



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

dapagliflozine

FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé

canagliflozine

INVOKANA 100 mg, comprimé pelliculé

empagliflozine

JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé pelliculé

dapagliflozine/metformine

XIGDUO 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

empagliflozine/metformine

SYNJARDY 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

TABLE DES MATIERES

01	Résumé & discussion	4
01.1	Efficacité	5
01.2	Tolérance	9
01.3	Discussion	11
02	Contexte - Périmètre de la réévaluation	13
03	Besoin médical	19
03.1	Diabète de type 2	19
03.2	Maladie rénale chronique	22
04	Comparateurs cliniquement pertinents	23
04.1	Médicaments	23
4.1.1	Dans l'indication diabète de type 2	23
4.1.2	Dans l'indication du diabète de type 2 avec maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 et albuminurie	28
04.2	Comparateurs non médicamenteux	29
05	Informations sur l'indication évaluée au niveau international	29
05.1	FORXIGA (dapagliflozine)	29
05.2	XIGDUO (dapagliflozine/metformine)	30
05.3	INVOKANA (canagliflozine)	30
05.4	JARDIANCE (empagliflozine)	31
05.5	SYNJARDY (empagliflozine/metformine)	32
06	Rappel des précédentes évaluations	32
06.1	FORXIGA (dapagliflozine)	32
06.2	XIGDUO (dapagliflozine/metformine)	33
06.3	INVOKANA (canagliflozine)	34
06.4	JARDIANCE (empagliflozine)	35
06.5	SYNJARDY (empagliflozine/metformine)	37
07	Analyse des données disponibles	37
07.1	Présentation synthétique des données disponibles (déjà analysées par la Commission et nouvelles données), molécule par molécule	38
7.1.1	FORXIGA (dapagliflozine)	38
7.1.2	XIGDUO (dapagliflozine/metformine)	39
7.1.3	INVOKANA (canagliflozine)	39
7.1.4	JARDIANCE (empagliflozine)	42
7.1.5	SYNJARDY (empagliflozine/metformine)	44
7.1.6	Autres données	44
07.2	Efficacité	45
7.2.1	FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine)	45
7.2.2	INVOKANA (canagliflozine)	54
7.2.3	JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine)	81
7.2.4	Données sur l'ensemble de ces molécules	90
07.3	Qualité de vie	91
07.4	Tolérance	91
7.4.1	Données issues des études cliniques	91
7.4.2	Données d'utilisation issues d'études sur bases de données	111
7.4.3	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	116

7.4.4	Données issues des PSUR.....	118
7.4.5	Données issues du RCP	119
7.4.6	Autres données.....	127
07.5	Données d'utilisation.....	130
07.6	Programme d'études.....	130
7.6.1	FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine)	130
7.6.2	INVOKANA (canagliflozine)	130
7.6.3	JARDIANCE (empagliflozine)	130
08	Place dans la stratégie thérapeutique	131
08.1	Dans le diabète de type 2	131
08.2	Dans la sous entité des patients diabétiques avec une maladie rénale chronique	132
09	Annexe 1 : résultats sur la variation d'HbA1c	136
09.1	FORXIGA (dapagliflozine)	136
9.1.1	Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec FORXIGA (dapagliflozine)	136
09.2	XIGDUO (dapagliflozine/metformine).....	139
9.2.1	Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec XIGDUO (dapagliflozine/metformine).....	139
09.3	INVOKANA (canagliflozine)	140
9.3.1	Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec INVOKANA (canagliflozine)	140
09.4	JARDIANCE (empagliflozine)	143
9.4.1	Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec JARDIANCE (empagliflozine)	143
010	Annexe 2 : INVOKANA (canagliflozine) : schéma de l'étude CREDENCE	146

01 RESUME & DISCUSSION

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 et leur bonne information est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus du myocarde ou un AVC.

L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient et d'une approche globale est majeure dans la prise en charge de la maladie. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques, comme la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines sont la classe la plus récente des antidiabétiques de type 2. Les représentants de cette classe bloquent en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant son excrétion urinaire.

A ce jour, cette classe comporte 4 molécules ayant une AMM en France : la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, et l'ertugliflozine.

La réévaluation porte sur 3 de ces molécules, à savoir la canagliflozine 100 mg, principe actif d'INVOKANA, la dapagliflozine 10 mg principe actif de FORXIGA et de XIGDUO 5 mg (en association avec la metformine 1000 mg), et l'empagliflozine 10 et 25 mg, principe actif de JARDIANCE. De plus, une inscription au remboursement est sollicitée pour l'association fixe d'empagliflozine dosée à 5 mg et 12,5 mg (en association avec la metformine 1000 mg) SYNJARDY. Toutes ces spécialités s'administrent par voie orale sous forme de comprimé pelliculé.

Une synthèse des revendications des laboratoires et des nouvelles données fournies figure dans le tableau ci-après.

Synthèse des revendications des laboratoires et des nouvelles données fournies

<p>FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine) XIGDUO, comprimé pelliculé (dapagliflozine/metformine) Réévaluation du SMR dans les associations où le SMR est actuellement modéré (indication restreinte) et de l'ASMR</p> <p>Etude sur des critères cardiovasculaires DECLARE-TIMI réalisée chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire ou avec au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (autre que le diabète de type 2), et comparant dapagliflozine versus placebo, en association à un traitement antidiabétique optimisé.</p> <p>INVOKANA 100 mg, comprimé pelliculé (canagliflozine) Réévaluation en vue d'une inscription dans une sous-population de l'AMM, à savoir les patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard.</p>

<p>Etude (CREDESCENCE) chez des patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique et une albuminurie, traités par IEC ou sartan, qui a comparé l'association canagliflozine + traitement standard versus placebo + traitement standard, sur un critère de jugement principal composite « réduction du doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale chronique terminale, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire »</p> <p>Programme d'étude de sécurité cardiovasculaire CANVAS réalisé chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire et comparant canagliflozine versus placebo, en association à un traitement antidiabétique optimisé.</p> <p>Méta-analyse des données de tolérance des études CANVAS, CANVAS-R et CREDESCENCE suite à la détection d'un signal d'augmentation du risque d'amputation sous canagliflozine.</p> <p>Etude de cohorte observationnelle, rétrospective issue de l'analyse de 4 bases de données américaines réalisée dans l'objectif d'évaluer le risque d'amputation d'un membre inférieur</p> <p>Etude de phase IV (DIA4004) en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement de la canagliflozine versus placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique insuffisant sous metformine et sitagliptine.</p>
<p>JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé pelliculé (empagliflozine) Réévaluation en vue d'une inscription dans les associations où le SMR était antérieurement important (avant l'octroi du SMR insuffisant).</p> <p>Aucune nouvelle étude clinique fournie. Données issues du suivi de pharmacovigilance. Une étude rétrospective, observationnelle sur bases de données américaines OBSERVE-4D sur la canagliflozine/ risque d'amputations. 3 études observationnelles sur bases de données américaines sur l'utilisation des iSGLT2 et la survenue de gangrène de Fournier. Une méta-analyse publiée en 2019 sur la survenue des événements indésirables d'intérêt avec les iSGLT2.</p>
<p>SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé (empagliflozine/metformine) Inscription</p> <p>Pas d'étude clinique de phase III avec l'association fixe Une étude de bioéquivalence et une étude de non-infériorité de la prise unique par jour versus 2 prises/jour d'empagliflozine</p>

01.1 Efficacité

Dans ses évaluations antérieures des spécialités à base des 3 gliflozines, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, la Commission avait uniquement évalué des études portant sur la variation de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, excepté pour JARDIANCE (empagliflozine) pour lequel la Commission avait évalué à 2 reprises l'étude sur des critères cardiovasculaires EMPA-REG OUTCOME.

Les études portant sur la variation de l'HbA1c étaient majoritairement des études versus placebo, quelques études ayant été réalisées versus un sulfamide hypoglycémiant. Il s'agissait d'études réalisées en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie.

En monothérapie les études étaient toutes réalisées versus placebo, l'absence de comparaison de la gliflozine à un sulfamide hypoglycémiant, ne permettait pas de positionner et d'évaluer la gliflozine en monothérapie par rapport aux sulfamides, les gliflozines étant indiquées en monothérapie chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine, justifiant par conséquent un SMR insuffisant dans cette indication.

Depuis l'examen de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine par la Commission en 2016, la canagliflozine a également fait l'objet d'une étude portant sur des critères cardiovasculaires dans le programme CANVAS, ainsi que la dapagliflozine dans l'étude DECLARE-TIMI 58. Ces études versus placebo portent sur des patients diabétiques de type 2 avec des facteurs de risques de maladie cardiovasculaire, en sus de leur maladie diabétique, en prévention primaire ou secondaire. Il s'agit d'études de non-infériorité puis de supériorité sur un critère de jugement principal

composite dit «3P-MACE » à 3 composantes (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) en tant que critère de jugement principal.

De plus, la canagliflozine a été évaluée versus placebo, en ajout au traitement standard, dans l'étude de phase III CREDENCE sur un critère composite à composantes rénale et cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 et une albuminurie, population pour laquelle les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles sont anciennes et limitées, et constituant une sous-population de diabétiques particulièrement à risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale, nécessitant au stade ultime une dialyse/transplantation. Les moyens thérapeutiques pour cette sous-population de patients diabétiques de type 2 sont donc actuellement limités et à fort impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins lorsque la dialyse ou la transplantation est l'ultime recours. Cette étude a été arrêtée suite à une analyse intermédiaire prévue au protocole en raison des résultats d'efficacité constatés de la canagliflozine dans cette population de diabétiques particulièrement à risques.

Il est rappelé que lorsqu'un critère composite est utilisé la démonstration n'est recherchée que sur le composite lui-même et non pas sur ses composantes (sauf si les composantes sont intégrées ensuite dans la hiérarchie des tests statistiques en tant que telle). Le fait qu'une composante ne présente pas de différence statistiquement significative ne soulève pas de problèmes méthodologies puisque la puissance est garantie par le calcul de l'effectif pour le critère composite et non pour les composantes.

► L'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine

L'étude EMPA-REG OUTCOME a été la première étude réalisée avec une gliflozine. Pour rappel, l'objectif principal de l'étude de sécurité cardiovasculaire EMPA-REG OUTCOME précédemment évaluée par la Commission dans son avis du 19/10/2016, était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et, secondairement l'efficacité, à long terme de l'empagliflozine (résultats groupés 10 et 25 mg) versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.

Elle porte sur 7 020 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, c'est-à-dire des patients avec antécédent de maladie cardiovasculaire (avec une preuve de maladie coronarienne artérielle pour 75,6% des patients, un antécédent d'AVC pour 23,3%, une atteinte artérielle périphérique pour 20,8%).

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE.

Cette étude a mis en évidence que l'association de l'empagliflozine à un traitement antidiabétique standard était non inférieure au placebo, en association à un traitement antidiabétique standard concernant le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (critère composite de morbi-mortalité 3P-MACE ; critère de jugement principal) avec un HR de 0,86 (IC95% : [0,74 ; 0,99] ; $p < 0,0001$ unilatéral pour la non-infériorité, borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < à la marge de non-infériorité de 1,3) (critère principal – non-infériorité).

Les analyses hiérarchisées prévues au protocole ont mis en évidence :

- la non-infériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 4P-MACE avec un HR de 0,89 (IC95% : [0,78 ; 1,01] ; $p < 0,0001$ unilatéral pour la non-infériorité, borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < à la marge de non-infériorité de 1,3) (critère secondaire dit « majeur » - non-infériorité),
- la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 3P-MACE (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < 1, p bilatéral = 0,0382) (critère principal – supériorité). Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 4P-MACE (NS) (critère secondaire dit « majeur » - supériorité).

Dans ses avis du 19/10/2016 et du 27/02/2019, la Commission avait estimé que cette étude, conçue pour répondre aux exigences des autorités sur la tolérance cardiovasculaire des nouveaux antidiabétiques mis sur le marché, rassurait sur l'absence de sur-risque d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, mais que cette étude n'avait pas le niveau de preuve requis pour

démontrer un bénéfice sur la réduction des événements cardiovasculaires et la mortalité avec l'empagliflozine, compte tenu de sa méthodologie.

► **Le programme CANVAS avec la canagliflozine**

Postérieurement à l'étude EMPA-REG OUTCOME, le programme CANVAS, issu du regroupement des études CANVAS et CANVAS-R, a comparé la canagliflozine versus placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE avec une 1^{ère} étape de non-infériorité (correspondant à l'évaluation de la sécurité cardiovasculaire pour répondre aux exigences des autorités d'enregistrement) puis une supériorité (en vue de démontrer un bénéfice sur ce même critère). Les conditions de la réalisation de cette transformation ont soulevé des problématiques méthodologiques qui ont été prises en compte et décrites dans la publication de Neal B et al¹.

Au total, 10 143 patients ont été randomisés : 4 347 dans le groupe placebo et 5 795 dans le groupe canagliflozine, tous deux associés au traitement standard.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63 ans (ET 8,27). Dans chaque groupe, 46% des patients avaient au moins une complication microvasculaire du diabète. Le DFG moyen était de 76,2 ml/min/1,73m² (ET 20,84) dans le groupe placebo et de 76,7 ml/min/1,73 m² (ET 20,28) dans le groupe canagliflozine ; respectivement 22,0% et 23,0% avaient une microalbuminurie et 8,2% et 7,1% une albuminurie. Environ deux tiers des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire. Environ 15% des patients avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque et la majorité des patients (90%) étaient hypertendus.

Un événement du critère composite 3P-MACE a été observé chez 426 des 4 347 patients du groupe placebo (soit 9,8%) et chez 585 des 5 795 patients du groupe canagliflozine (soit 10,1%), avec un hazard ratio de 0,86 (IC95% [0,75 ;0,97], p de non-infériorité < 0,001). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% étant inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 1,3, la non-infériorité de la canagliflozine par rapport au placebo a été établie sur le critère composite 3p-MACE (critère de jugement principal composite, Population ITT).

Il a été mis en évidence une supériorité en faveur du groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo sur le critère 3P-MACE (p de supériorité = 0,0158, test bilatéral).

► **Etude DECLARE -TIMI 58 avec la dapagliflozine**

Cette étude publiée en 2019 avait pour objectif d'évaluer l'effet de la dapagliflozine versus placebo, tous 2 en association au traitement standard, sur des critères cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (prévention primaire) ou avec une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire). La 1^{ère} étape de l'analyse hiérarchique testait l'hypothèse d'une non-infériorité de la dapagliflozine sur le critère composite 3P-MACE puis dans une seconde étape, une supériorité était testée sur 2 co-critères primaires :

- le critère composite comprenant le délai jusqu'à la survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou le décès cardiovasculaire (CV),
- et le critère composite 3P-MACE.

Un total de 17 160 patients a été randomisé : 8 582 dans le groupe dapagliflozine et 8 578 dans le groupe placebo. Les patients étaient en majorité de sexe masculin (62,6%). La population incluse était âgée de 63,9 ± 6,8 ans en moyenne. Une majorité de patients n'avait pas de maladie CV (prévention primaire) (n=10 186, 59,4%) et 40,6% (n=6 974) avaient une maladie CV (prévention secondaire).

Il a été démontré selon la séquence hiérarchique :

- la non-infériorité de la dapagliflozine versus placebo sur le critère de jugement principal composite 3P- MACE avec un HR = 0,93 ; IC95% [0,84-1,03], p<0,001 ; la limite supérieure de l'IC95% étant < 1,3 (population FAS). Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse de sensibilité en per protocole.

¹ Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(7):926-935. doi:10.1111/dom.12924).

- la supériorité de la dapagliflozine versus placebo sur le co-critère de jugement principal « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » (4,9% des patients dapagliflozine versus 5,8% des patients placebo, soit un HR = 0,83 ; IC95% [0,73-0,95], p=0,005).
Ce résultat est porté par les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec 2,5 % des patients dans le groupe dapagliflozine versus 3,3 % dans le groupe placebo soit un HR = 0,73, IC95% [0,61-0,88], p<0,001 (analyse exploratoire). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les décès CV (analyse exploratoire).
- l'absence de démonstration de la supériorité de la dapagliflozine versus placebo sur le 3P-MACE associant décès d'origine CV, infarctus du myocarde ou AVC ischémique avec un HR = 0,93 ; IC95% [0,84-1,03], NS.

▀ Etude avec la canagliflozine dans la maladie rénale du patient diabétique de type 2

L'étude de phase III (CREDENCE) de supériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles a comparé l'association canagliflozine + traitement standard versus placebo + traitement standard, sur un critère de jugement principal composite « réduction du doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale chronique terminale, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire » chez des patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique et une albuminurie (DFGe ≥ 30 et < 90 ml/min/1,73m², un rapport albumine/créatinine urinaire > 300 mg/g et $\leq 5 000$ mg/g), traités par IEC ou sartan. Tous les patients devaient avoir reçu une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines avant randomisation. Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire suite à une recommandation d'arrêt précoce de l'étude constatant une efficacité de la canagliflozine.

