)
Au moins un événement indésirable grave	0	1 (1,0)
<i>Au moins un événement indésirable grave lié au traitement</i>	0	0
<i>Événement indésirable grave conduisant à l'arrêt du traitement</i>	0	0
Décès	0	0

Aucune **hypoglycémie** n'a été observée dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. Cinq patients (5,0%) du groupe dapagliflozine et 1 patient (1,0%) du groupe placebo ont présenté au moins un événement suggérant une **infection génitale**. Tous ces événements étaient d'intensité légère ou modérée. Aucun des patients n'a arrêté le traitement suite à ces événements. Cinq patients (5,0%) du groupe dapagliflozine et 3 (3,0%) patients du groupe placebo ont présenté au moins un événement suggérant une **infection urinaire**. Tous ces événements étaient d'intensité légère ou modérée. Aucun des patients n'a arrêté le traitement suite à ces événements. Trois patients (3,0%) du groupe dapagliflozine et 4 patients (4,0%) du groupe placebo ont présenté au moins un événement de **dysfonction ou d'insuffisance rénale**. Aucun des événements indésirables rénaux rapportés n'a été jugé grave.

#### ✓ Etude en trithérapie en association avec la metformine + sulfamide hypoglycémiant

La fréquence des événements indésirables (EI) était comparable entre les groupes dapagliflozine 10 mg et placebo après 24 semaines ou 52 semaines de suivi.

**Tableau 6 : événements indésirables à 52 semaines après traitement de secours**

N (%)	Placebo (n=109)	Dapagliflozine 10mg (n=109)
Au moins un EI	<b>80 (73,4)</b>	<b>76 (69,7)</b>
EI les plus fréquents (≥ 5%)		
Rhinopharyngite	7 (6,4)	11 (10,1)
Bronchite	3 (2,8)	9 (8,3)
Infections urinaire	10 (9,2)	8 (7,3)
Hypertension artérielle	7 (6,4)	5 (4,6)

A 24 ou à 52 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure<sup>11</sup> n'a été rapporté. A 24 semaines, des épisodes d'hypoglycémie mineure ont été rapportés chez 12,8% des patients traités par dapagliflozine 10 mg et chez 3,7% des patients du groupe placebo. A 52 semaines, les épisodes d'hypoglycémie mineure étaient également plus fréquents dans le groupe dapagliflozine 10mg

<sup>11</sup> Définie comme un épisode symptomatique nécessitant une aide d'une personne suite à un malaise ou perte de conscience, avec un taux de glucose capillaire ou plasmatique < 3 mmol (< 54 mg/dL) et un rétablissement après administration de glucose ou glucagon.

(15,6%) par rapport au groupe placebo (8,3%) (en incluant les données après traitement de secours). Peu de patients ont nécessité une réduction des doses de sulfamide.

Un seul patient dans le groupe dapagliflozine a arrêté l'étude en raison d'hypoglycémies récurrentes (suite à la survenue de 16 épisodes mineurs).

A 52 semaines, 11 patients (10%) du groupe dapagliflozine 10 mg/jour et 1 patient (0,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement suggérant une infection génitale.

Tous ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et sont survenus majoritairement chez les femmes. Ces événements étaient uniques et aucun événement n'a été jugé comme grave et n'a conduit à un arrêt du traitement. Ces événements ont été jugés reliés au traitement dans environ trois quarts des cas.

Les anomalies biologiques liés à une dysfonction ou à une insuffisance rénale étaient rares mais légèrement plus fréquentes dans le groupe dapagliflozine 10mg par rapport au groupe placebo (1,8% dans le groupe dapagliflozine et 0% dans le groupe placebo).

## 9.2.2 Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés sont : infections génitales, infections urinaires.

Les risques importants potentiels sont : hypoglycémie, hypovolémie, conséquences cliniques de l'augmentation de l'hématocrite, altération de la fonction rénale/insuffisance rénale, fractures osseuses, lésions hépatiques, cancer de la vessie, cancer du sein, cancer de la prostate, réaction d'hypersensibilité.

## 9.2.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR couvre la période du 5 avril 2014 au 4 octobre 2014. Durant la période couverte, des réactions d'hypersensibilité ont été identifiées comme un nouveau signal de tolérance et seront intégrées dans les plans de gestion des risques (PGR) de la dapagliflozine comme un risque important potentiel.

## 9.2.4 Données issues du RCP

Le RCP précise les précautions d'utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique. En effet, en raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle, qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées. L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse ou ayant une déplétion volémique (par exemple en raison d'une maladie aigüe telle qu'une maladie gastro-intestinale). Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

### Résumé du profil de sécurité de la dapagliflozine

Dans le cadre d'une analyse groupée pré-spécifiée de 12 études contrôlées versus placebo, 1 193 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg et 1 393 par placebo.

