

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 octobre 2015

FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés**B/28 (CIP : 34 009 266 498-0 7)****B/30 (CIP : 34 009 266 499-7 5) – conditionnement unitaire**Laboratoire **ASTRAZENECA**

DCI	dapagliflozine
Code ATC (2015)	A10BX09 (antidiabétique oral)
Motif de l'examen	Extension d'indication (en trithérapie). Réévaluation du Service Médical Rendu (en bithérapie) à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : En association à d'autres médicaments hypoglycémiants 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. »

SMR	<p>En bithérapie + metformine : modéré En trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : modéré En trithérapie + metformine + sitagliptine : insuffisant</p>
ASMR	<p>Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, la Commission considère que les spécialités FORXIGA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La dapagliflozine est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, - en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés, <p>En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date (procédure centralisée) : 12 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classement ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques sauf insuline A10BX Autres antidiabétiques sauf insuline A10BX09 Dapagliflozine

02 CONTEXTE

La dapagliflozine, principe actif de FORXIGA appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2).

Le 23 avril 2014, dans le cadre de son inscription, la Commission de Transparence avait attribué les SMR suivants :

Indication	SMR	ASMR
Monothérapie	Insuffisant	-
Bithérapie en association à l'insuline	Insuffisant	-
Bithérapie en association à la metformine	Modéré	V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2
Bithérapie en association à un sulfamide	Modéré	
Trithérapie en association à l'insuline et à la metformine	Modéré	

Sur la base de nouvelles données, le laboratoire sollicite un SMR important dans les indications :

- en bithérapie en association à la metformine (lorsque les sulfamides sont contre indiqués ou non tolérés) (réévaluation du SMR modéré actuel),
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et une gliptine (extension de la prise en charge).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :

Monothérapie

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.

Association thérapeutique

En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants 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. »

04 POSOLOGIE

« Monothérapie et association thérapeutique

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et son efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m²).

Aucun ajustement posologique n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg¹. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

En général, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

FORXIGA peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 2013⁴, 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

¹ Les comprimés dosés à 10 mg de dapagliflozine ne sont pas adaptés au traitement du patient insuffisant hépatique sévère pour lequel une posologie initiale de 5 mg est recommandée.

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^{ère} intention ou, en cas de contre-indications (CI) les sulfamides hypoglycémiant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamides hypoglycémiant en 1^{ère} intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de CI aux sulfamides hypoglycémiant, et si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c, le répaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire) ou les inhibiteurs des alphaglucosidases (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 alphaglucosidases ou les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être proposés en association à un sulfamide hypoglycémiant. L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC ≥ 30 kg/m² 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.

Certains inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 sont des outils thérapeutiques supplémentaires parmi les antidiabétiques oraux disponibles dans le DT2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association à la metformine, en cas d'intolérance ou de CI aux sulfamides hypoglycémiant : dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine,
- en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : canagliflozine, empagliflozine.

L'American Association of Clinical Endocrinologists a récemment intégré les SGLT2 dans la stratégie thérapeutique du DT2².

² Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Aace/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract. 2015 Apr 2;21(4):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) <i>Janssen Cilag</i>	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 des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.	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 hypoglycémiant ou +insuline : insuffisant Trithérapie +metformine +sulfamide hypoglycémiant ou + metformine + insuline : modéré	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.	Non

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont la canagliflozine (INVOKANA 100 mg, 300 mg) et l'empagliflozine (JARDIANCE 10 mg, 25 mg), déjà évaluées par la Commission mais, de même que la dapagliflozine, non encore inscrits sur les listes sécurité sociale et collectivités.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Danemark, Finlande	Oui	AMM
Royaume-Uni	Oui	Chez les patients CI aux sulfamides hypoglycémiants
Italie	Oui	-
Espagne	Oui	En association à la metformine et si les sulfamides ne sont pas recommandés.
Norvège, Suède	Oui	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide
Belgique	Non (évaluation en cours)	
Autriche	Oui	AMM sauf en association aux iDPP4
Australie	Oui	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide, en association aux sulfamides, en association aux iDDP4
Pays-Bas	Oui	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide, en association aux sulfamides