Au total, 4 401 patients ont été randomisés dans l'étude : 2 199 dans le groupe placebo et 2 202 dans le groupe canagliflozine 100 mg. La moyenne d'âge des patients était de 63 ans (ET : 9,20) dans les 2 groupes. Tous les patients avaient une maladie rénale chronique. Le DFGe moyen était de 56,2 ml/min/1,73m² avec 60 % de la population avec un DFGe moyen inférieur à 60,0 ml/min/1,73 m² et 40,2 % avec un DGGe $\geq 60,0$ ml/min/1,73 m². Un taux de 64% des patients avait au moins deux complications microvasculaires. Une proportion de 88% des patients avait une albuminurie. La moitié (50,4%) des patients avait un antécédent de maladie cardiovasculaire. La plupart des patients (97%) avait des antécédents d'hypertension artérielle. A l'inclusion la PAS était > 140 mmHg pour 45,6% des patients et la PAD était > 90 mmHg pour 8,2% des patients.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c de l'ensemble des patients était de 8,27% (ET 1,313), dont 14,8% avait un taux $< 7\%$.

La posologie de la canagliflozine dans cette étude était de 100 mg/jour².

A la date d'analyse, le 30 octobre 2018 (analyse intermédiaire finale), après un suivi médian de 2,7 ans, la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo a été démontrée sur :

- le critère de jugement principal composite : 43,21 événements pour 1000 patients-années dans le groupe canagliflozine *versus* 61,24 événements pour 1000 patients-années dans le groupe placebo; HR=0,70 IC95% [0,59 ; 0,82] ; p<0,0001 (Population ITT).

Tableau 1 : Résultat relatif au critère de jugement principal composite – Population ITT

Critère	Placebo + TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		Hazard Ratio (IC95%)	P
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
Critère de jugement principal composite	340/2199 (15,5)	61,24	245/2202 (11,1)	43,21	0,70 (0,59 ; 0,82)	< 0,0001
<i>Doublement de la créatinine sérique</i>	188/2199 (8,5)	33,78	118/2202 (5,4)	20,73	0,60 (0,48 ; 0,76)	< 0,0001

² Selon l'AMM, chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, et dont le DFGe est ≥ 60 mL/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour.

Critère	Placebo + TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		Hazard Ratio (IC95%)	P
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
IRCT	165/2199 (7,5)	29,44	116/220 2 (5,3)	20,37	0,60 (0,48 ; 0,86)	0,0014
Mortalité rénale	5/2199 (0,2)	0,87	2/2202 (0,1)	0,35	Non calculable	-
Mortalité cardiovasculaire	140/2199 (6,4)	24,38	110/220 2 (5,0)	19,01	0,78 (0,61 ; 1,00)	0,0496, NS

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale, TTT standard : traitement standard (standard of care), PA : patients-années

- les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- le critère « mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » : HR = 0,69 (IC95% [0,57 ; 0,83] p<0,0001
- le critère 3P-MACE : HR = 0,80 (IC95% : 0,67 ; 0,95, p=0,0121).
- le critère « hospitalisations pour insuffisance cardiaque » HR = 0,61 IC95% [0,47 ; 0,80], p=0,0003
- le critère composite rénal « doublement de la créatinine sérique, IRCT et mortalité rénale » : HR = 0,66 IC95% [0,53 ; 0,81], p<0,0001,

L'étude supportive de phase IV (DIA4004) de variation d'HbA1c avec la canagliflozine utilisée en trithérapie (+ metformine + sitagliptine) versus placebo a démontré chez 218 patients, et après 26 semaines de traitement, une réduction de d'HbA1c de -0,91% dans le groupe canagliflozine (méthode des moindres carrés), versus -0,01% dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe -0,89% IC95% [-1,193 ; -0,592], p<0,001 (critère de jugement principal).

Les données disponibles ont également mis en évidence un effet modeste sur la perte de poids ainsi que sur la pression artérielle de ces molécules

01.2 Tolérance

L'étude DECLARE-TIMI 58, avec la dapagliflozine portant sur 17 160 patients avait une durée médiane de 48 mois avec 16 906 patients (98,5%) ayant terminé l'étude.

La durée moyenne d'exposition a été de 42,8 ± 14,6 mois dans le groupe dapagliflozine versus 41,6 ± 15,1 mois dans le groupe placebo. Près de la moitié (49,8%) de la population a été traitée pendant au moins 48 mois, 13,1% pendant au moins 54 mois.

L'incidence de survenue de la **gangrène de Fournier** était faible et inférieure dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo concernant l'incidence : 2 (<0,1%) dans le groupe dapagliflozine versus 8 (0,1%) dans le groupe placebo (en analyse SAS). Dans l'analyse « on treatment », un cas est survenu chez un patient traité par dapagliflozine versus 5 cas chez des patients du groupe placebo.

L'incidence de survenue des événements indésirables était identique entre les 2 groupes concernant les taux de patients ayant subi une **amputation** avec 123 patients (1,4%) dans le groupe dapagliflozine versus 113 (1,3%) dans le groupe placebo. L'incidence de survenue d'une amputation était similaire dans les 2 groupes : 3,4 (groupe dapagliflozine) versus 3,3 (groupe placebo) événements pour 1 000 PA. Davantage de patients sous dapagliflozine avaient plus d'une amputation/patient versus les patients sous placebo.

L'incidence de survenue des événements était plus élevée dans le groupe dapagliflozine versus le groupe placebo concernant :

- La survenue d'une **infection génitale grave et/ou responsable d'une interruption prématurée de traitement** (2,5 versus 0,3 événements pour 1 000 PA). Les interruptions prématurées de traitement étaient majoritairement liées à des infections non graves (74 cas

vs 7 cas), 2 cas d'infections graves sont recensés dans chaque groupe. Cet effet indésirable était possiblement lié à l'élimination urinaire du glucose.

- Les **acidocétoses confirmées ou probables**³ : 27 (0,3%) versus 12 (0,1%) cas soit un taux d'évènement de 0,9 versus 0,4 pour 1 000 patients-année respectivement.
- Concernant les **acidocétoses diabétiques confirmées par le comité d'adjudication** : 20 cas (0,2%) versus 9 (0,1%).

L'étude CREDENCE avec la canagliflozine dans la maladie rénale du diabétique de type 2 n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des **amputations** qui était de 12,34 dans le groupe canagliflozine versus 11,19 amputations pour 1000 patients années dans le groupe placebo (soit une différence de 1,16 ; IC95% [-2,87 ; 5,18]), ni de gangrène de Fournier. Le taux d'incidence des **acidocétoses diabétiques** était supérieur dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo avec 2,17 versus 0,20 pour 1 000 patients-années (différence de 1,96 évènements pour 1 000 patients-années IC95% [0,32 ; 3,14]).

Dans le programme CANVAS avec la canagliflozine, le taux d'incidence des amputations était 2 fois plus important chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire traités par canagliflozine par rapport à ceux du groupe placebo, avec une incidence respective d'amputations de 6,3 versus 3,4 pour 1 000 patient-années, HR = 1,97 IC95% [1,41 ; 2,75].

L'augmentation du risque d'amputation associé à la canagliflozine concernait principalement les amputations mineures (avec une incidence/1000 PA de 2,87 dans le groupe placebo versus 5,08 dans le groupe canagliflozine), et dans une moindre mesure les amputations majeures (0,93/1000 PA dans le groupe placebo versus 1,82/1000 PA dans le groupe canagliflozine).

Ce sur-risque d'amputation apparaissait dès la 26^e semaine dans le programme CANVAS. Dans le groupe canagliflozine, le risque d'amputation apparaissait dès le début du traitement, et n'augmentait pas avec l'exposition à la canagliflozine.

La recherche des facteurs de risques potentiels de l'amputation a identifié les caractéristiques suivantes : antécédent d'amputation, maladie vasculaire périphérique, neuropathie, HbA1c >8%, genre, maladie cardiovasculaire, traitement par l'insuline, traitement par un diurétique de l'anse, néphropathie, rétinopathie, diabète d'au moins 10 ans.

L'antécédent d'amputation représentait le principal facteur de risque d'une nouvelle amputation, multipliant ce risque par 20 par rapport à un patient qui n'a jamais été amputé. La canagliflozine représentait un facteur de risque d'amputation, dans la population du programme CANVAS (HR : 1,79 ; IC95% [1,28 ; 2,50]).

Le sur-risque d'amputation avec la canagliflozine n'a pas été identifié dans les études non-CANVAS (HR : 0,23 IC95% [0,06 ; 0,89]) et dans l'étude CREDENCE (HR : 1,11 IC95% [0,79 ; 1,56]). Ces études non-CANVAS avaient une durée de suivi inférieure à celle du programme CANVAS (0,9 ans en moyenne, soit plus de 46 semaines, contre 188,19 semaines en moyenne dans le programme CANVAS), mais suffisante pour détecter un sur-risque d'amputation, visible dès 26 semaines dans le programme CANVAS.

La proportion de patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires et de maladie vasculaire athéroscléreuse était nettement supérieure dans le programme CANVAS (65,6% et 72,2% respectivement) par rapport aux études non-CANVAS (6,6% et 18,1% respectivement) et à l'étude CREDENCE (50,4% et 50,4% respectivement). Une hypothèse pourrait être que le sur-risque d'amputation, observé uniquement dans le programme CANVAS soit spécifique à la population de patients DT2 avec antécédent de maladie vasculaire périphérique.

Dans le programme CANVAS, le taux d'incidence des **fractures** était de **15,40 versus 11,93 fractures pour 1000 patients-années dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement (différence de 3,47 fractures pour 1000 patients-années)**. Aucun sur-risque de fracture n'a été observé dans CANVAS-R, les études non-CANVAS et l'étude CREDENCE.

³ L'acidocétose diabétique probable (7 cas vs 3 cas) a été définie comme étant un évènement ne répondant pas aux critères stricts de l'acidocétose diabétique confirmée en raison d'un bilan biochimique incomplet, mais pour lequel le contexte clinique (antécédents, symptômes et examen physique) était compatible avec une acidocétose dans un contexte d'absence d'alternative diagnostique.

Les taux d'incidence des **acidocétoses diabétiques** étaient de 0,62 et 0,29 pour 1 000 patients-années respectivement dans les groupes canagliflozine et placebo (différence de 0,33 événements pour 1 000 patients-années, IC95% [-0,14 ; 0,80]).

Le taux d'incidence des **infections génitales mycotiques masculines** était de 31,74 et 9,62 événements pour 1000 patients-années dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement, avec une différence de 22,12 événements pour 1000 PA (IC95% [18,22 ; 26,02]).

Au cours du programme CANVAS, les taux d'incidence des événements de **photosensibilité** étaient de 1,03 et 0,26 événements pour 1000 PA dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement (différence des taux d'incidence de 0,77, IC95% [0,17 ; 1,37]).

Le sur-risque de photosensibilité associé à la canagliflozine a été uniquement observé dans l'étude CANVAS, et pas dans l'étude CANVAS-R, ni dans les études non-CANVAS et CREDENCE.

La photosensibilité n'a pas été considérée comme un nouvel EI potentiel en raison de la faible incidence observée, de l'absence de relation dose-réponse et de l'incohérence des résultats dans les ensembles de données (CANVAS, CANVAS-R, études non-CANVAS et CREDENCE).

La méta-analyse des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE sur le risque d'amputations collige les données des 3 études portant sur des populations différentes, et dont les caractéristiques diffèrent entre les études. Une hétérogénéité a été observée dans la population « pendant l'étude ». Cette hétérogénéité n'a pas pu être formellement mise en évidence dans la population « pendant le traitement », à cause d'un manque de puissance, étant donné le faible nombre d'événements recensés dans cette population d'analyse. Par conséquent, les résultats de cette analyse sont à interpréter avec prudence. Le taux d'incidence des amputations non traumatiques était de 7,54 pour 1 000 patients-années dans le groupe canagliflozine combinée + TTT standard versus 5,21 pour 1 000 patients-années dans le groupe TTT standard, avec un HR = 1,59 ; IC95 % [1,22 ; 2,07].

La comparaison de l'association de la canagliflozine au seul dosage de 100mg + TTT standard au TTT standard seul, (études CANVAS et CREDENCE) montrait des résultats similaires, avec un HR de 1,50 IC5% [1,09 ; 2,06].

En ce qui concerne l'empagliflozine (JARDIANCE), les données issues du suivi de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de nouveau signal avec cette molécule. Il est à noter que par rapport à la précédente version du plan de gestion des risques fournie dans le dossier de réévaluation soumis en juin 2018 (ayant conduit à l'avis de la Commission de la Transparence du 27/02/2019, la gangrène de Fournier n'a pas été rajoutée au PGR de JARDIANCE comme un risque important à suivre.

Les résultats des différentes des études observationnelles, rétrospectives, sur bases de données médico-administratives américaines ou européennes montrent des résultats hétérogènes sur le sur-risque d'amputation avec ces molécules. La transposabilité à la population française des résultats portant sur l'analyse de patients traités aux USA est limitée.

01.3 Discussion

Suite à la 1^{ère} étude ciblée sur des critères cardiovasculaires, à savoir EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine qui suggérait un bénéfice sur le critère de jugement composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal, les études CANVAS avec la canagliflozine et DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine, apportent des résultats concordants quant aux bénéfices de ces molécules sur des critères CV cliniquement pertinents, à savoir le critère de jugement principal composite 3P-MACE et le critère composite décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque :

- L'étude CANVAS a mis en évidence une supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo sur le critère 3P-MACE, avec un HR = 0,86 (IC95% [0,75 ; 0,97], p = 0,0158,
- L'étude DECLARE-TIMI 58 a mis en évidence une supériorité de la dapagliflozine sur le critère de jugement composite décès cardiovasculaires ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un HR = 0,83 ; IC95% [0,73-0,95], p=0,005, ce résultat était porté par la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (analyse exploratoire).

Par la démonstration d'une absence de sur-risque d'évènement cardiovasculaire apportée par ces études pour chacune des 3 molécules concernées, ces études ont répondu aux exigences des autorités d'enregistrement. Leur profil de tolérance comporte toutefois le risque de survenue d'évènements rares mais graves, qui impliquent la mise en place de mesures pour une parfaite et complète information des prescripteurs et des patients quant à ces évènements. Il s'agit notamment du risque de survenue d'acidocétose, d'amputation du membre inférieur, de survenue de gangrène de Fournier. Les infections génitales, qui est un évènement indésirable fréquent commun à ces 3 molécules doit également faire partie de l'information délivrée au patient lors de la prescription ou de la délivrance de ces molécules.

Le sur-risque d'acidocétose identifié avec la canagliflozine dans les études CANVAS (0,62 versus 0,29 pour 1 000 patients-années) et CREDENCE (2,17 versus 0,20 pour 1 000 patients-années) ainsi qu'avec la dapagliflozine dans l'étude DECLARE-TIMI 58 (0,9 versus 0,4 pour 1 000 patients-année) et avec l'empagliflozine dans l'étude sur registres suédois et danois (Ueda) est identifié dans le RCP des spécialités concernées qui comporte des mises en gardes et précautions d'emploi en vue d'anticiper la survenue de cet évènement indésirable. L'acidocétose avec présentation atypique figure en tant que risque important identifié au plan de gestion des risques (PGR) de chacune de ces spécialités.

En ce qui concerne le sur-risque d'amputation, seul le programme CANVAS a mis en évidence chez les patients traités par canagliflozine un sur-risque d'amputation des membres inférieurs (HR : 1,97 [IC95% 1,41-2,75]). Ce sur-risque n'a pas été mis en évidence dans l'étude CREDENCE de durée plus courte et réalisée à la posologie de 100 mg/jour, ni dans les études non CANVAS de durée plus courte et réalisées à la posologie de 100 à 300 mg/jour. Une analyse approfondie des données a identifié un certain nombre de facteurs de risque d'amputation qui sont à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par gliflozine (cf.chapitre 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Les nouvelles données disponibles ne mettent pas en évidence de signal quant à la survenue de gangrène de Fournier, pour les 3 molécules, qui demeure un évènement indésirable très rare.

Compte tenu de leur profil de tolérance spécifique, notamment par rapport aux autres classes d'antidiabétiques de type 2 disponibles, de leur place dans la stratégie thérapeutique exclusivement en association (cf. chapitre 08 Place dans la stratégie thérapeutique), du recul limité sur leur tolérance dans l'étude clinique CREDENCE dans la maladie rénale de stade 2 ou 3 avec la canagliflozine utilisée à la posologie de 100 mg/jour, la Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi de ces molécules.

Compte tenu des données d'efficacité en termes de réduction des évènements cardiovasculaires du critère composite MACE ou en termes de réduction des évènements du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque », de ralentissement de l'atteinte rénale avec la canagliflozine et des données de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine), de XIGDUO (dapagliflozine/metformine), d'INVOKANA (canagliflozine), de JARDIANCE (empagliflozine) et de SYNJARDY (empagliflozine/metformine) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, FORXIGA (dapagliflozine) de XIGDUO (dapagliflozine/metformine), d'INVOKANA (canagliflozine), de JARDIANCE (empagliflozine) et de SYNJARDY (empagliflozine/metformine) apportent chacun une réponse au besoin médical partiellement couvert.

On ne dispose pas de données sur leur éventuel impact sur l'organisation des soins, ni de données sur leur éventuel impact sur la qualité de vie ; néanmoins compte tenu des résultats apportés par les études sur des critères cardiovasculaires et par l'étude CREDENCE dans la maladie rénale du diabète de type 2, un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie est attendu avec ces spécialités.

Compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.

02 CONTEXTE - PERIMETRE DE LA REEVALUATION

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines sont la classe la plus récente des antidiabétiques de type 2. Les représentants de cette classe bloquent en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant son excrétion urinaire.