L'incidence globale des événements indésirables (traitement à court terme de 24 semaines) chez les patients traités par la dapagliflozine 10 mg était similaire au placebo. Peu d'évènements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement, se répartissant de manière égale entre les deux groupes. Les événements les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt chez les patients traités par la dapagliflozine 10 mg étaient : augmentation de la créatininémie (0,4 %), infections des voies urinaires (0,3 %), nausée (0,2 %), sensation vertigineuse (0,2 %), et rash (0,2 %). Un sujet recevant la dapagliflozine a présenté un événement indésirable hépatique avec un diagnostic d'hépatite d'origine médicamenteuse et/ou hépatite auto-immune.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les

études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides hypoglycémisants et l'association à l'insuline.

### Résumé du profil de sécurité de la dapagliflozine associée à la metformine

Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de l'analyse groupée pré-spécifiée des 12 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo réalisées. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse groupée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine.

#### 9.2.5 Données issues d'autres sources

##### ✓ Tolérance à long terme

Une analyse des données groupées de 19 études de phases IIb/III d'une durée maximale de 208 semaines a été présentée à la FDA en décembre 2013<sup>12</sup> afin de documenter le profil de tolérance de la dapagliflozine à long terme. Cette analyse a porté sur au maximum 5 936 patients dans le groupe dapagliflozine et 3 403 patients dans le groupe contrôle. Dans ses conclusions la FDA relevait certains événements en défaveur de la dapagliflozine, du type événements cardiovasculaires précoces, cancer de la vessie, infections urinaires et génitales (dont l'impact au long terme n'était pas connu), déplétion volémique, effets rénaux, augmentation du taux de LDL cholestérol. Postérieurement à cette évaluation, la FDA a octroyé une AMM pour FORXIGA.

##### ✓ Cas d'acidose diabétique

Des cas graves d'acidocétose diabétique, pouvant engager le pronostic vital, issus de la notification spontanée ou de publications, ont été rapportés avec la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine<sup>13,14,15</sup>. L'analyse des cas a révélé parfois un profil atypique de survenue, avec la présence de glycémies seulement modérément élevées. Une telle particularité chez les patients atteints de diabète de type 2 peut conduire à un retard au diagnostic et à la prise en charge de l'acidocétose. Certains de ces cas sont survenus dans un contexte d'utilisation dans le diabète de type 1, indication non autorisée dans l'Union européenne. Au vu de la gravité potentielle de cet effet indésirable, le PRAC a débuté, à l'initiative de la Commission européenne, une revue des données disponibles à ce jour sur le risque d'acidocétose diabétique afin d'évaluer si celles-ci ont un impact sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SGLT2, les recommandations actuellement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, le plan de gestion des risques de ces médicaments et/ou les mesures de minimisation des risques. Les premières discussions sont attendues pour le PRAC d'octobre 2015.

## 09.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de XIGDUO repose sur les données d'une étude de bioéquivalence, d'une étude de pharmacocinétique et de 6 études cliniques de phase III randomisées, contrôlées,

<sup>12</sup> FDA Briefing documents: Advisory Committee Meeting December 12, 2013.

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm378075.htm>

<sup>13</sup> ANSM. Démarrage par le PRAC de l'évaluation de l'impact du risque d'acidocétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des SGLT2 - Point d'information. 16/06/2015.

<sup>14</sup> FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15/05/2015.

<sup>15</sup> Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2849-52.

multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine ou par la sitagliptine ( $\pm$ metformine) ou l'insuline ( $\pm$  1 ou 2 ADO).

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. Comme pour toutes les autres associations fixes d'antidiabétiques de type 2 avec la metformine, aucune étude clinique de phase III n'a été menée avec l'association fixe dapagliflozine+metformine.

Dans le cadre de l'évaluation de la dapagliflozine, la Commission avait estimé qu'en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, les méta-analyses et revues systématiques<sup>16</sup> relatives à la dapagliflozine ont retrouvé des résultats similaires à ceux des études cliniques, à savoir une différence versus placebo en termes de réduction du taux d'HbA1c de 0,66% et en termes de poids de 2 kg. Ces différences, versus placebo, sont très modestes. Elles ont des limites en termes de pertinence clinique compte tenu du profil des patients inclus et au vu du faible pourcentage de patients répondeurs.

Le rapport efficacité/effets indésirables est donc moyen au vu de la quantité d'effet observée en termes de variation du taux d'HbA1c et des risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiovasculaire, infectieux et carcinogène qui sont mal connus.

Les résultats de la nouvelle étude en association à la metformine versée au dossier XIGDUO ne permettent pas de modifier cette appréciation. Après 16 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur du groupe dapagliflozine + metformine par rapport au groupe placebo + metformine a été observée : -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 hypoglycémiant, une étude versus placebo met en évidence 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 avec -0,86% versus -0,17% (différence entre les 2 groupes : -0,69%, IC95% [-0,89 ; -0,49]  $p < 0,0001$ ). Ce résultat exclut les données après traitement de secours, ce qui en limite la portée.