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 avril 2014 (Inscription)
Indication	« 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 hypoglycémiants 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). »
SMR (libellé)	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale : - en monothérapie - en bithérapie en addition à l'insuline Modéré : - en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide - en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine
ASMR (libellé)	Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline : sans objet 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 :

Études demandées	<p>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.</p> <p>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.</p>
	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données sur la dapagliflozine 10mg fournies par le laboratoire pour étayer ses demandes sont :

- Pour la réévaluation du SMR en bithérapie avec la metformine : les résultats de 2 études versus placebo chez des patients hypertendus insuffisamment contrôlés par leur traitement antihypertenseur (MB102073 et MB102077).
- Pour la prise en charge en trithérapie en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant ou + sitagliptine, les résultats de 2 études de phase III :
 - Une étude versus placebo en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (D1693C00005),
 - Une étude versus placebo en association à la sitagliptine ± metformine (D1690C000010).

09.1 Efficacité

9.1.1 Bithérapie en association avec la metformine

Dans cette indication le laboratoire a versé 2 études de supériorité, randomisées, contrôlées, en double aveugle, en groupes parallèles de comparaison de la dapagliflozine 10 mg une fois par jour à un placebo, chez des patients diabétiques de type 2, hypertendus non contrôlés par un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA II). Le diabète des patients inclus n'était pas contrôlé sous antidiabétique oral à dose stable ou par insuline en monothérapie ou en association avec un antidiabétique oral.

Les objectifs principaux étaient de comparer après 12 semaines la variation de la pression artérielle systolique (PAS) et la variation du taux d'HbA1c.

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- diabète de type 2 non contrôlé soit un taux d'HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10,5\%$, lors du recrutement,
- traitement par un antidiabétique oral à dose stable depuis au moins 6 semaines ou par une insuline à dose journalière stable en monothérapie ou en association avec un autre antidiabétique oral depuis au moins 8 semaines,
- traitement par des doses thérapeutiques stables et efficaces d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA II) depuis au moins 4 semaines,
- hypertension artérielle insuffisamment contrôlée, définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et < 165 mmHg, correspondant à la moyenne de 3 mesures consécutives, lors du recrutement et à la 1^{ère} visite de l'étude et une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 85 mmHg et < 105 mmHg, correspondant à la moyenne de 3 mesures consécutives, lors du recrutement et à la 1^{ère} visite de l'étude.

Les résultats de ces 2 études ne sont pas présentés car si la majorité des patients étaient effectivement 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 12,9% dans le groupe placebo) et glimépiride (18,7% dans le groupe dapagliflozine et 20,1% dans le groupe placebo).

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 études ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de la dapagliflozine en bithérapie en association à la metformine.

9.1.2 Trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Référence	Etude D1693C00005³
Type de l'étude	<p>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.</p> <p>Le diagramme illustre le protocole de l'étude. Une phase de stabilisation des doses des traitements antidiabétiques dure 8 semaines. À la semaine 1, les patients sont randomisés (R) dans deux groupes : Dapagliflozine 10mg + Met + Su (N=109) et Placebo + Met + Su (N=109). Le suivi à court terme se termine à la semaine 24, et le suivi à long terme se termine à la semaine 52.</p>
Objectifs de l'étude	<p>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.</p> <p>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.</p>
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • Age ≥ 18 ans • Traitement par l'association metformine et sulfamide, à doses stables : <ul style="list-style-type: none"> - dose de metformine ≥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

³ 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"> Taux d'HbA1c compris entre $\geq 7,7\%$ et $\leq 11,0\%$ au recrutement, et entre $\geq 7,7\%$ et $\leq 10,5\%$ au moment de la randomisation. <p><i>Principaux critères de non inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Diabète de type I, diabète MODY (maturity-onset diabetes of the young), diabète secondaire et diabète insipide Antécédent d'acidocétose diabétique Diabète mal contrôlé symptomatique (présence de symptômes tels que polyurie et polydipsie, baisse de poids $> 10\%$ dans les 3 mois précédant l'inclusion) Glycémie à jeun > 270 mg/dL Indice de Masse Corporel (IMC) ≥ 45 kg/m²
Produits étudiés	Dapagliflozine 10 mg/jour en 1 prise ou placebo, associés à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c après 24 semaines (Phase de suivi à court terme) ou après 52 semaines (Phase de suivi à long terme).
Taille de l'échantillon	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 ne serait disponible, estimé à 5%, un échantillon de 108 patients par 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%.
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) Les patients de la phase d'extension à long terme n'ont pas fait l'objet d'une randomisation spécifique (maintien des groupes définis lors de la phase à court terme).