A ce jour, cette classe comporte 4 molécules ayant une AMM en France : la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, et l'ertugliflozine. La réévaluation porte sur 3 de ces molécules, à savoir la canagliflozine, principe actif d'INVOKANA et de VOKANAMET (en association avec la metformine), la dapagliflozine principe actif de FORXIGA et de XIGDUO (en association avec la metformine), et l'empagliflozine, principe actif de JARDIANCE et de SYNJARDY (association avec la metformine).

Les spécialités concernées par la présente réévaluation sont :

- **FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg**, comprimé pelliculé
- **XIGDUO (dapagliflozine/metformine) 5 mg/1 000 mg**, comprimé pelliculé
- **INVOKANA (canagliflozine) 100 mg**, comprimé pelliculé
- **JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg et 25 mg**, comprimé pelliculé
- **SYNJARDY (empagliflozine/metformine) 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/1 000 mg**, comprimé pelliculé

Les spécialités ayant une AMM et non concernées par la présente réévaluation sont :

- **FORXIGA (dapagliflozine) 5 mg**, comprimé pelliculé : ce dosage, qui n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence, est indiqué dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2,
- **XIGDUO (dapagliflozine/metformine) 5 mg/850 mg**, comprimé pelliculé : ce dosage non adapté en metformine, qui n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence, n'a pas été intégré dans la demande de réévaluation du laboratoire,
- **INVOKANA (canagliflozine) 300 mg**, comprimé pelliculé : ce dosage, disposant actuellement d'un SMR suffisant, n'est pas inscrit au remboursement et n'a pas été intégré dans la demande de réévaluation du laboratoire,
- **VOKANAMET (canagliflozine/metformine) 50 mg/1 000 mg, 150 mg/1 000 mg** : ces spécialités, disposant actuellement d'un SMR suffisant, ne sont pas inscrites au remboursement, n'ont pas été intégrées dans la demande de réévaluation du laboratoire,
- **STEGLATRO (ertugliflozine), STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine), SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine)** : le laboratoire n'a pas sollicité de réévaluation de ces spécialités disposant d'un SMR insuffisant et non inscrites au remboursement.

En 2014, après l'obtention de leur AMM dans le traitement du diabète de type 2, la Commission de la Transparence (CT) a évalué en vue de leur inscription au remboursement 3 gliflozines :

- FORXIGA (dapagliflozine)⁴,
- INVOKANA (canagliflozine)⁵ et l'association fixe VOKANAMET (canagliflozine/metformine)⁶,
- JARDIANCE (empagliflozine)⁷,

La Commission a ensuite évalué en 2015 l'association fixe XIGDUO (dapagliflozine/metformine)⁸ et réévalué le service médical rendu (SMR) de FORXIGA (dapagliflozine)⁹.

Les 1^{ères} évaluations de ces médicaments ont toutes reposé sur des études de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), majoritairement versus placebo, avec quelques études versus comparateur actif (un sulfamide hypoglycémiant), qui ont démontré une réduction modeste sur ce critère de jugement biologique intermédiaire, avec un profil de tolérance acceptable.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA (dapagliflozine). 23/04/2014.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence INVOKANA (canagliflozine). 05/11/2014.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VOKANAMET (canagliflozine/metformine). 05/11/2014.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE (empagliflozine). 17/12/2014.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XIGDUO (dapagliflozine/metformine). 07/10/2015.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA (dapagliflozine). 07/10/2015.

Sur cette base initiale, la Commission a rendu, entre avril 2014 et octobre 2015, des avis favorables au remboursement pour ces 3 médicaments avec des SMR suffisants dans des périmètres restreints uniquement en association bi- ou trithérapie avec d'autres antidiabétiques (de modéré à important selon les indications) et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2. En monothérapie, le SMR de toutes ces spécialités est insuffisant ; les données fournies à l'appui, uniquement des études versus placebo, n'ayant pas permis l'octroi d'un SMR suffisant.

Les spécialités concernées n'ont toutefois pas été commercialisées, faute d'accord sur la fixation de leur prix.

Les spécialités FORXIGA (dapagliflozine) et XIGDUO (dapagliflozine/metformine) ont été inscrites au remboursement le 1^{er} avril 2020. Aucune autre spécialité n'est commercialisée en France.

Dans son avis du 27/02/2019 relatif à JARDIANCE (empagliflozine), la CT a estimé que le service médical rendu (SMR) était désormais insuffisant¹⁰ et non pas important (dans l'avis précédent du 19/10/2016) principalement pour des questions de tolérance. Compte tenu de signaux de tolérance non spécifiques à l'empagliflozine, **une réévaluation de 2 autres gliflozines**, la canagliflozine (INVOKANA, VOKANAMET) et la dapagliflozine (FORXIGA, XIGDUO), a été sollicitée par la Commission de la Transparence (CT) en février 2019. Mais il n'a pas été possible de la réaliser, la Commission n'ayant, à cette date, pas compétence pour s'autosaisir sur des médicaments non-inscrits au remboursement¹¹.

A noter qu'en mars 2019, une 4^{ème} molécule, l'ertugliflozine, a été évaluée par la Commission qui a estimé que le service médical rendu des spécialités STEGLATRO (ertugliflozine), STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine), SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale^{12,13,14}.

En ce qui concerne la canagliflozine, la Commission de la Transparence dans son avis initial d'inscription du 05/11/2014 a estimé que le service médical rendu (SMR) de INVOKANA (canagliflozine) dans l'indication du diabète de type 2 était :

- **insuffisant** en monothérapie, en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline,
- **modéré** en trithérapie en association à la metformine et l'insuline,
- **important** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,

avec une **absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés.

Le laboratoire avait sollicité auprès de l'EMA une extension d'indication dans le traitement de la maladie rénale chronique de stade 2 et 3 avec albuminurie, en association au traitement standard, chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, sur la base des résultats de l'étude de phase III CREDENCE ayant comparé canagliflozine versus placebo, tous 2 en association au traitement standard, sur un critère de jugement principal composite « réduction du doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale chronique terminale, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire ». Or, l'EMA a considéré que cette indication revendiquée dans la maladie rénale était déjà incluse dans l'indication actuelle d'INVOKANA dans le diabète de type 2 et a intégré les résultats de l'étude CREDENCE dans le paragraphe 5.1 du RCP de INVOKANA 100 mg et 300 mg (canagliflozine),

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE (empagliflozine) du 27/02/2019.

¹¹ Les dispositions des articles L.161-39, premier alinéa, R.163-19 et R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale ne permettent pas de réévaluer un médicament non inscrit.

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence STEGLATRO (ertugliflozine), STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine). 20/03/2019

¹³ Compte tenu de la seule démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride sans démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride en termes de réduction de l'HbA1c dans une étude sur 7 études fournies, de la comparaison au seul placebo dans 6 autres études, et de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de STEGLATRO est mal établi

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine). 17/10/2018.

sans modifier le champ de l'indication initiale. L'AMM a fait l'objet d'un rectificatif en date du 26/06/2020.

Le laboratoire sollicite l'inscription sur les 2 listes du seul dosage d'INVOKANA 100 mg dans une **sous-population de l'indication de l'AMM**, représentée par « **les patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard** ».

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription du dosage à 300 mg, au motif que ce dosage n'est pas adapté à l'indication dans la sous-population des diabétiques de type 2 avec maladie rénale, ni d'inscription de la spécialité VOKANAMET association fixe de canagliflozine/metformine, dont l'AMM n'a pas intégré les résultats de l'étude CREDENCE. Ces spécialités sont donc exclues de la présente réévaluation.

En ce qui concerne la dapagliflozine, en mai 2020, suite à son inscription au remboursement datant du 1^{er} avril 2020, la Commission a souhaité réévaluer le service médical rendu de FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) qui est actuellement :

- **modéré** en bithérapie avec la metformine, ou un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine avec une absence d'ASMR (ASMR V),
- **insuffisant** en monothérapie, en association avec l'insuline ou avec la metformine et la sitagliptine^{4,15} ;

La CT a également souhaité réévaluer la spécialité XIGDUO (association fixe dapagliflozine/metformine).

Le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR et de l'ASMR de FORXIGA (dapagliflozine) et de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) sur la base des résultats de l'étude de phase III DECLARE-TIMI 58 publiée en 2019¹⁶, et non encore évaluée par la CT.

En ce qui concerne l'empagliflozine, dans sa 1^{ère} évaluation du 17/12/2014 (inscription), la Commission a considéré que le SMR par JARDIANCE (empagliflozine) était :

- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie, en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline,
- **modéré** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, en trithérapie en association à la metformine et l'insuline, avec une **absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlé.

Dans son avis du 19/10/2016¹⁷, de réévaluation de JARDIANCE (empagliflozine), sur la base des résultats de l'étude de tolérance cardio-vasculaire EMPA-REG OUTCOME^{18,19}, la Commission avait requalifié le SMR de JARDIANCE de modéré à **important** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline, **sans modification du niveau d'ASMR (V)**, compte tenu :

- « des nouvelles données de tolérance disponibles, à savoir une étude avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisée versus placebo, en association avec des antidiabétiques selon divers schémas thérapeutiques, ayant mis en évidence l'absence de surcroît d'évènements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire,
- mais de l'absence de démonstration avec un haut niveau de preuve de la réduction des évènements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine. »

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA. 07/10/2015.

¹⁶ Wiviott, S. D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 380, 347–357 (2019).

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE. 19/10/2016.

¹⁸ Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373: 2117-28.

¹⁹ Zinman B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME CV). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102.

Dans son avis de réévaluation à la demande du laboratoire en date du 27/02/2019¹⁰, la Commission a estimé que le SMR de JARDIANCE (empagliflozine) était **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de son AMM. La Commission n'a pu exclure une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir JARDIANCE en lieu et place des alternatives disponibles compte-tenu notamment :

- des nouvelles données de tolérance issues d'une analyse des registres nationaux, suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs plus élevé chez des patients exposés aux gliflozines, principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine, que chez ceux traités par analogues du GLP-1, dans un contexte où ce signal n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques versus placebo ou sulfamide hypoglycémiant,
- du sur-risque d'acidocétose observé avec les gliflozines versus analogues du GLP-1 dans l'étude sur registres, effet indésirable déjà mentionné dans le RCP de JARDIANCE,
- des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe).

Le laboratoire a sollicité une réévaluation du SMR insuffisant¹⁰ actuel de JARDIANCE (empagliflozine) ainsi qu'une inscription de l'association fixe avec la metformine (SYNJARDY).

► Focus sur les études de sécurité cardiovasculaire requises par la FDA et l'EMA pour les nouvelles classes d'antidiabétiques

Si les études portant sur le critère de variation d'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, sans qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de ce critère et l'amélioration de la morbi-mortalité, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM, les résultats d'études sur des critères cardiovasculaires sont disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les inhibiteurs de DPP4, analogues du GLP1 et inhibiteurs du SGLT2. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance cardiovasculaire (CV) avec la rosiglitazone (thiazolidinedione), la FDA, depuis 2008²⁰, et l'EMA²¹, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention d'une AMM une étude de tolérance CV afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardio-vasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE (« 3 points Major Adverse Cardiac Events »). Le MACE comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel (parfois le critère MACE+ avec l'ajout du critère hospitalisation pour angor instable).

Dans ces études de non-infériorité versus placebo (pour répondre aux exigences des autorités), en cas de non-infériorité démontrée, une analyse de supériorité peut être prévue au protocole et s'intègre alors dans une démarche hypothético-déductive, de démonstration. Il s'agit notamment de :

- Pour la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4, l'étude SAVOR avec la saxagliptine²², l'étude EXAMINE avec l'alogliptine²³, l'étude TECOS²⁴ avec la sitagliptine²⁵,
- Pour la classe des analogues de GLP-1, l'étude ELIXA avec le lixisénatide²⁶, l'étude EXSCEL avec l'exénatide²⁷, l'étude LEADER avec le liraglutide^{28,29}, l'étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide³⁰.

²⁰ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

²¹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits: "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

²⁴ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

²⁵ HAS; Avis de la Commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. BYDUREON. 19/10/2018.

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

²⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

³⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

Pour la classe des gliflozines, 3 molécules disposent de résultats de ce type d'étude, en complément des études initiales ayant démontré l'intérêt modeste sur la réduction de l'HbA1c :

- **pour l'empagliflozine**, les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME^{18,19} ont été analysés en 2016¹⁷, puis réévalués en 2019¹⁰ par la Commission de la Transparence.
- **pour la canagliflozine**, la méta-analyse de 2 études du programme CANVAS, publiée en 2017^{31,32,33,34} n'a jamais été évaluée par la CT faute de soumission à l'initiative du laboratoire. L'étude CREDENCE, fournie par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique et une albuminurie, traités par IEC ou sartan, qui a comparé la canagliflozine versus placebo, sur un critère de jugement principal composite rénal n'est pas une étude requise par la FDA et l'EMA.
- **pour la dapagliflozine**, l'étude DECLARE-TIMI 58 publiée en 2019¹⁶ n'a jamais été évaluée par la CT, faute de soumission des données à l'initiative du laboratoire.

Les 3 laboratoires avaient sollicité une modification de l'indication de l'AMM auprès de l'EMA de leur médicament respectif sur la base des études de sécurité cardiovasculaires requises par les autorités (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58). L'EMA n'a pas accordé la modification de l'indication AMM sollicitée à savoir l'intégration d'une indication en termes de bénéfice sur des critères cardiovasculaires^{35,36,37}, mais elle a invité le prescripteur à consulter la rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP détaillant les résultats des études en question.

Une synthèse des évaluations antérieures par la Commission de la Transparence de FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine), JARDIANCE (empagliflozine) figure dans le tableau ci-après.

³¹ Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2013;166(2):217-223. e211.

³² Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):387-393.

³³ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.

³⁴ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(7):926-935.

³⁵ L'étude EMPA-REG OUTCOME CV a été évaluée par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 19/01/2017.

³⁶ Le programme CANVAS a été évalué par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 04/09/2018.

³⁷ L'étude DECLARE a été évaluée par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 31/07/2019.

Synthèse des évaluations antérieures par la Commission de la Transparence de FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine), JARDIANCE (empagliflozine)

Spécialité DCI (Laboratoire)	Date avis	Monothérapie	Bithérapie			Trithérapie	
			Bithérapie + metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + metformine + sulfamide	Trithérapie + metformine + insuline
FORXIGA 10 mg Dapagliflozine (AstraZeneca)	23/04/2014	Insuffisant	Modéré /V	Modéré /V	Insuffisant		Modéré /V
	07/10/2015					Modéré /V en trithérapie +MET+sulfamide Insuffisant en trithérapie +MET+sitagliptine	
XIGDUO 5 mg/1000 mg Dapagliflozine/metformine (AstraZeneca)	07/10/2015		Modéré /V en substitution dapa+met sous forme de comprimés séparés ou patient non contrôlé par MET seule			Modéré /V en trithérapie +sulfamide Insuffisant en trithérapie +sitagliptine	Modéré /V
INVOKANA 100 mg, 300 mg Canagliflozine (Janssen-Cilag)	05/11/2014	Insuffisant	Important /V	Insuffisant	Insuffisant	Important /V	Modéré /V
JARDIANCE 10 mg, 25 mg Empagliflozine (Boehringer Ingelheim)	17/12/2014	Insuffisant	Modéré/V	Insuffisant	Insuffisant	Modéré /V	Modéré /V
	19/10/2016		Important/V			Important/V	Important/V
	27/02/2019		Insuffisant			Insuffisant	Insuffisant

03 BESOIN MEDICAL

03.1 Diabète de type 2

Le diabète est un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est de plus en plus souvent appliqué au diabète de type 2 (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés³⁸. Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes³⁹. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires touchant notamment le système oculaire, le système nerveux, la fonction rénale ; mais également macrovasculaires avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui représentent la 1^{ère} cause de décès chez les patients ayant un DT2. A côté de la maladie coronaire dont le diabète est un facteur de risque, il existe d'autres mécanismes par lesquels le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque : microangiopathie, facteurs métaboliques, fibrose, etc⁴⁰.

Le diabète réduit l'espérance de vie, l'âge médian au décès en France était de 75 ans chez les hommes en 2007 et 85 ans chez les femmes (étude ENTRED)⁴¹. Les données du registre suédois publiées en 2015⁴² montrent un excès de mortalité plus marqué pour les tranches d'âge les plus jeunes, et associé à un moins bon contrôle des glycémies, aux complications rénales et à la dysfonction rénale. L'excès de mortalité était essentiellement dû aux complications cardiovasculaires.

Aucun essai randomisé prospectif n'a permis de montrer une réduction de la mortalité, ni même de la maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 avec les classes médicamenteuses les plus anciennes telles qu'insuline, sulfonyleurée, metformine, inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales (IAG), thiazolidinediones (TZD). Les données épidémiologiques montrent généralement une association positive entre HbA1c et risque cardiovasculaire et mortalité, c'est pourquoi ce marqueur intermédiaire est utilisé dans les études cliniques. Il s'agit toutefois d'une association épidémiologique, observée entre individus, qui n'implique pas une relation entre la réduction de l'HbA1c et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire ou de mortalité.

Même si l'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, entre autres par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct, à ce jour, les études de démonstration du contrôle glycémique par la réduction de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, sans qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de ce critère et l'amélioration de la morbi-mortalité constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM.