En trithérapie, avec metformine et sitagliptine, le laboratoire a fourni les résultats issus de sous-groupes de patients traités par dapagliflozine+sitagliptine+metformine ou placebo+sitagliptine+metformine 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  $\pm$  metformine. Les résultats observés sur ces sous-groupes, à caractère exploratoire, ne permettent pas d'évaluer la pertinence clinique de la trithérapie metformine+dapagliflozine+sitagliptine et donc de la situer dans la stratégie thérapeutique.

Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour.

En termes de tolérance, cette association fixe expose notamment aux événements indésirables de la dapagliflozine et de la metformine. Lors de son évaluation d'avril 2014, la Commission avait les événements indésirables les plus fréquemment observés sous dapagliflozine par rapport au placebo, à savoir hypoglycémie, infections (génitales et urinaires) et déplétion volémique, effet qui entraîne une précaution d'emploi<sup>17</sup> notamment chez les patients sous antihypertenseur ou ayant

<sup>16</sup> D. Vasilakou and al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013;159:262-74

<sup>17</sup> Le RCP précise les précautions d'utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique. En effet, en raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle, qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées. L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse ou ayant une déplétion volémique (par exemple en raison d'une maladie aigüe telle qu'une maladie gastro-intestinale). Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.



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. Par ailleurs, 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 cette classe.

## 09.4 Programme d'études

Une étude de phase III (DECLARE-TIMI58), randomisée, en double aveugle a pour objectif d'évaluer l'effet de la dapagliflozine sur la survenue des événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez des patients diabétiques de type 2. Les résultats de cette étude débutée en 2012 sont attendus en 2019.

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, groupes parallèles, a pour objectif d'évaluer l'efficacité à 24 semaines et la tolérance de la dapagliflozine 5 mg ou 10 mg en association avec l'insuline versus placebo, chez des patients diabétiques de type 1. La fin de cette étude est prévue pour mai 2017.

Une étude observationnelle de suivi de cohorte, réalisée en Europe chez des médecins généralistes, exigée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le cadre du plan de gestion de risque a pour objectif de décrire l'utilisation et les patients traités par FORXIGA (en cours).

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémiant (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphaglucohydrolases sont recommandés).

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémiant en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant<sup>18</sup>, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphaglucohydrolases, aux inhibiteurs de la DPP-4/gliptines, et au repaglinide. D'après l'avis du 23 avril 2014<sup>19</sup>, la dapagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucohydrolases ou une gliptine peuvent être ajoutés.

En trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant, la dapagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

En trithérapie + metformine + insuline, la dapagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire.

XIGDUO est l'association fixe de la dapagliflozine 5 mg et de la metformine 1000 mg, à prendre deux fois par jour.

Les spécialités XIGDUO sont un moyen thérapeutique supplémentaire :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité

---

<sup>18</sup> si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c

<sup>19</sup> Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour les spécialités FORXIGA.

d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral ;  
- chez les patients insuffisamment contrôlés 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.



**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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- Modeste lorsque XIGDUO est utilisé seul chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés, ainsi qu'en association avec un sulfamide ou avec l'insuline,
- Mal établi en association à la sitagliptine.

► XIGDUO est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, ou en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie, ou en substitution d'une association libre de dapagliflozine et metformine.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées, le poids sur la santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Le poids sur la santé publique correspondant à la sous population des patients relevant de chacune des indications de XIGDUO est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011). Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées dans l'ensemble des indications, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité XIGDUO. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de XIGDUO sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité XIGDUO n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité XIGDUO dans l'ensemble des indications de son AMM.

**En conséquence, la Commission considère que 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,**

- insuffisant en association avec la sitagliptine chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à la sitagliptine,
- 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.

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 aux posologies de l'AMM dans les indications :

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant,
- en association avec l'insuline, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

Et un avis défavorable en association avec une gliptine chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à la sitagliptine.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, la Commission considère que les spécialités XIGDUO n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

## 011.3 Population cible

La population cible de XIGDUO correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par dapagliflozine et metformine ou insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline.

A titre indicatif, la population cible de FORXIGA dans ses indications en association à l'insuline, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, en bithérapie orale est estimée à un maximum d'environ 335 600 patients.

# 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Dans la mesure où la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation, de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement, le conditionnement en boîte de 56 comprimés n'est pas adapté.

Les conditionnements en boîte de 60 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autres demandes

La Commission réévaluera la spécialité XIGDUO et, le cas échéant les autres gliptines seules ou associées à la metformine, en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des conclusions de l'évaluation européenne en cours sur les cas d'acidocétose.