RESULTATS

Caractéristiques des patients	<p>Un total de 219 patients a été randomisé en 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> 109 patients dans le groupe dapagliflozine 10mg + metformine + sulfamide. 109 patients dans le groupe placebo + metformine + sulfamide. <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>Tableau 1 : Sorties d'étude à 24 semaines</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. 49% des patients étaient 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 ≥ 25 kg/m² et 63% de patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). Le nombre de patients avec IMC \geq</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)												

25 kg/m² 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 (DFGe) estimés 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) \geq 90 ml/min/1,73 m²,
- 58% des patients avec une insuffisance rénale légère (DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73 m²),
- 12% des patients avec une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²).

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).

Phase d'extension à 1 an :

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 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
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 (δ)		-0,74 (0,1387)
	IC95%		[-1,01 ; -0,46]
	p versus placebo		p<0,0001

N : nombre de patients de la population ITT

δ : standard deviation (écart-type)

9.1.3 Trithérapie en association avec la metformine + sitagliptine

Une étude⁴ 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

⁴ 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.

± 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 $\geq 1\ 500\ \text{mg/j}$ ou sitagliptine $100\ \text{mg/j}$ ± metformine $\geq 1\ 500\ \text{mg/j}$ ou vildagliptine $100\ \text{mg/j}$ ± metformine $\geq 1\ 500\ \text{mg/j}$, 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 $100\ \text{mg/jour}$,
- Strate 2 : sitagliptine $100\ \text{mg/jour}$ + 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 ($2\ \text{à}\ 6\ \text{mg/jour}$) 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.

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 de la strate 1 par rapport à la strate 2 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 $2\ 000\ \text{mg/jour}$.

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% [-0,58 ; -0,23] p<0,0001).

Tableau 2 : Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines (LOCF)

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

δ = Ecart-type, δe = Ecart-type estimé, LOCF = Last Observation Carried Forward

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

✓ Etude en trithérapie en association avec metformine et 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 3 : événements indésirables à 52 semaines après traitement de secours

N (%)	Placebo (n=109)	Dapagliflozine 10mg (n=109)
Au moins un EI	80 (73,4)	76 (69,7)
EI les plus fréquents (≥ 5%)		
Rhinopharyngite	7 (6,4)	11 (10,1)
Bronchite	3 (2,8)	9 (8,3)
Infection 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 majeure⁵ 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 (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

⁵ 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.

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 liées 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

Depuis l'examen de FORXIGA par la Commission de Transparence en date du 23 avril 2014, le RCP n'a pas été modifié.

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 2013⁶ 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^{7,8,9}. 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

⁶ FDA Briefing documents: Advisory Committee Meeting December 12, 2013.

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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2849-52.

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 Données d'utilisation/de prescription

FORXIGA n'est pas commercialisé en France. Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude rétrospective d'utilisation réalisée en Allemagne chez 1 405 patients entre novembre 2012 et avril 2014, à partir de la base de données IMS Disease Analyzer. Selon ces données, la dapagliflozine était prescrite majoritairement en addition et non en remplacement du traitement précédemment utilisé (85,1% (n=1196/1405)). Pour les autres cas, la dapagliflozine remplaçait le plus souvent l'inhibiteur de DPP-4 précédemment utilisé (5,4%, n=76/1405). Environ 28,5% (n=325/1234) des patients sous dapagliflozine 10 mg étaient traités en monothérapie. Dapagliflozine 10 mg était majoritairement prescrite en association en bi ou en trithérapie. Dapagliflozine 10 mg était plus fréquemment associée à un biguanide seul (12,3% n=152/1234) et en trithérapie associée à un biguanide et à un inhibiteur de la DPP-4 (13,2%, n=163/1234).