Toutefois, à la suite des problèmes de tolérance cardiovasculaires soulevés par les thiazolidinediones, qui avaient démontré un effet sur la réduction de l'HbA1c, la FDA⁴³ et l'EMA⁴⁴ ont

³⁸ Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. D. Simon, Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, Paris - Inserm U-258, Villejuif, E. Eschwege, Inserm U-258, Villejuif. BEH n° 20-21/2002.

³⁹ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

⁴⁰ A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.

⁴¹ Laurence Mandereau-Bruno et al. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. BEH 37-38, 8 novembre 2016.

⁴² Mauro Tancredi, M. Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.

⁴³ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

⁴⁴ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits : "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

demandé des études de sécurité cardiovasculaire post commercialisation pour toutes les nouvelles molécules mises sur le marché et dont l'effet thérapeutique principal est de réduire l'HbA1c⁴⁵ : c'est sur la base de ces recommandations qu'ont été réalisés les essais de sécurité cardiovasculaire des classes plus récentes, à savoir les inhibiteurs de DPP4, agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de SGLT2. Ces études versus placebo portent sur des patients diabétiques de type 2 avec des facteurs de risques de maladie cardiovasculaire, en sus de leur maladie diabétique, en prévention primaire ou secondaire. Il s'agit d'études de non-infériorité puis de supériorité sur un critère de jugement principal composite dit «3P-MACE » à 3 composantes (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) en tant que critère de jugement principal.

Il s'agit notamment des études avec les inhibiteurs de DPP4, l'étude SAVOR avec la saxagliptine⁴⁶, l'étude EXAMINE avec l'alogliptine⁴⁷, l'étude TECOS⁴⁸ avec la sitagliptine⁴⁹, avec les analogues du GLP1, l'étude ELIXA avec le lixisénatide⁵⁰, l'étude EXSCEL avec l'exénatide⁵¹, l'étude LEADER avec le liraglutide^{52,53}, l'étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide⁵⁴.

Pour ce qui concerne les gliflozines, la Commission avait évalué l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine⁵⁵. L'étude DECLARE-TIMI 58⁵⁶ avec la dapagliflozine publiée en 2019 et l'étude CANVAS⁵⁷ avec la canagliflozine publiée en 2017 n'ont jamais été évaluées par la Commission, les laboratoires ne les ayant pas soumises. Dans le cadre de la présente réévaluation, les laboratoires ont fourni les résultats de ces 2 études.

Si l'objectif de la prise en charge 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 et macrovasculaires et la diminution de la mortalité.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 et leur bonne information est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient et d'une approche globale est majeure dans la prise en charge la maladie.

D'après les recommandations de la HAS⁵⁸, en cours d'actualisation, la cible glycémique des patients ayant un DT2 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 %, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients.

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 ≤ 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.

⁴⁵<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001948321600078X#bib0440>;

<https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/39/5/738.full.pdf>;

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038771>

⁴⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

⁴⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

⁴⁸ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

⁴⁹ HAS; Avis de la Commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

⁵⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYXUMIA. 08/06/2016.

⁵¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence BYDUREON. 19/10/2018.

⁵² HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

⁵³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

⁵⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

⁵⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. JARDIANCE. 19/10/2016.

⁵⁶ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

⁵⁷ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12

⁵⁸ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels la cible glycémique est moins exigeante notamment en cas d'antécédent de complication macrovasculaire, d'insuffisance rénale chronique, de comorbidité grave avérée, d'espérance de vie limitée (< 5 ans), de 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.

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif $\leq 7\%$ est recommandé,
- évoluée⁵⁹, un objectif $\leq 8\%$ est recommandé.

Les définitions de ces objectifs glycémiques reposent sur un consensus d'experts et ne sont pas assortis d'un quelconque niveau de preuve directe.

L'un des axes essentiels, socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, est non médicamenteux et touche aux modifications du mode de vie incluant une prise en charge alimentaire (régime) et l'activité physique en lien avec l'éducation thérapeutique en vue d'atteindre les objectifs.

Si la cible glycémique n'est pas atteinte malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux par une monothérapie est recommandé, en association à ces mesures. Le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention est la metformine ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant. Si la cible glycémique n'est pas atteinte avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamide hypoglycémiant en 1^{ère} intention. Si la cible glycémique n'est pas atteinte sous bithérapie, une trithérapie sera recommandée en privilégiant une association d'antidiabétiques oraux (ajout par exemple d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4). En cas d'écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie associant metformine + insuline ou une trithérapie associant metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline peut être envisagée.

Chez les patients avec un antécédent cardio-vasculaire connu, le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie⁵⁸. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

Les inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine⁵, dapagliflozine^{4,9}), sont un moyen thérapeutique supplémentaire parmi les antidiabétiques oraux disponibles dans le DT2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

Par ailleurs, la dapagliflozine peut être utilisée en bithérapie avec un sulfamide. 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.

JARDIANCE (empagliflozine) n'a actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique, notamment suite à des incertitudes sur sa tolérance¹⁰.

Les spécialités à base d'ertugliflozine seule (STEGLATRO) ou en association (STEGLUJAN, SEGLUROMET) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique¹².

A ce jour, seule la dapagliflozine (FORXIGA et XIGDUO (association fixe avec la metformine)) est inscrite au remboursement (depuis le 1^{er} avril 2020) et commercialisée en France.

Le besoin médical dans le diabète de type 2 est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère de jugement biologique intermédiaire (et pas un critère de substitution), à savoir la diminution de l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale.

⁵⁹ Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

03.2 Maladie rénale chronique

Le diabète et l'hypertension artérielle sont responsables d'environ 50 % des cas de maladie rénale chronique (MRC)⁶⁰. Selon le guide parcours de soins de la HAS⁶¹, la MRC est caractérisée indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique) ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé au dessous de 60 ml/min/1,73 m². Elle correspond à une réduction de la fonction des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang.

La MRC comprend 5 stades :

Stade	DFGe (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

La MRC est considérée comme évolutive donc à risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale en cas⁶¹ :

- de déclin annuel rapide du DFG est rapide (≥ 5 ml/min/1,73m²/an)
- de présence d'albuminurie
- de pression artérielle non contrôlée.

Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) étant de l'ordre de 1 pour 1 000⁶¹.

L'objectif de la prise en charge repose donc sur un ralentissement de l'évolution de la maladie. Trois facteurs aggravent la protéinurie et contribuent à la dégradation de la fonction rénale : l'hyperglycémie, l'HTA et le tabac.

Sur la base des données de l'étude ENTRED réalisée en France de 2007 à 2010⁶², la prévalence a été estimée à 47% (95% CI: 44–50%) [femmes : 50% (45–54%); hommes: 44% (41–48%)] pour les patients avec MRC, avec une augmentation non significative depuis 2001 de 3,6 (46,1 versus 42,5, $p = 0,3$), avec une prévalence des stades 1, 2, 3, 4 et 5 estimée à 6% (4–7%), 10% (8–12%), 29% (26–31%), 2% (1–3%) and 0.4% (0.1–0.8%), respectivement.

Quel que soit le stade, les objectifs du traitement sont de traiter la maladie causale, ralentir la progression de la maladie rénale, prévenir le risque cardio-vasculaire, prévenir les complications de la MRC. Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique pour réduire le risque cardio-vasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Le choix des traitements et des objectifs prend en compte l'existence d'une HTA et/ou d'une albuminurie, ainsi que les bénéfices attendus en fonction des éléments de contexte (âge physiologique, chronologique, comorbidités associées, ...).

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention, en privilégiant les IEC qui ont un ratio coût-efficacité plus favorable que les ARA II⁶¹. Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie,

⁶⁰ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>

⁶¹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012.

⁶² G.F.Assogba, C.Couchoud, C.Roudier et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: The ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes Metab.* 2012;38(6):558-566.

puis trithérapie. En cas d'échec, un avis spécialisé néphrologique (ou cardiologique) est recommandé.

En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie (A/C > 3 mg/mmol) ou d'HTA (objectif PAS < 130 mmHg et PAD < 80 mmHg). L'incidence de l'hyperkaliémie étant accrue du fait de l'insuffisance rénale et de l'acidose, elle nécessite d'être surveillée étroitement en cas de traitement par un IEC.

Seule la canagliflozine à la posologie de 100 mg/jour a fait l'objet d'une étude de phase III dans la maladie rénale chronique du DT2 avec albuminurie, avec l'étude CREDENCE intégrée dans l'AMM de INVOKANA (canagliflozine), les autres gliflozines ayant fait l'objet d'études dans cette indication n'ayant pas encore été évaluées, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Dans le diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 et une albuminurie, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans indiqués dans le traitement de la maladie rénale chronique en cas d'hypertension artérielle et/ou d'albuminurie. Le niveau de preuve de ces traitements repose seulement sur un critère d'évaluation intermédiaire, aucune étude n'ayant pu conclure sur des critères pertinents comme la mort du rein (mise en dialyse, transplantation) ou son association avec la morbidité cardiovasculaire.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de diabète de type 2 n'est instaurée qu'après échec des modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux. Le besoin médical dans le diabète de type 2 est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère de jugement biologique intermédiaire (et pas un critère de substitution), à savoir la diminution de l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale.

4.1.1 Dans l'indication diabète de type 2

En bithérapie avec la metformine chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : sulfamide hypoglycémiant, glinide, inhibiteur des alpha glucosidases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 (voie injectable) ou autre inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (canagliflozine ou dapagliflozine ou empagliflozine),

En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant chez des patients DT 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement par voie orale à base de sulfamides en monothérapie, associé à des mesures hygiéno-diététiques et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée : inhibiteurs des alphaglycosidases intestinales, analogues du GLP1 par voie injectable, gliptines

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine + sulfamide hypoglycémiant, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 ou autre inhibiteur du transporteur sodium-glucose de type 2 (gliflozines),

En trithérapie avec l'insuline et la metformine chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine, en association

avec des mesures hygiéno-diététiques : gliptine, analogue du GLP1, autre inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (gliflozines).

Les comparateurs de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 figurent dans le tableau 2 et les autres comparateurs sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 2 : Comparateurs de la classe des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
FORXIGA 10 mg, comprimé et son association fixe ⁶³ (dapagliflozine) <i>AstraZeneca</i>	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</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.	23/04/2014 07/10/2015	Modéré : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Triothérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + insuline Triothérapie : + metformine + sitagliptine	ASMR V dans la prise en charge	Oui
INVOKANA 100 mg, 300 mg, comprimé et son association fixe ⁶⁴ (canagliflozine) <i>Janssen-Cilag</i>	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 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.	05/11/2014	Important : Bithérapie : + metformine Triothérapie : + metformine + sulfamide Modéré : Triothérapie : + metformine + insuline Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non
JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé (empagliflozine) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique <u>En association</u> avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.	27/02/2019	Insuffisant	-	Non
STEGLATRO 5 mg, 15 mg, comprimé et son association fixe ⁶⁵ (ertugliflozine) <i>MSD France</i>	Chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : <u>En monothérapie</u> 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> à d'autres médicaments pour le traitement du diabète.	20/03/2019	Insuffisant	-	Non

⁶³ XIGDUO 5mg/1000mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine/metformine)

⁶⁴ VOKANAMET 50 mg/1000 mg, 150mg/1000 mg, comprimé pelliculé (canagliflozine/metformine)

⁶⁵ STEGLUJAN 5 mg/100 mg, 15 mg/100 mg, comprimé pelliculé (ertugliflozine + sitagliptine)

Tableau 3 : Autres comparateurs cliniquement pertinents

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insulinosécréteurs (voie orale)					
sulfamides hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide, glipizide et glimépiride)			Important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	Important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	Important		Oui
Incrétino mimétique ou analogues du GLP-1					
albiglutide	EPERZAN (GlaxoSmithKline)	Dossier retiré			
dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	29/04/2015	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + insuline	V V V -	Oui
exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en bithérapie : + insuline	IV V IV -	Oui
exénatide	BYDUREON 2 mg (AstraZeneca)	22/10/2014 19/09/2018	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : +insuline ±metformine	V V -	Oui
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	15/04/2015 18/03/2015 15/04/2015	Important en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline	IV V IV -	Oui
sémaglutide	OZEMPIC (Novo Nordisk)	20/02/2019	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en monothérapie Insuffisant en bithérapie : + sulfamide hypoglycémiant et + insuline basale Insuffisant en trithérapie : + metformine + insuline basale	V V - - -	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
sémaglutide	RYBELSUS ⁶⁶ (Novo Nordisk)	En cours d'évaluation			
<i>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</i>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	Important en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Faible en trithérapie : + insuline + metformine	V	
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non
		20/06/2012			
		20/03/2013			
alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V	Non
			Insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	-	
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	

⁶⁶ Par voie orale

4.1.2 Dans l'indication du diabète de type 2 avec maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 et albuminurie

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
APROVEL (irbesatan) <i>Sanofi-Aventis France</i> et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur.	3 octobre 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
COZAAR (losartan) <i>MSD France</i> et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.	29 juin 2016 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
ZESTRIL (lisinopril) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante.	16 mai 2018 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
TRIA TEC (ramipril) <i>Sanofi-Aventis France</i> et ses génériques	Non	Traitement de la néphropathie : - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie. - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.	22 juin 2016 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les gliflozines empagliflozine et dapagliflozine qui ont fait l'objet d'études récentes dans cette indication n'ont pas encore été évaluées par l'AMM, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

La Commission rappelle que la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2 est initialement non médicamenteuse et vise aux modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs. Ces modifications devront être maintenues lors de la mise sous traitement médicamenteux.

Conclusion

Dans l'indication du diabète de type 2, les comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) et son association fixe XIGDUO (dapagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine), JARDIANCE (empagliflozine) et son association fixe SYNJARDY (empagliflozine/metformine) sont ceux mentionnés au paragraphe 4.1.1. Ils sont également comparateurs les uns des autres.

Dans l'indication du traitement des patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, les comparateurs cliniquement pertinents d'INVOKANA (canagliflozine) sont les médicaments cités dans le tableau figurant au paragraphe 4.1.2.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données présentées dans ce chapitre ont été fournies par les laboratoires.

05.1 FORXIGA (dapagliflozine)

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui / Non / En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Décembre 2012)	Indications de l'AMM
Angleterre	Oui (Janvier 2013)	Indiqué chez les patients ayant une contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants
Belgique	Oui (Octobre 2016)	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide ou avec l'insuline En association à la metformine et à un sulfamide
Espagne	Oui (Novembre 2013)	En association à la metformine et si les sulfamides ne sont pas recommandés
Italie	Oui (Mars 2015)	En association à la metformine ou à l'insuline
Pays-Bas	Oui (Novembre 2013)	En association à la metformine seule ou avec un SU En association aux SU

Etats-Unis : FORXIGA (dapagliflozine) dispose d'une AMM⁶⁷.

⁶⁷ Libellé aux USA : FARXIGA is indicated in adults for:

- Type 2 diabetes mellitus:
 - as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control
 - to reduce the risk of hospitalization for heart Failure in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors.
- Heart Failure:
 - to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure with reduced ejection fraction (NYHA class II-IV)."

05.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui / Non / En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Février 2014)	Indications de l'AMM
Angleterre	Oui (Janvier 2014)	Indiqué chez les patients ayant une contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants
Belgique	Oui (Décembre 2016)	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide ou avec l'insuline En association à la metformine et à un sulfamide
Espagne	Oui (Avril 2015)	En association à la metformine et si les sulfamides ne sont pas recommandés
Italie	Oui (Mars 2015)	En association à la metformine ou à l'insuline
Pays-Bas	Oui (Janvier 2014)	En association à la metformine seule ou avec un SU En association aux SU

Etats-Unis : XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dispose d'une AMM.

05.3 INVOKANA (canagliflozine)

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui / Non / En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Non ⁶⁸	Indications de l'AMM
Belgique		
Espagne		
Italie		
Pays-Bas		
Royaume-Uni		

Etats-Unis : INVOKANA (canagliflozine) dispose d'une AMM⁶⁹.

⁶⁸ Dans l'indication du traitement des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard.

⁶⁹ Libellé de l'indication aux USA: INVOKANA (canagliflozin) is indicated:

- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.
- to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (CVD).
- to reduce the risk of end-stage kidney disease (ESKD), doubling of serum creatinine, cardiovascular (CV) death, and hospitalization for heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria greater than 300 mg/day.

Limitations of Use : INVOKANA is not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients [see Warnings and Precautions (5.2)].

INVOKANA is not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m². INVOKANA is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action

05.4 JARDIANCE (empagliflozine)

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui /Non/En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (15/08/2014)	-
Belgique	Oui (1/12/2019)	Diabète de type 2 chez les patients de 18 ans et plus, ayant un taux de filtration glomérulaire > 60 ml/min, insuffisamment contrôlé (HbA1c > 7%) par des mesures diététiques et un traitement par antidiabétique oral ou insuline basale + antidiabétique oral : 1) en bithérapie + metformine (à la dose maximale pendant au moins 3 mois), 2) en bithérapie + sulfamide ou + répaglinide (à la dose maximale pendant au moins 3 mois en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine), 3) en trithérapie + metformine + pioglitazone, ou + metformine + sulfamide ou répaglinide (à la dose maximale pendant au moins 3 mois), 4) en combinaison avec un inhibiteur DPP4 (d'abord inhibiteur DPP4 puis JARDIANCE) 5) + l'insuline.
Espagne	Oui (1 avril 2015)	-
Italie	Oui (22 avril 2015)	Prescriptions limitées aux spécialistes à l'hôpital (internistes, endocrinologues et gériatres). Remboursement de l'empagliflozine et des autres SGLT2i limité par le Plan Thérapeutique AIFA (TP) aux lignes de traitement : - Monothérapie chez les patients intolérants à la metformine et pour qui l'utilisation d'autres hypoglycémifiants n'est pas appropriée ou est contre-indiqué. - En bithérapie + metformine lorsque l'utilisation d'autres hypoglycémifiants n'est pas appropriée ou est contre-indiqué. En association à l'insuline (± metformine).
Pays Bas	Oui (20/11/2014)	En bithérapie + metformine En trithérapie + metformine + sulfamide
Royaume-Uni	Oui 25/03/2015 Angleterre et Pays de Galles (TA336) 25/05/2016 Angleterre et Pays de Galles et Ecosse (TA390) 13/10/2014 Ecosse (SMC 993/14)	Guide NICE TA336: (https://www.nice.org.uk/guidance/ta336) En bithérapie + metformine recommandée comme option uniquement si un sulfamide est contre-indiqué ou non toléré, ou le patient est exposé à un risque important d'hypoglycémie ou à ses conséquences. En trithérapie : + metformine + SU ou + metformine + thiazolidinedione. En association avec l'insuline avec ou sans autres antidiabétiques Guide NICE TA390: (https://www.nice.org.uk/guidance/ta390) La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine en monothérapie sont des options recommandées pour le traitement du diabète de type 2 chez les adultes pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou non tolérée et dont le régime alimentaire et l'exercice ne suffisent pas et si : o un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP 4) serait autrement prescrit et o une sulfonylurée ou pioglitazone n'est pas appropriée. Recommandations du SMC: Avis SMC 993/14: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance A utiliser dans les situations suivantes : - bithérapie + metformine, lorsqu'une sulphonylurée est inappropriée - trithérapie en association avec la metformine En association à l'insuline

Etats-Unis : JARDIANCE (empagliflozine/metformine) dispose d'une AMM⁷⁰.

05.5 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (Angleterre et Ecosse, Septembre 2015)	Selon l'indication AMM
Allemagne	Non commercialisé	-
Belgique	Oui (Juillet 2016)	Remboursement limité par rapport à l'indication AMM : Patient ≥18 ans avec une filtration glomérulaire > 60ml/min/1,73m ² , avec un DT2, et un taux d'HbA1c ≥7,0 % and ≤9,0 % et précédemment traités par au moins 3 mois par de la metformine et un autre médicament antidiabétique, en monothérapie ou en association avec un autre antidiabétique excepté avec : 1) un analogue de GLP-1, 2) un autre inhibiteur de SGLT-2, 3) en add-on de la gliptine.
Espagne	Oui (Avril 2016)	Selon l'indication AMM
Italie	Oui (Mai 2016)	Remboursement limité par rapport à l'indication AMM : En association à l'insuline
Pays Bas		

Etats-Unis : la spécialité SYNJARDY (empagliflozine/metformine) dispose d'une AMM.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

06.1 FORXIGA (dapagliflozine)

Date de l'avis (motif de la demande)	23 avril 2014 (Inscription sécurité sociale et collectivités).
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 : 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 hypoglycémifiants 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 du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). » Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription en monothérapie
SMR (libellé)	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.

⁷⁰ Libellé de l'indication aux USA: JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor dedicated:

- As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus,
- To reduce the risk of cardiovascular death in adult patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.

Limitations of Use: Not for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis".

Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence de recommandations nationales et internationales concernant la classe des gliflozines et au vu des données disponibles, la Commission ne peut définir une place précise dans la stratégie thérapeutique pour la dapagliflozine. Elle laisse aux praticiens pour lesquels la prescription initiale est réservée (spécialistes en endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, médecine interne) le choix de débiter un traitement par dapagliflozine en conformité avec les indications et les précautions d'emploi de son AMM, et les propositions de prise en charge reconnues par la Commission.
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 : 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	7 octobre 2015 (Extension d'indication et réévaluation du SMR)
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 association à 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. »
SMR (libellé)	En bithérapie + metformine : modéré En trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : modéré En trithérapie + metformine + sitagliptine : insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	La dapagliflozine est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé : <ol style="list-style-type: none"> 1. En bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contreindication aux sulfamides hypoglycémisants, 2. en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémisants, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés, 3. 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.
ASMR (libellé)	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

06.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

Date de l'avis (motif de la demande)	7 octobre 2015 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	« 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,

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
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"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, - en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie.
ASMR (libellé)	<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>

06.3 INVOKANA (canagliflozine)

Date de l'avis	5 novembre 2014 (Inscription)
Indication	<p>« INVOKANA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :</p> <p><u>En monothérapie</u></p> <p>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.</p> <p><u>En association</u></p> <p>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. »</p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisant en monothérapie, • Important en bithérapie en association à la metformine, • Insuffisant en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline, • Important en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, • Modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La canagliflozine 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, - En trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

	<p>En monothérapie, la canagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques, en l'absence de données versus comparateurs actifs et dans la population de l'AMM (intolérance ou contre-indications à la metformine).</p> <p>En bithérapie, la canagliflozine ne peut pas être recommandée avec les sulfamides hypoglycémiantes ou avec l'insuline, compte tenu de la faiblesse méthodologique des études fournies et de difficultés de transposabilité.</p>
ASMR	<p><u>Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :</u></p> <p>Compte tenu de la démonstration de la non-infériorité de la canagliflozine par rapport aux comparateurs actifs, de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport à la sitagliptine pour le dosage de 100 mg notamment, de l'absence de données de tolérance à long terme, la Commission considère que les spécialités INVOKANA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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.</p> <p><u>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline :</u></p> <p>Sans objet.</p>

06.4 JARDIANCE (empagliflozine)

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Inscription)
Indications	<p>« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <p>En monothérapie</p> <p>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.</p> <p>En association</p> <p>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. »</p>
SMR (libellé)	<p>Monothérapie : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p>Bithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la metformine : Modéré - avec un sulfamide : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale - avec l'insuline : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale <p>Trithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : Modéré - avec l'insuline et la metformine : Modéré
ASMR (libellé)	<p>Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :</p> <p>Compte tenu des données cliniques disponibles, à savoir des études avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisées versus placebo, alors que des comparateurs actifs sont disponibles, des résultats modestes d'une étude de non-infériorité puis de supériorité de l'empagliflozine utilisée à son dosage maximal de 25 mg par jour versus un comparateur actif, un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride utilisé à la posologie de 1 à 4 mg/jour (alors que sa posologie maximale est de 6 mg/jour), la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie</p>

	<p>en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.</p> <p>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline :</p> <p>Sans objet.</p>
--	---

Date de l'avis (motif de la demande)	19 octobre 2016 (Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale)
Indications	<p>« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <p>En monothérapie</p> <p>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.</p> <p>En association</p> <p>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. »</p>
SMR (libellé)	<p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie avec l'insuline et la metformine. <p>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, - en bithérapie avec l'insuline.
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données de tolérance disponibles, à savoir une étude avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisée versus placebo, en association avec des antidiabétiques de type 2 selon divers schémas thérapeutiques, ayant mis en évidence l'absence de surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, - mais de l'absence de démonstration avec un haut niveau de preuve de la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine, <p>la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (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.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	27 février 2019 (Réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire)
Indications	<p>« JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. <p>Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. »⁷¹</p>
SMR (libellé)	Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

⁷¹ Le laboratoire sollicite la réévaluation dans un périmètre d'indication restreint de l'AMM à savoir les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec antécédents cardiovasculaires.

ASMR	<p>Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif et préventif des hyperglycémies.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats connus et rassurants de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME qui a démontré que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'évènements cardiovasculaires par rapport au placebo, dans un contexte où cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des évènements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives, - de l'efficacité de JARDIANCE précédemment démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste et de l'absence de nouvelles données d'efficacité robustes avec JARDIANCE, - des nouvelles données de tolérance issues notamment des registres nationaux suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs et d'acidocétose chez des patients exposés aux gliflozines, en particulier la dapagliflozine et l'empagliflozine, - des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe), <p>le rapport efficacité/effets indésirables de JARDIANCE est mal établi. Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 06.1). JARDIANCE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (cf. paragraphe 010).</p> <p>En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.</p> <p>Sans objet</p>
------	---

06.5 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Sans objet.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En préambule de la présentation détaillée des résultats des nouvelles études cliniques d'efficacité (au chapitre 07.2) puis de tolérance (au chapitre 07.4), l'ensemble des données disponibles est rappelé de manière synthétique dans le paragraphe 07.1, selon le plan suivant pour les 3 molécules concernées par la réévaluation :

- 1) rappel synthétique des données précédemment évaluées par la Commission

Les études fournies, précédemment évaluées par la Commission, pour chaque médicament, sont listées. Il s'agit des études d'efficacité sur le critère intermédiaire biologique, variation de l'HbA1c. Leurs résultats, extraits des précédents avis de la CT, figurent en annexe.

Pour JARDIANCE (empagliflozine) uniquement, en plus des résultats des études sur le critère de l'HbA1c rappelés en annexe, les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME, précédemment évalués par la Commission en 2016 puis en 2019 sont rappelés au paragraphe 7.2.3.1.

- 2) nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Les nouvelles données cliniques fournies par les laboratoires sont d'abord listées synthétiquement, puis les résultats de chaque étude sont détaillés dans les chapitres efficacité et tolérance. Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie.

Enfin, le paragraphe 7.2.4 regroupe deux études réalisées pour l'ensemble de la classe : une étude canadienne réalisée sur bases de données médico-administratives comparant les gliflozines aux DPP-4 et aux inhibiteurs du GLP-1 et une méta-analyse.

07.1 Présentation synthétique des données disponibles (déjà analysées par la Commission et nouvelles données), molécule par molécule

7.1.1 FORXIGA (dapagliflozine)

7.1.1.1 Données précédemment évaluées par la Commission

Dans l'avis d'inscription du 23/04/2014⁷², la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en monothérapie et bithérapie à la posologie de 10 mg/jour (soit la posologie de l'AMM) dans le diabète de type 2 dans **8 études** de phase III :

- 5 études pivots de phase III en monothérapie chez des patients naïfs de traitement ou en bithérapie (association à la metformine ou un sulfamide ou à l'insuline) dont **4 études versus placebo et 1 étude versus comparateur actif (un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide)**,
- 1 étude comparant la dapagliflozine par rapport à un placebo, en association à la metformine, dont l'objectif était d'évaluer les effets sur la réduction et la composition du poids corporel,
- 2 études complémentaires versus placebo dans une population de diabétiques de type 2, en majorité en surpoids ou obèses, ayant une pathologie cardiovasculaire, la plus fréquente étant une maladie coronaire, et une hypertension artérielle⁷³.

Dans son avis de réévaluation et d'extension d'indication (en trithérapie) du 7 octobre 2015⁷², la Commission a évalué les résultats de **2 études de phase III versus placebo** réalisées chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés, dont l'hypertension était insuffisamment contrôlée par leur traitement antihypertenseur (MB102073 et MB102077).

En trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, **une étude versus placebo** avait été évaluée.

Les résultats sont rappelés en annexe 9.1.1.

7.1.1.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

La demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de FORXIGA (dapagliflozine) repose sur les résultats de **l'étude DECLARE-TIMI 58**¹⁶ de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo en 2 groupes parallèles.

L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'effet de la dapagliflozine versus placebo, tous 2 en association au traitement standard, sur l'amélioration de critères de jugement cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (prévention primaire) ou avec une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire).

Cet objectif comportait 2 étapes :

- la démonstration de la **non-infériorité** de la dapagliflozine versus placebo sur le **critère de jugement principal composite MACE** comprenant le décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal). La marge de non-infériorité a été prédéfinie à 1,3 (pour répondre aux exigences de la FDA et de l'EMA de démonstration que le médicament n'entraîne pas de sur-risque en termes de tolérance CV).

⁷² SMR modéré dans certaines associations, ASMR V

⁷³ Cette étude comportait 2 co-critères principaux de jugement : variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale et % de patients vérifiant un critère composite défini par l'association des 3 items suivants : réduction absolue du taux d'HbA1c d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur initiale, réduction relative du poids d'au moins 3 % par rapport à la valeur initiale, réduction absolue de la pression artérielle systolique d'au moins 3mmHg par rapport à la valeur initiale.

- en cas de non-infériorité démontrée, la démonstration de la **supériorité** de la dapagliflozine versus placebo sur **2 co-critères de jugement composites principaux étaient prévus** :
 - o **le co-critère de jugement composite MACE**
 - o **et le co-critère de jugement composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque ».**

Les résultats d'efficacité sur les co-critères de jugement principaux sont détaillés au paragraphe 6.2.1.1. Les résultats de tolérance sont détaillés au paragraphe 7.4.1.1.

7.1.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

7.1.2.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription du 7 octobre 2015⁷², en sus des études cliniques sur le critère de variation d'HbA1c évaluées la Commission pour FORXIGA (dapagliflozine) mentionnées au chapitre 7.1.1, la Commission a examiné les résultats d'une étude de bioéquivalence et d'une étude de pharmacocinétique.

Les résultats sont rappelés en annexe 9.2.1.

7.1.2.2 *Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation*

La demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) repose sur les mêmes données cliniques que celle fournies pour la réévaluation de FORXIGA (dapagliflozine), à savoir l'étude DECLARE-TIMI 58¹⁶ (cf.paragraphe 7.1.1.2 et 7.4.1.1).

7.1.3 INVOKANA (canagliflozine)

7.1.3.1 *Données précédemment évaluées par la Commission*

Dans l'avis d'inscription du 5/11/2014⁷⁴, la Commission avait évalué les résultats de **7 études cliniques** de phase III dont le critère principal était la variation d'HbA1c :

- en monothérapie **versus placebo** : étude DIA3005,
- en bithérapie avec la metformine dans 2 études, versus les associations :
 - metformine/**placebo** dans l'étude DIA3006,
 - metformine/**glimépiride** (sulfamide) dans l'étude DIA3009,
- en trithérapie avec l'association metformine/sulfamide dans deux études, versus :
 - la trithérapie metformine/sulfamide/**placebo** dans l'étude DIA3002,
 - la trithérapie metformine/sulfamide/**sitagliptine** dans l'étude DIA3015,
- en trithérapie avec l'association metformine/pioglitazone dans l'étude DIA3012, versus la trithérapie metformine/pioglitazone/**placebo** (étude non retenue par la Commission).
- 3 études réalisées dans des populations particulières, ayant comparé l'association de la canagliflozine par rapport au **placebo**, en monothérapie ou en association à un autre antidiabétique :
 - étude DIA3010 chez les patients âgés de 55 à 80 ans,
 - étude DIA3008 chez les patients avec un facteur de risque cardiovasculaire : il s'agit d'une étude de tolérance comportant deux sous-études : l'une réalisée chez les patients traités par sulfamide, et l'autre chez les patients traités par insuline ;
 - étude DIA3004 chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (étude non retenue).

Les résultats sont rappelés en annexe 9.3.1.

⁷⁴ SMR important/modéré/ dans certaines associations, ASMR V.

7.1.3.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

La demande de réévaluation en vue d'une 1^{ère} inscription d'INVOKANA (canagliflozine) dans une sous-population de son AMM sollicitée par le laboratoire, à savoir les patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard, repose sur :

- Une étude clinique de **phase III (étude CREDENCE⁷⁵)** réalisée chez des patients diabétiques de type 2 **avec** une maladie rénale chronique et une albuminurie, traités par IEC ou sartan. Il s'agit d'une étude de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles qui a comparé l'association canagliflozine + traitement standard versus placebo + traitement standard. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la canagliflozine versus placebo, sur le critère de jugement principal composite « réduction du doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale chronique terminale, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire ». L'étude a été arrêtée après les résultats d'une analyse intermédiaire prévue au protocole. Cette étude est détaillée au paragraphe 7.2.2.1 du chapitre 07.2 Efficacité.
- **Le programme CANVAS^{48,49}** qui correspond à la méta-analyse des données de 2 études multicentriques, randomisées, en double aveugle comparatives versus placebo, : **l'étude CANVAS** (étude DIA3008 : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study, NCT01032629)⁴⁶ et **l'étude CANVAS-R** (étude DIA4003 : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal, NCT01989754)⁴⁷.

L'étude CANVAS, qui comportait 2 parties, a été conçue pour démontrer l'efficacité de la canagliflozine dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs par rapport au placebo, les 2 en association aux traitements standards (dans sa partie 2). L'étude a été arrêtée dans sa partie 1 (après le recrutement de 4 330 patients sur les 18 000 prévus) et avant la mise en place de la phase 2 par suite d'un signal d'augmentation du LDL cholestérol observé chez les patients traités par la canagliflozine, effet susceptible d'avoir un effet cardiovasculaire délétère.

Les résultats sur l'efficacité cardiovasculaire ont été analysés en janvier 2012, en dehors de toute analyse initialement prévue, pour pouvoir documenter la sécurité cardiovasculaire. Cette analyse étant exploratoire, elle ne pouvait pas supporter une quelconque revendication en termes d'événements cardiovasculaires (non-infériorité ou supériorité). Afin de combler l'arrêt de cette étude et donc, de facto, l'absence d'essai clinique de sécurité cardiovasculaire avec la canagliflozine tel que requis par la FDA, l'essai CANVAS et l'essai CANVAS R ont été regroupés pour étayer l'absence de sur-risque d'événements cardiovasculaires. L'essai CANVAS R qui s'intéressait initialement à la protection rénale (avec comme critère de jugement principal le délai jusqu'à survenue de la 1^{ère} observation d'une progression de la microalbuminurie) était toujours en cours au moment de cette transformation.