09.4 Résumé & discussion

Pour étayer sa demande de réévaluation du SMR en bithérapie avec la metformine, le laboratoire a fourni les résultats de 2 études versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés, dont l'hypertension était insuffisamment contrôlée par leur traitement antihypertenseur (MB102073 et MB102077). Les résultats de ces 2 études ne sont pas exploitables pour étayer la quantité d'effet de la dapagliflozine en bithérapie avec la metformine. En effet, si la majorité des patients étaient effectivement traités par metformine (environ 90%), une proportion non négligeable (>40%) ont également reçu des sulfamides hypoglycémiant dans les 2 groupes. De plus, dans l'étude MB102073, 6 % des patients étaient traités par une insuline (7,6% dans l'étude MB102077).

En trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, le laboratoire a fourni une étude versus placebo. 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 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, en association à la metformine et à la 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 ± 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.

Sur le plan de la tolérance, lors de son évaluation d'avril 2014, la Commission avait noté 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'emploi¹⁰ notamment chez les patients sous antihypertenseur ou ayant une maladie 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 classe des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2, incluant celui de la dapagliflozine.

09.5 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 pour 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

La dapagliflozine est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- **en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémifiants,**
- **en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémifiants, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.**

En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.

¹⁰ 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 aiguë 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.

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.

▀ FORXIGA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

▀ Il s'agit d'un médicament à visée curative.

▀ En bithérapie avec la metformine et en trithérapie en association avec metformine et sulfamide, le rapport efficacité/effet indésirables est modeste.

En trithérapie en association avec metformine et gliptine, le rapport efficacité/effet indésirables ne peut être qualifié, en l'absence de données cliniques pertinentes.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ La dapagliflozine est un médicament supplémentaire parmi les antidiabétiques oraux disponibles dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association à la metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémifiants,
- en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémifiants,

En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.

▀ Intérêt de santé publique :

Du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications micro- 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 FORXIGA 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 les indications faisant l'objet de cet avis, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité FORXIGA. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de FORXIGA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles. Il n'est pas attendu d'impact de FORXIGA sur l'organisation des soins. 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 ainsi que sur sa tolérance.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité FORXIGA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité FORXIGA dans les indications de son AMM objet du présent avis.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FORXIGA :

- **Reste modéré dans l'indication en bithérapie avec la metformine,**
- **Est modéré dans l'indication en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémifiant,**
- **Est insuffisant dans l'indication en trithérapie en association avec la metformine et une gliptine.**

La Commission donne un avis :

- favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en bithérapie avec la metformine » et aux posologies de l'AMM.
- 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 dans l'indication « en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant » et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en trithérapie en association avec la metformine et une gliptine ».

► 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 FORXIGA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

011.3 Population cible

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine et contre-indiqués pour les sulfamides ou sous bithérapie metformine+sulfamide.

Le calcul de la population cible de FORXIGA a été réalisé à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et du panel LPD-CEGEDIM.

En 2012, l'EGB a permis d'identifier 26 308 patients diabétiques, soit 2 943 147 après extrapolation à la France. Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 91,9 % des patients diabétiques auraient un diabète de type 2. Ainsi le nombre de patients diabétiques de type 2 en France serait de 2 714 292. Le nombre de patients traités par :

- Monothérapie avec metformine serait de : 702 905, parmi lesquels 8 % présenteraient des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémifiants (étude HAS 2006), ce qui représenterait une intolérance, soit 56 232 patients.
- Bithérapie metformine/sulfamide: 274 733,

Le panel LPD-CEGEDIM correspond à un recueil de données longitudinales effectué par un échantillon représentatif de médecins libéraux en France. Dans cette base de données, 4 208 patients étaient en monothérapie orale sous metformine dont 19,4 % avaient une HbA1c>7,0 %.

De la même façon, 1 486 patients étaient sous bithérapie metformine/sulfamide, dont 45,4 % avaient une HbA1c<7,0 %.

Ainsi, sur la base de ces données, le nombre de patients en France insuffisamment contrôlés sous metformine en monothérapie avec intolérance aux sulfamides serait de 10 185, de 124 795 sous bithérapie metformine/sulfamide.

La population cible est estimée à 134 980 patients.

Conclusion

La population cible de FORXIGA dans ses indications en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec metformine et sulfamide est comprise au sein d'une population de 134 980 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Autres demandes

La Commission réévaluera la spécialité FORXIGA et, le cas échéant les autres gliflozines 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.