Au final, ce sont les 2 essais CANVAS et CANVAS-R qui ont été réunis et transformés pour ne faire qu'un essai sur les événements cardiovasculaires (non-infériorité (sécurité) et supériorité) tel qu'attendu par la FDA, au sein du programme CANVAS pour satisfaire aux recommandations mises en place par la FDA⁷⁶ et aux exigences du plan de gestion de risque (PGR) établi avec l'EMA⁷⁷

Les conditions de la réalisation de cette transformation ont soulevé des problématiques méthodologiques qui ont été prises en compte et décrites dans la publication de Neal B et al⁷⁸.

⁷⁵ Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017;13;46(6):462-472.

⁷⁶ Démontrer sur le critère composite du risque cardiovasculaire, à savoir le critère MACE et non plus MACE plus (l'hospitalisation pour angor instable n'est plus prise en compte), que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% est inférieure à 1,3. Cette démonstration peut être faite au cours d'une étude de tolérance post-commercialisation seule, ou avec une étude similaire de pré-commercialisation.

⁷⁷ Dans le PGR initial, la tolérance cardiovasculaire à long terme de la canagliflozine figurait parmi les « informations manquantes ». Par conséquent, les études CANVAS et CANVAS-R, ainsi que la méta-analyse de ces 2 études ont été inscrites dans le plan de pharmacovigilance.

⁷⁸ Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):926-935. doi:10.1111/dom.12924).

A noter que cette analyse combinée ayant été prévue dans le plan d'analyse statistique avant la levée de l'aveugle, les critères de jugement étaient évalués par un comité indépendant. De ce fait, les résultats sur le critère de jugement principal de l'étude CANVAS-R, à savoir la progression de l'albuminurie, ne sont pas robustes⁷⁹.

Le programme CANVAS, qui correspond ainsi à l'analyse combinée des 2 études, et son plan d'analyse statistique, **a été conçu pour démontrer que le traitement par canagliflozine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire et pour démontrer un bénéfice clinique sur le plan cardiovasculaire, sur les critères de réduction de la mortalité toutes causes et de réduction de la mortalité cardiovasculaire.**

Les résultats du regroupement des 2 études sont présentés au paragraphe 7.2.2.2 du chapitre 07.2 Efficacité et au paragraphe 7.4.1.2.2 du chapitre 07.4 Tolérance.

- **une méta-analyse des données de tolérance des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE**

Suite à la détection d'un signal d'augmentation du risque d'amputation sous canagliflozine dans le programme CANVAS, une méta-analyse des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE a été réalisée en tant que mesure additionnelle de pharmacovigilance dans le plan de gestion des risques d'INVOKANA (canagliflozine), à la demande du CHMP.

Il s'agit d'une méta-analyse de tolérance, rétrospective, non-interventionnelle qui regroupe 3 études de phase III, randomisées et contrôlées versus placebo, en association au traitement standard qui différait selon les études. L'objectif principal était d'estimer le risque relatif du temps jusqu'à la 1^{ère} occurrence d'une amputation non traumatique des membres inférieurs pour la canagliflozine par rapport au placebo (soit le rapport de risque et l'intervalle de confiance à 95%).

Les résultats de cette méta-analyse sont présentés au paragraphe 7.4.1.2.3 du chapitre 07.4 Tolérance.

- **Une étude de cohorte observationnelle, rétrospective** prévue en tant que mesure additionnelle de pharmacovigilance dans le plan de gestion des risques (PGR) d'INVOKANA (canagliflozine), **issue de l'analyse de 4 bases de données américaines a été réalisée dans l'objectif d'évaluer le risque d'amputation d'un membre inférieur.** L'objectif principal était double : déterminer si la canagliflozine et les autres inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) sont associés à un risque d'amputation en dessous du genou, par rapport aux antidiabétiques non-iSGLT2, détectable dans les bases de données de santé, et déterminer si le risque d'amputation en dessous du genou est différent entre les patients traités par canagliflozine et ceux traités par un autre iSGLT2. Une partie des résultats de cette étude ont été publiés en 2018 (étude OBSERVE-4D)⁸⁰. Les résultats complets de l'étude figurent au paragraphe 7.4.2.1 du chapitre 07.4 Tolérance.
- **une étude de phase IV (DIA4004)** qui a évalué l'efficacité en termes de **variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement** et la tolérance de la **canagliflozine versus placebo** chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique insuffisant sous metformine et sitagliptine. Cette étude, qui ne concerne pas l'indication dans la sous-population d'inscription revendiquée par le laboratoire mais concerne l'indication AMM d'INVOKANA (canagliflozine) dans le diabète de type 2, est présentée au paragraphe 7.2.2.3 du chapitre 07.2 Efficacité.

⁷⁹ Extrait du CSR: "The type I error rate was strictly controlled using a hierarchical approach across the integrated DIA3008/DIA4003 program. As a hypothesis in the testing sequence above the primary and secondary DIA4003 endpoints failed to reject the null hypothesis, the p-values presented for the DIA4003 efficacy endpoints are nominal. »

⁸⁰ Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). Diabetes Obes Metab. 2018;20(11):2585–2597.

7.1.4 JARDIANCE (empagliflozine)

7.1.4.1 Données précédemment évaluées par la Commission

Dans l'avis d'inscription du 17/12/2014⁸¹, la Commission avait évalué les données de **5 études cliniques** de phase III dont le critère principal était la variation d'HbA1c réalisées chez des patients dont le diabète de type 2 n'était pas contrôlé :

- En monothérapie **versus placebo**,
- En bithérapie avec la metformine : une étude versus glimépiride et versus une étude **versus placebo**,
- En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : **versus placebo**,
- En association avec l'insuline **versus placebo**.

Les résultats sont rappelés en annexe 9.4.1.

Dans son avis de réévaluation du 19/10/2016⁸², la Commission avait évalué l'étude EMPA-REG OUTCOME^{18,19} dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et, secondairement l'efficacité cardiovasculaire, à long terme de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Elle porte sur 7 020 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Le critère principal d'évaluation était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE (3 points Major Adverse Cardiac Events) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel.

Dans son avis de réévaluation du 27/02/2019⁸³, le laboratoire avait fourni les données suivantes, notamment des analyses complémentaires de l'étude EMPA-REG OUTCOME :

- une analyse en sous-groupes et une analyse de sensibilité chez les patients ayant un accident vasculaire cérébral qui étaient prévues au protocole et figuraient dans le rapport d'étude initial d'EMPA-REG OUTCOME^{18,19};
- plusieurs analyses *post hoc* dans des sous-groupes de patients : atteints d'artériopathie périphérique à l'inclusion⁸⁴, atteints d'insuffisance cardiaque à l'inclusion⁸⁵, sur la réduction de la mortalité CV en fonction du type de maladie cardiovasculaire à l'inclusion⁸⁶ ;
- une analyse sur l'insuffisance rénale⁸⁷ chez les patients DT2 avec un risque cardiovasculaire élevé (cette analyse a suggéré que par rapport au placebo, l'empagliflozine était associée à une progression plus lente des maladies rénales et à un taux plus faible d'évènements rénaux).
- une méta-analyse⁸⁸ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine sur le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.
- une comparaison indirecte⁸⁹ non publiée réalisée selon la méthode de la méta-analyse en réseau comparant la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine par rapport aux autres traitements antidiabétiques, y compris le liraglutide ;

⁸¹ SMR modéré dans certaines associations, ASMR V.

⁸² SMR important dans certaines associations, ASMR V.

⁸³ SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM.

⁸⁴ Verma S et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2017;136:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.

⁸⁵ Fitchett D et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526–34.

⁸⁶ Fitchett D et al. Cardiovascular Mortality Reduction With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *JACC* 2018; 71: 363 – 9.

⁸⁷ Wanner C et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34.

⁸⁸ Salsali A, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18:1034-40.

⁸⁹ Cardiovascular Safety of Empagliflozin vs others antidiabetic drugs: Systematic literature review and indirect comparisons. Non publié.

- une analyse *post hoc* portant sur le taux d'amputation des membres inférieurs dans l'étude EMPA-REG OUTCOME⁹⁰,
- une analyse groupée des données de tolérance de l'empagliflozine versus placebo issues d'études cliniques de phase I, II, III⁹¹;
- une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique (CVD-REAL) d'analyse des données cardiovasculaires (en termes d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes), de patients atteints de diabète de type II débutant un traitement par un inhibiteur de la SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ou par un autre antidiabétique. Cette étude ne portait pas spécifiquement sur l'empagliflozine (qui représentait environ 10% des effectifs de chaque groupe apparié)⁹².

La Commission avait également pris en compte une étude de cohorte⁹³ basée sur les registres nationaux suédois et danois, réalisée entre juillet 2013 et décembre 2016 dont l'objectif était d'évaluer certains événements indésirables graves des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 versus les analogues du GLP-1.

7.1.4.2 Nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Dans son dossier de demande de réévaluation du SMR de JARDIANCE (empagliflozine), le laboratoire a fourni :

- Les résultats de **l'étude rétrospective, observationnelle sur base de données américaines OBSERVE-4D**⁸⁰, citée ci-dessus pour INVOKANA et qui a comparé si la canagliflozine et les autres inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) étaient associés à un risque d'amputation en dessous du genou, par rapport aux antidiabétiques non-iSGLT2, à partir de 4 bases de données administratives d'assurances de santé américaines.

Les résultats complets de l'étude figurent au paragraphe 7.4.2.1 du chapitre 07.4 Tolérance.

- **Trois études observationnelles américaines**^{94,95,96} réalisées à partir de bases de données administratives de santé américaines ont évalué la possible association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue de gangrène de Fournier. Leurs résultats sont présentés au paragraphe 7.4.2.2 du chapitre 07.4 Tolérance.

- **Une méta-analyse**⁹⁷ **publiée en 2019** qui avait pour objectif d'identifier le risque de survenue, avec les inhibiteurs du SGLT-2 dont canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ipragliflozine ou d'autres SGLT2 en cours de développement sur la période de recherche, par rapport aux comparateurs des études (placebo ou comparateur actif), d'évènements indésirables faisant l'objet de signaux auprès des autorités : insuffisance rénale aiguë, acidocétose diabétique, infections urinaires, fractures osseuses et amputations des membres inférieurs. Les résultats sont présentés au paragraphe 7.4.6.4 du chapitre 07.4 Tolérance.

⁹⁰ Inzucchi SE et al. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes care web site : <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>.

⁹¹ Kohler S et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. Adv Ther. 2017 Jul;34:1707-26. doi: 10.1007/s12325-017-0573-0.

⁹² Kosiborod M, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017;136:249-59.

⁹³ Ueda P et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ 2018;363:k4365. 10.1136/bmj.k4365.

⁹⁴ Dave et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment With Risk of Hospitalization for Fournier Gangrene Among Men. JAMA Intern Med. 2019;179(11):1587-1590.

⁹⁵ Petruski-Ivleva et al. Fournier's gangrene in patients with type 2 diabetes using second-line antidiabetic medications. Diabetes Obes Metab. 2020;22(2):267-271.

⁹⁶ Yang JY, Wang T, Pate V, et al. Real-world evidence on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use and risk of Fournier's gangrene. BMJ Open Diab Res Care. 2020;8 :e000985. doi:10.1136/bmjdr-2019-000985.

⁹⁷ Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e022577

7.1.5 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Aucune étude clinique de phase III n'a été menée avec l'association fixe SYNJARDY (empagliflozine/metformine). Les données disponibles à l'appui de la demande d'inscription de SYNJARDY (empagliflozine/metformine) sont les suivantes :

- Une étude de phase I de bioéquivalence des associations d'empagliflozine (12,5 mg ou 5 mg) + metformine en association fixe et en association libre à jeun ou après un repas. L'étude s'est déroulée en 2 parties. Dans la partie I, l'objectif principal était de déterminer si un comprimé de l'association à doses fixes de 12,5 mg d'empagliflozine et de 1 000 mg de metformine (T1) était bioéquivalent à l'association libre de 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de metformine (R1) à jeun ou après un repas. Dans la partie II, l'objectif était de déterminer la bioéquivalence de l'association à doses fixes de 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de metformine (T2) à l'association libre de 5 mg d'empagliflozine et de 1000 mg de metformine (R2) après un repas. Les résultats de cette étude (non détaillés dans le présent avis) ont démontré que l'association fixe de 12,5 mg d'empagliflozine / 1000 mg de metformine était bioéquivalente à l'association libre à jeun ainsi qu'à l'association libre après un repas et que l'association fixe de 5 mg d'empagliflozine / 1000 mg de metformine était bioéquivalente à l'association libre après un repas.
- Une étude (1276.10) de phase IIb dont l'objectif était d'étudier l'efficacité et l'innocuité des différentes posologies d'empagliflozine (deux fois par jour *versus* une fois par jour) administrées par voie orale en complément de la metformine à libération immédiate chez les patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique insuffisant. L'étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du traitement par empagliflozine à 5 mg deux fois par jour par rapport à un traitement par empagliflozine à 10 mg une fois par jour et du traitement par empagliflozine à 12,5 mg deux fois par jour par rapport au traitement par empagliflozine 25 mg une fois par jour en termes d'efficacité et d'innocuité. La supériorité des 4 schémas posologiques d'empagliflozine par rapport au placebo a également été testée. L'analyse principale a montré que chaque dose d'empagliflozine prise deux fois par jour (12,5 mg et 5 mg) était non inférieure aux doses d'empagliflozine prises une fois par jour (25 mg et 10 mg). Dans tous les groupes de traitement, l'empagliflozine a montré des réductions significatives de la glycémie à jeun par rapport au placebo. Aucune différence significative n'a été montrée entre une prise d'empagliflozine en une fois ou en deux fois par jour, pour chacun des dosages (25 mg et 10 mg).

La demande du laboratoire s'appuie également sur les études cliniques réalisées avec l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) en association avec la metformine ont été précédemment évaluées par la Commission de la Transparence dans son avis d'inscription en date du 17/12/2014 de la spécialité JARDIANCE (empagliflozine).

7.1.6 Autres données

Il est à noter que certaines études^{98,99,100,101} récentes, publiées sur l'efficacité des gliflozines, dapagliflozine et empagliflozine, dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques et non diabétiques ainsi que dans la maladie rénale, n'ont pas été fournies par les laboratoires et n'ont pas été prises en compte car en dehors du champ de la présente réévaluation dans le diabète de type 2.

De plus, il a été identifié une étude rétrospective canadienne sur bases de données médico-administratives avec une approche méthodologique incluant les nouveaux utilisateurs incidents et

⁹⁸ M. Packer, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. published on August 29, 2020, at NEJM.org

⁹⁹ Faiez Zannad, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020; 396: 819–29.

¹⁰⁰ Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. September 24, 2020, at NEJM.org.

¹⁰¹ John J V McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

prévalents a comparé les inhibiteurs du SGLT2 aux inhibiteurs de DPP-4 en termes de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (ECM) et de tolérance¹⁰² (cf. paragraphe 7.2.4.1) ; ainsi qu'une méta-analyse ayant analysé les effets sur la mortalité et les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines, des inhibiteurs de DPP4 et des analogues de GLP1¹⁰³ (cf. paragraphe 7.2.4.2).

07.2 Efficacité

7.2.1 FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

7.2.1.1 Etude DECLARE : dapagliflozine versus placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou avec antécédent cardiovasculaire

Référence	Etude DECLARE-TIMI 58 (étude D1693C00001) ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01730534
Objectif principal de l'étude	<p>Evaluer l'effet de la dapagliflozine versus placebo, tous 2 en association au traitement standard, sur des critères cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (en dehors du diabète de type 2) ou avec maladie cardiovasculaire.</p> <p>Cet objectif comportait 2 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la non-infériorité de la dapagliflozine versus placebo sur le critère de jugement composite MACE avec une marge de non-infériorité de 1,3 (pour répondre aux exigences de la FDA). - en cas de non-infériorité démontrée, la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine versus placebo sur la réduction du critère de jugement composite MACE et sur la réduction du critère de jugement composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque ».
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo en 2 groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Inclusion du 1 ^{er} patient : 25/04/2013 ; dernière visite du dernier patient : 11/09/2018. Suivi médian des 16 906 patients : 4,2 ans 882 centres répartis dans 33 pays dont 12 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	<p>Homme ou femme d'âge ≥ 40 ans</p> <p>Diabète de type 2¹⁰⁴</p> <p>Risque élevé d'évènement cardiovasculaire défini comme :</p> <p>(a) Maladie cardiovasculaire établie OU</p> <p>(b) Aucune maladie cardiovasculaire connue ET au moins 2 facteurs de risque CV en plus du DT2, définis comme : i) Age ≥ 55 ans chez les hommes et ≥ 60 ans chez les femmes ET présence d'au moins un des facteurs de risque supplémentaires suivants : (ii) dyslipidémie ; (iii) l'hypertension ; (iv) tabagisme actuel.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pression artérielle systolique > 180 ou diastolique > 100 mmHg lors de la randomisation. - Diagnostic de diabète sucré de type 1, de diabète de début de maturité chez le jeune ou de diabète sucré secondaire. - Antécédent de cancer de la vessie ou de radiothérapie au bas de l'abdomen ou du pelvis. - Antécédent d'une autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années (à l'exception des cancers de la peau autres que le mélanome, traités avec succès).

¹⁰² Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prévention d'évènements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2. État des pratiques. Mai 2020.

¹⁰³ Sean L. Zheng et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024.

¹⁰⁴ Les critères d'inclusion ne précisait pas de valeur d'HbA1c mais les patients étaient exclus pendant la période d'observation en cas d'HbA1c ≥12% et <6,5%.

	<p>- Cystite chronique et / ou infections récurrentes des voies urinaires (≥ 3 au cours de la dernière année).</p> <p>- Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, pouvait empêcher le patient de terminer l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive de classe IV de la NYHA, arythmies ventriculaires récurrentes) ou une maladie autre (exemple tumeur maligne à l'exception du carcinome basocellulaire, de la cirrhose, d'une maladie pulmonaire chronique, d'une maladie auto-immune grave) et / ou d'une issue probablement fatale dans les 5 ans.</p> <p>Les patients étaient exclus au cours de la période d'observation et n'étaient pas randomisés si les anomalies suivantes étaient observées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c $\geq 12\%$ ou HbA1c $< 6,5\%$ (laboratoire central). - Aspartate aminotransférase (AST) ou alanine aminotransférase (ALT) > 3 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubine totale $> 2,5$ fois la limite supérieure de la normale. - Clairance de la créatinine < 60 mL/min (d'après l'équation de Cockcroft-Gault). - Hématurie (confirmée par microscopie à la visite 1) sans explication à en juger par l'investigateur jusqu'à la randomisation. Si un cancer de la vessie était identifié, les patients n'étaient pas éligibles. 																												
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Critères hépatiques - Critères rénaux : clairance de la créatinine < 60 mL/min - Cancer de la vessie - Grossesse 																												
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients étaient randomisés à l'issue d'une période sous placebo de vérification de leur éligibilité et de leur observance.</p> <p style="text-align: center;"> placebo ~8600 patients dapagliflozin 10 mg once daily </p> <p style="text-align: center;"> E — R </p> <p style="text-align: center;"> ~27000 patients ~8600 patients placebo </p> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Visit</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 10%;">3*</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 10%;">5</td> <td style="width: 10%;">6</td> <td style="width: 10%;">7</td> <td style="width: 10%;">8</td> <td style="width: 10%;">9</td> <td style="width: 10%;">10</td> <td style="width: 10%;">//</td> <td style="width: 10%;">Closing visit</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Month</td> <td>-1 to -2</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>24</td> <td></td> <td>72^b</td> </tr> </table>		Visit	1	2	3*	4	5	6	7	8	9	10	//	Closing visit		Month	-1 to -2	0	3	6	9	12	15	18	21	24		72 ^b
	Visit	1	2	3*	4	5	6	7	8	9	10	//	Closing visit																
	Month	-1 to -2	0	3	6	9	12	15	18	21	24		72 ^b																
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Randomisation 1 :1</p> <ul style="list-style-type: none"> - dapagliflozine, 10 mg/jour en une prise - placebo <p>La randomisation a été stratifiée sur les catégories de facteurs de risque (maladie cardiovasculaire établie ou présence d'au moins 2 facteurs de risque) et sur le statut hématurique à l'inclusion.</p>																												
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<p>Deux co-critères de jugement principaux étaient prévus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P- MACE-, à savoir décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral ischémique non fatal (non-infériorité puis supériorité). - Délai jusqu'à la survenue du critère de jugement composite : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire (supériorité). <p>La confirmation des événements était faite par un comité externe indépendant, de façon centralisée et en aveugle sur la population en intention de traiter.</p> <p>A noter que dans le protocole en vigueur au début de l'étude le critère de jugement principal pour l'efficacité était le critère composite MACE à 3 composantes (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) (délai avant le 1^{er} événement). Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque étaient un critère de jugement secondaire.</p> <p>En cours d'étude, sans connaissance des données accumulées, le critère de jugement composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » a été ajouté après accord des autorités en tant que co-critère de jugement principal supplémentaire.</p> <p>Ce changement étant survenu avant l'obtention des résultats, il est donc considéré comme acceptable</p>																												

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>La liste des critères de jugement secondaires a été révisée en cours d'étude.</p> <p>1) Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés :</p> <p>a. Critère rénal composite : diminution confirmée et soutenue de $\geq 40\%$ du débit de filtration glomérulaire évoluant vers un débit de filtration glomérulaire estimé $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (en utilisant l'équation CKD-EPI) ou passage en phase terminale de l'insuffisance rénale (définie par dialyse sur une période ≥ 90 jours ou transplantation rénale, débit de filtration glomérulaire confirmé et maintenu $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou décès rénal ou cardiovasculaire (supériorité, population FAS) Critère rénal pur (<i>exploratoire</i>) : diminution confirmée et soutenue de $\geq 40\%$ du débit de filtration glomérulaire évoluant vers un débit de filtration glomérulaire estimé $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (en utilisant l'équation CKD-EPI) ou passage en phase terminale de l'insuffisance rénale (définie par dialyse sur une période ≥ 90 jours ou transplantation rénale, débit de filtration glomérulaire confirmé et maintenu $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou décès rénal (supériorité, population FAS)</p> <p>b. Mortalité toute cause (supériorité, population FAS).</p> <p>2) Critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les composantes individuelles du critère principal. • Le critère composite de décès cardiovasculaire, IDM, AVC ischémique, hospitalisation pour insuffisance cardiaque pour angine de poitrine instable, pour revascularisation coronaire ou d'une autre artère et les composantes individuelles du critère. • HbA1c. • Instauration de l'insulinothérapie chez les patients non traités initialement par insuline. • Nécessité d'augmenter la dose d'un médicament antidiabétique oral d'au moins 2 fois ou d'augmenter d'au moins 25% la dose d'insuline pendant ≥ 3 mois ou addition d'un nouveau médicament antidiabétique. • Evènement hypoglycémique majeur et/ou hospitalisation pour hypoglycémie. • Progression de l'albuminurie, apparition d'une albuminurie, ratio albumine/créatinine. • Pression artérielle. • Evolution des mesures des fonctions rénales (DFG, créatinine). • Poids corporel. • Evolution d'une rétinopathie diabétique. • Revascularisation périphérique. • Tout accident vasculaire cérébral (ischémique, hémorragique ou indéterminé). <p>3) Critères de tolérance : apparition d'un cancer de la vessie ou d'une atteinte hépatique.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Un minimum de 1 390 évènements confirmés pour le critère de jugement principal était requis pour démontrer la supériorité de la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo avec une puissance de 85%, un risque α de 0,0231 (test unilatéral) et un HR de 0,85 correspondant à une réduction du risque relatif du critère MACE de 15% en faveur de la dapagliflozine. Cela correspondait à une puissance $>99\%$ pour tester l'hypothèse de non-infériorité de la dapagliflozine versus placebo (H0:HR [dapa:placebo] ≥ 1.3 versus H1:HR < 1.3). Sur ces bases, 770 évènements de décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient attendus, correspondant à une puissance de 87%, pour détecter un HR de 0.80 avec un risque α unilatéral de 2,31%.</p> <p>Il a été estimé qu'environ 27 000 patients devaient être inclus pour obtenir 17 150 patients randomisés. L'étude a été terminée lorsque 1 390 évènements adjudiqués ont été atteints. Le nombre total de patients inclus a été de 17 160, avec un échantillon final de 16 906 (suite à 224 annulations du consentement (dont 82 au statut vital inconnu à la fin de l'essai) et 30 perdus de vue).</p>

Méthode d'analyse des résultats

Une approche hiérarchique des tests était prévue dans le protocole :

- 1. Critère de jugement principal de tolérance** : le 1^{er} test était la non-infériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE (test unilatéral à 0,0231 après ajustement pour les 2 analyses intermédiaires). La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% du Hazard Ratio était inférieure à la marge de 1,3. Si la non-infériorité était établie alors la supériorité de la dapagliflozine sur le co-critère de jugement composite 3P-MACE et le co-critère de jugement composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » était testée **en parallèle pour les 2 co-critères de jugement** :
- 2. Co-critères de jugement principaux d'efficacité** : la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo était testée pour le co-critère de jugement composite 3P-MACE et le co-critère de jugement composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire », avec un risque alpha de 0,01155 pour chacun des 2 tests (*i.e* 50% du risque alpha du test de non-infériorité sur le 3P-MACE). En cas de supériorité démontrée sur ces 2 co-critères de jugement principaux, le critère suivant était testé :
- 3. 1^{er} critère de jugement secondaire d'efficacité hiérarchisé** : test de supériorité sur le critère rénal composite (risque alpha recyclé de 0,023)
- 4. 2^{ème} critère de jugement secondaire d'efficacité hiérarchisé** : test de supériorité sur le critère mortalité toute cause (risque alpha recyclé de 0,023).

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales :
 Un modèle de Cox a été utilisé avec une stratification sur le groupe de traitement, les catégories de risque cardiovasculaire (maladie CV établie ou facteurs de risque multiples) et hématurie de base.
 Le risque alpha de 0,025 (unilatéral) a été divisé en parallèle sur les 2 co-critères de jugement principaux.
 Les analyses sur le critère principal d'efficacité ont été réalisées à partir des événements adjudiqués et confirmés par le comité d'adjudication des événements cliniques.

Population d'analyse :
 Dans le protocole d'origine : tous les patients randomisés ayant pris la 1^{ère} dose du médicament de l'étude. Après amendement en cours d'étude, l'ensemble des patients randomisés, soit 17 160 pour l'efficacité.
 La population de sécurité concerne tout patient ayant reçu au moins 1 dose de traitement et avec des données collectées à au moins une visite après la randomisation, soit 17 143 patients.

Principaux amendements au protocole :

Amendements	Principales modifications
Amendement 2 (19 décembre 2013)	Limite le nombre de patients avec une HbA1c entre 6,5 et 7% à 5% des patients, suivi renforcé des patients sortis d'étude pour cause rénale
Amendement 3 (28 avril 2014)	* Augmentation de l'effectif attendu à 27 000 patients. *Monitoring de la proportion des patients avec des facteurs de risques <i>versus</i> avec maladie CV avérée * approfondit la recherche de cause d'hématurie * définition et ajout des EI d'intérêt particulier
Amendement 5 (25 sept 2016)	* Changement des objectifs de l'étude pour ajouter le co-critère hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire comme co-critère principal * Reclassification des critères secondaires / exploratoires * Adjudication des acidocétoses

Résultats

► Effectifs

Parmi 25 698 patients sélectionnés, 17 160 patients ont été randomisés : 8 582 dans le groupe dapagliflozine et 8 578 dans le groupe placebo. Un total de 16 906 patients a terminé l'étude : 8 473 dans le groupe dapagliflozine versus 8 433 dans le groupe placebo.

Un statut vital a été documenté (en vie/décédé) pour 99,3% des patients inclus. Le taux de patients perdus de vue a été très faible : 12 dans le groupe dapagliflozine versus 18 dans le groupe placebo. Au total, 13 181 patients (76,8%) ont terminé l'essai sous le traitement à l'étude. Le nombre de patients n'ayant pas terminé l'essai sous le traitement à l'étude était de 1 807 (21,1%) dans le groupe dapagliflozine versus 2 144 (25,0%) dans le groupe placebo.

Analyses principales	Groupe dapagliflozine 10 mg	Groupe placebo	Totaux
Efficacité (FAS)	8 582	8 578	17 160 (100%)
Tolérance (SAS)	8 574	8 569	17 143 (99%)
Sous traitement (OT)	6 763	6 418	13 181

L'étude avait une durée médiane de 48 mois avec 16 906 patients (98,5%) ayant terminé l'étude. La durée moyenne d'exposition a été de $42,8 \pm 14,6$ mois dans le groupe dapagliflozine versus $41,6 \pm 15,1$ mois dans le groupe placebo. Près de la moitié (49,8%) de la population a été traitée pendant au moins 48 mois, 13,1% pendant au moins 54 mois.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les hommes étaient majoritaires (62,6%). La population était âgée de $63,9 \pm 6,8$ ans en moyenne, avec une proportion de patients âgés (≥ 65 ans, $n=7 907$ [46,1%], ≥ 75 ans, $n=1 096$ [6,4%]).

L'IMC moyen était de $32,0 \pm 6,0$ kg/m².

Une majorité de patients n'avait pas de maladie CV (prévention primaire) ($n=10 186$, 59,4%) et 40,6% ($n=6 974$) avaient une maladie CV (prévention secondaire). La population avec maladie CV avait des antécédents coronariens (81,1%) documentés par des antécédents d'IDM (20,9%), d'angioplastie coronaire percutanée (21,3%), de pontage coronaire (9,8%), ou une sténose coronaire $\geq 50\%$ documentée sur deux artères (12,3%). Les autres localisations de la maladie athéromateuse étaient : antécédents cérébro-vasculaires (18,7%), notamment AVC ischémique (6,5%) ou chirurgie carotidienne (1,5%), atteinte vasculaire des membres inférieurs (14,7%).

Les patients inclus étaient majoritairement traités par antihypertenseurs (89,4%), avec des pressions artérielles en moyenne contrôlées ($134,9 \pm 15,4$ mmHg pour la PAS et $77,9 \pm 9,0$ mmHg pour la PAD). Une majorité de patients (81,3 %) étaient traités par IEC/sartans. Les autres médicaments étaient représentés comme suit :

- Diurétiques (32,5 % dont thiazidiques 22 %, de l'anse 10,5 %) ;
- Hypolipémiants (statines/ézétimibe 75,0 %) ;
- Antiagrégants plaquettaires tous confondus (61,1 %), et en particulier : aspirine (55,5 %), traitement double antiagrégant plaquettaire (9,6 %), anticoagulants (6,3 %) ;
- Bêta-bloquants (52,6 %) ;
- Antagonistes calciques (34,9 %).

Seulement 18,5 % des patients avaient un LDL-c non contrôlé ($> 1,3$ g/L) dans les 12 derniers mois. Un taux de 14,6 % étaient fumeurs (≥ 5 cigarettes/j au moins 1 an avant randomisation).

Le diabète de type 2 était diagnostiqué en moyenne depuis $11,9 \pm 7,8$ ans. L'HbA1c était en moyenne à $8,3 \pm 1,2$ %. Un taux de 9% des patients avaient une HbA1c < 7 %.

A l'inclusion, 98,1 % des patients étaient traités par antidiabétiques, avec 24,4% des patients par une monothérapie, 43,8 % des patients par une bithérapie et 29,9 % par une trithérapie. Les traitements étaient : metformine (82,0%), sulfamides hypoglycémiantes (42,7%), insuline (40,9%), gliptines (16,8%), analogues du GLP-1 (4,4%), utilisés de façon équilibrée dans les 2 groupes.

Tableau 4 : Catégories de risque cardiovasculaire et facteurs de risque

	Nombre (%) de patients		
	Dapa 10 mg (n=8 582)	Placebo (n=8 578)	Total (n=17 160)
Catégorie de risque CV à l'entrée			
Patients avec plusieurs facteurs de risques d'évènements CV, sans maladie CV avérée	5 108 (59,5)	5 078 (59,2)	10 186 (59,4)
Patients ayant une maladie CV confirmée	3 474 (40,5)	3 500 (40,8)	6 974 (40,6)
FRM (facteurs de risque multiples)	5 096	5 063	10 159
Dyslipidémie	3 738 (73,4)	3 778 (74,6)	7 516 (74,0)
Hypertension	4 686 (92,0)	4 588 (90,6)	9 274 (91,3)
Consommation actuelle de tabac	732 (14,4)	727 (14,4)	1 459 (14,4)
FRM (facteurs de risque autres que l'âge)	5 096	5 063	10 159
1 facteur de risque	1 439 (28,2)	1 417 (28,0)	2 856 (28,1)
2 facteurs de risque	3 254 (63,9)	3 262 (64,4)	6 516 (64,1)
3 facteurs de risque	403 (7,9)	384 (7,6)	787 (7,7)

	Nombre (%) de patients		
	Dapa 10 mg (n=3 566)	Placebo (n=3 455)	Total (n=7 011)
Rétinopathie (%)	1 079 (12,6)	1 058 (12,3)	2 137 (12,5)
Traitée au laser	288 (2,7)	302 (28,5)	590 (27,6)
Autre traitement local pour rétinopathie diabétique	94 (8,7)	108 (10,2)	202 (9,5)
DFGe, estimation CKD-EPI (mL/min/1,73m²)			
N	8 581	8 578	17 159
Moyenne	85,4	85,1	85,2
ET (écart-type)	15,79	15,97	15,88
DFGe, estimation CKD-EPI (mL/min/1,73m²) – Catégories (%)			
< 60	606 (7,1)	659 (7,7)	1 265 (7,4)
≥ 60 < 90	3 838 (44,7)	3 894 (45,4)	7 732 (45,1)
≥ 90	4 137 (48,2)	4 025 (46,9)	8 162 (47,6)
Non renseigné	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Ratio albuminurie/créatinine (mg/g) – Catégories (%)			
< 30	5 819 (67,8)	5 825 (67,9)	11 644 (67,9)
≥ 30 < 300	2 017 (23,5)	2 013 (23,5)	4 030 (23,5)
> 300	594 (6,9)	575 (6,7)	1 169 (6,8)
Non renseigné	152 (1,8)	165 (1,9)	317 (1,8)
Néphropathie (%)	714 (8,3)	691 (8,1)	1 405 (8,2)

► **Critère de jugement principal de tolérance : non-infériorité sur le critère composite 3P-MACE (évalué un comité indépendant, population FAS)**

La non-infériorité de la dapagliflozine a été démontrée versus placebo sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE avec un HR = 0,93 ; IC95% [0,84-1,03], p<0,001 ; la limite supérieure de l'IC à 95% étant < 1,3 (population FAS).

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse de sensibilité en per protocole (n=15 083, 87% de la population globale avec un HR = 0,94 ; IC95% [0,85-1,05], p<0,001).

Tableau 5 : Analyse de non-infériorité sur le délai de survenue du 1^{er} évènement du critère de jugement composite 3P-MACE (population FAS)

	Groupe dapagliflozine		Groupe placebo		HR [IC95%]	p
	Patient avec évènement, n (%)	Taux/ 1 000 PA	Patient avec évènement, n (%)	Taux/ 1 000 PA		
Analyse principale n=17 160	756 (8,8)	22,6	803 (9,4)	24,2	0,93 [0,84-1,03], avec borne supérieure de IC95% inférieure à la borne prédéfinie de 1,3,	< 0,001 non-infériorité

PA=Patients-Années

► Co-critère de jugement principal composite : supériorité sur le critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire »

A la fin du suivi de l'étude, le co-critère de jugement principal composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » est survenu chez 4,9% des patients du groupe dapagliflozine versus 5,8% des patients du groupe placebo, soit un HR = 0,83 ; IC95% [0,73-0,95], p=0,005 ; soit un nombre de patients à traiter pour éviter un évènement (NNT) de 111 pour la durée de l'étude soit 466 par an.

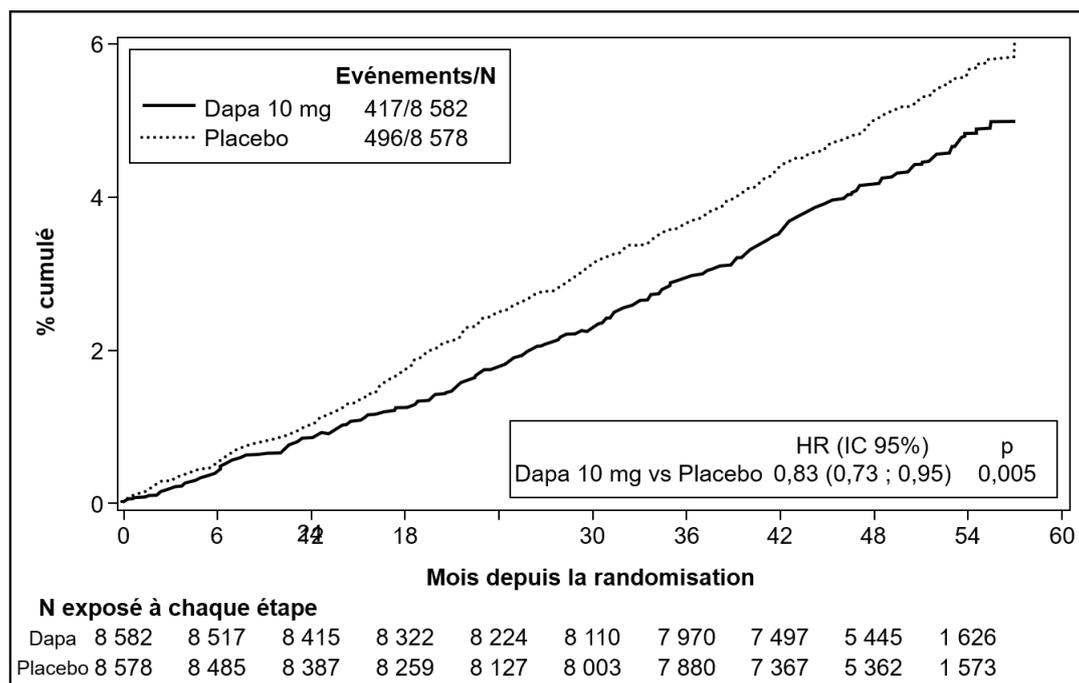
Les résultats étaient cohérents selon les différentes analyses de sensibilité effectuées.

Tableau 6 : Analyse du co-critère de jugement principal composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » (population FAS)

	Groupe dapagliflozine		Groupe placebo		HR [IC95%]	p (supériorité)*
	Patients avec évènement, n(%)	Taux/ 1000 PA	Patients avec évènement, n (%)	Taux/ 1000 PA		
Co-critère de jugement composite	417 (4,9)	12,2	496 (5,8)	14,7	0,83 [0,73-0,95]	0,005
Analyse de sensibilité Mortalité totale**	677 (7,9)	19,7	785 (9,2)	23,1	0,85 [0,77-0,94]	0,002
Analyses exploratoires par composante						
Hospitalisation pour IC (n=498)	212 (2,5)	6,2	286 (3,3)	8,5	0,73 [0,61-0,88]	< 0,001 nominal
Décès CV (n=494)	245 (2,9)	7,0	249 (2,9)	7,1	0,98 [0,82-1,17]	NS

* test bilatéral ** en remplacement de la mortalité CV.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la survenue d'événements du co-critère de jugement composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire »



► **Co-critère de jugement principal : supériorité sur le MACE (Population FAS)**

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative du groupe dapagliflozine versus le groupe placebo sur le co-critère de jugement principal composite MACE associant décès d'origine CV, infarctus du myocarde ou AVC ischémique avec un HR = 0,93 ; IC95% [0,84-1,03], p=0,172, NS.

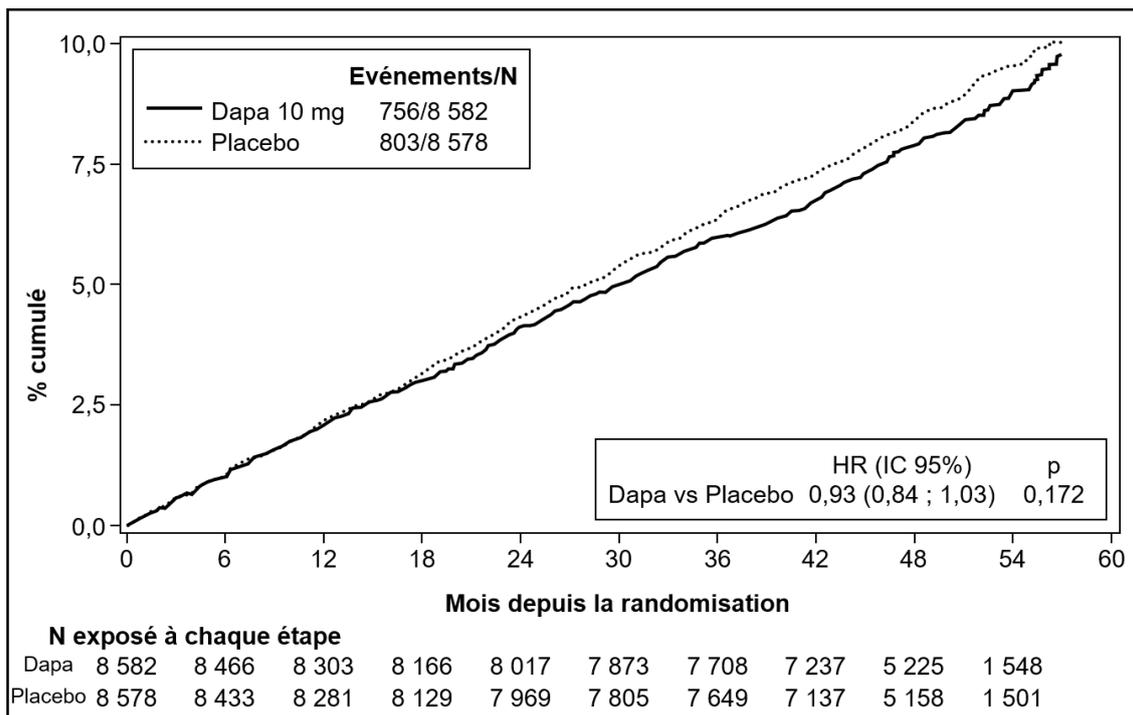
Les résultats étaient cohérents selon les différentes analyses de sensibilité effectuées, en particulier dans l'analyse particulièrement exigeante qui remplace la mortalité CV par la mortalité toute cause.

Tableau 7 Analyse sur le co-critère de jugement principal composite MACE (population FAS)

	Groupe dapagliflozine		Groupe placebo		HR [IC95%]	p (supériorité) *
	Patients avec événement, n (%)	Taux/ 1000 PA	Patients avec événement, n (%)	Taux/ 1000 PA		
Analyse principale (n=17 160)	756 (8,8)	22,6	803 (9,4)	24,2	0,93 [0,84-1,03]	NS
Analyse de sensibilité Mortalité totale**	1 015 (11,8)	30,3	1 090 (12,7)	32,8	0,92 [0,85-1,01]	NS

* en test bilatéral **en remplacement de la mortalité CV.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la survenue d'évènements du co-critère de jugement principal composite MACE associant décès d'origine CV, infarctus du myocarde ou AVC ischémique



La non-significativité du co-critère de jugement principal composite MACE interrompait l'analyse de la séquence hiérarchique.

► Critère de jugement exploratoire : variation d'HbA1c

L'étude DECLARE-TIMI 58 n'était pas conçue pour évaluer une différence de contrôle glycémique. Une intensification du traitement antidiabétique était possible dans les 2 groupes.

Après la randomisation, 99,1 % des patients du groupe dapagliflozine versus 99,4 % des patients du groupe placebo étaient traités par un antidiabétique, en majorité de la metformine (85,6 % groupe dapagliflozine versus 87,5 % groupe placebo), de l'insuline (48,7 % versus 53,8 %), un sulfamide (48 % versus 52,7 %). Un taux de 4,4 % de patients du groupe dapagliflozine versus 7,3 % du groupe placebo ont pris un traitement non autorisé, dont 3,4 % versus 6,1 % un inhibiteur de SGLT2.

En fin d'étude, la différence de variation d'HbA1C (moyenne des moindres carrés) intergroupe était de **-0,24% (± 0,0204) IC95% [-0,28 ; -0,20], p<0,001**.

7.2.1.2 Rappel des résultats des études sur la variation d'HbA1c avec FORXIGA (dapagliflozine) et XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

cf. annexe 9.1.1. pour FORXIGA (dapagliflozine)

cf. annexe 9.2.1. pour XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

7.2.2 INVOKANA (canagliflozine)

7.2.2.1 Etude canagliflozine versus placebo, en association au traitement standard chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie

Référence	Etude CREDESCENCE
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02065791
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la canagliflozine en association au traitement standard, versus le traitement standard seul, en termes de réduction du doublement de la créatinine sérique, de l'insuffisance rénale chronique terminale, et de mortalité rénale ou cardiovasculaire (critère principal composite), chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant la canagliflozine au placebo.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 21 février 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30 octobre 2018 Etude conduite dans 690 centres dans 34 pays (864 patients inclus en Europe (dont 11 centres en France ayant inclus 61 patients)).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age supérieur à 30 ans - Diagnostic clinique de diabète de type 2 avec : <ul style="list-style-type: none"> o taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ et $\leq 12,0\%$; o taux de filtration glomérulaire estimée (DFGe) ≥ 30 et < 90 ml/min/1,73m² ; - Rapport albumine/créatinine (RAC urinaire) > 300 mg/g et $\leq 5\,000$ mg/g ($> 33,9$ mg/mmol et $\leq 565,6$ mg/mmol) ; - Tous les patients devaient avoir reçu une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines avant randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'acidocétose diabétique ou diabète de type 1 ; - Antécédent de malabsorption héréditaire du glucose-galactose ou de glucosurie rénale primaire ; - Maladie rénale nécessitant un traitement par thérapie immunosuppressive ; - Maladie hépatique significative connue ; - Insuffisance cardiaque de classe IV (classification de la New York Heart Association, NYHA) actuelle ou antérieure ; - Concentration sanguine en potassium $> 5,5$ mmol/L lors de la sélection.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Identiques aux critères de non-inclusion.
Schéma de l'étude	Le schéma de l'étude figure en annexe 3. Lors de l'étape de présélection, seuls les patients avec un DFGe de ≥ 30 à 90 ml/min/1,73m ² et une RAC urinaire > 300 mg/g étaient éligibles à la sélection dans l'étude. Une visite de sélection entre les semaines -8 et -3 permettait de définir leur éligibilité vis-à-vis des critères d'inclusion dans l'étude. Les patients éligibles devaient être traités par une dose journalière stable maximum tolérée d'IEC ou d'ARA II pendant au moins 4 semaines avant la randomisation. Les investigateurs étaient encouragés à maintenir à une dose stable les antihypertenseurs, hypolipidémiants et hypoglycémisants pendant 4 semaines avant la randomisation. Les patients intégraient alors une période de pré-inclusion de 2 semaines, durant laquelle ils recevaient un placebo en simple aveugle, afin d'évaluer l'observance. Ensuite, les patients étaient inclus et randomisés dans l'un des 2 groupes. A la fin de l'étude, les patients participaient à une visite de fin de traitement, le plus tôt possible après l'annonce de la date mondiale de fin de l'essai (GTED).
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe placebo</u> : placebo, voie orale, une fois par jour + traitement standard

	<p><u>Groupe canagliflozine</u> : canagliflozine 100mg par voie orale, 1 fois/jour + traitement standard¹⁰⁵</p> <p>La randomisation était stratifiée selon le DFGe mesuré lors de la sélection des patients (≥ 30 à < 45 ; ≥ 45 à < 60 ; ≥ 60 à < 90 ml/min/1,73m²).</p> <p>Dans chacun des groupes, le traitement standard était composé d'un IEC ou d'un ARA II à la dose journalière maximale tolérée.</p> <p>Les motifs d'arrêt du traitement étudiés étaient les suivants ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - volonté de l'investigateur, pour des raisons de tolérance ; - l'investigateur a officiellement levé l'aveugle de l'allocation du traitement du patient ; - grossesse ; - mise sous dialyse chronique du patient, ou transplantation rénale ; - recours à une thérapie non autorisée par l'étude ; - évènement indésirable grave, confirmé biochimiquement d'acidocétose diabétique. <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements suivants n'étaient pas autorisés après la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - autre iSGLT2 (y compris l'utilisation concomitante de canagliflozine) ; - association d'un IEC et d'un ARA II ; - inhibiteur direct de la rénine. <p>L'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (MRA) a été autorisée seulement à partir de l'amendement 4 (INT-4).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Critère composite : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), mortalité rénale ou cardiovasculaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Doublement de la créatinine sérique</u> : par rapport à la valeur moyenne à l'inclusion (maintenue pendant au moins 30 jours, et de préférence 60 jours, selon des mesures répétées) ; - <u>IRCT</u> : initiation d'une dialyse pendant au moins 30 jours, ou transplantation rénale, ou DFGe < 15ml/min/1,73m² confirmé par mesures répétées et maintenues pendant au moins 30 jours et de préférence 60 jours ; - <u>Mortalité rénale</u> : décès de patients ayant atteint l'IRCT, décédés sans initiation d'un traitement de suppléance rénale, et chez qui aucune autre cause de décès n'a été déterminée par arbitrage ; - <u>Mortalité cardiovasculaire</u> : décès dû à un infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, mort subite, décès au cours d'une procédure cardiovasculaire, ou à la suite de complications liées à une procédure, ou décès dû à d'autres causes cardiovasculaires. Les causes indéterminées de décès étaient considérées d'origine cardiovasculaire. Afin d'identifier la nature cardiovasculaire d'un évènement mortel, le comité indépendant d'adjudication des critères de jugement (EAC)¹⁰⁶ a pris en compte à la fois les causes directes et sous-jacentes. <p>L'analyse principale du critère de jugement principal reposait sur une analyse de la population en intention de traiter (ITT), de la randomisation à la GTED.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critère composite : mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque 2. Critère composite : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal, soit un critère d'évènements cardiovasculaires majeurs à 3 points (3P-MACE) 3. Hospitalisations pour insuffisance cardiaque 4. Critère composite rénal : doublement de la créatinine sérique, IRCT, mortalité rénale 5. Mortalité cardiovasculaire 6. Mortalité toutes causes

¹⁰⁵ Selon l'AMM, chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, et dont le DFGe est ≥ 60 mL/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour. L'étude CREDENCE ne permettait pas cette augmentation de la posologie.

¹⁰⁶ EAC = Endpoint Adjudication Committee, comité chargé d'évaluer les évènements rénaux et cardiovasculaires composant les critères de jugement composites primaire et secondaires

	<p>7. Critère composite cardiovasculaire : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, hospitalisation pour angor instable</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère composite : IRCT et mortalité rénale ou cardiovasculaire - Composants des critères composites rénaux et cardiovasculaires, évalués individuellement : doublement de la créatinine sérique, IRCT, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde fatal ou non fatal, AVC fatal ou non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive, hospitalisation pour angor instable - Variation du DFGe au cours du temps et pente du DGF_e (total, aigue, chronique) - Variation du RAC urinaire au cours du temps.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'objectif était d'observer 844 évènements du critère de jugement principal composite, à la date du GTED ou avant, afin de détecter une réduction de 20% du risque relatif avec une puissance de 90%, et tenant compte de l'effet de l'interruption du traitement sur le critère de jugement principal, avec un risque alpha bilatéral de 5%.</p> <p>(Note : réduction du risque relatif, RRR, défini comme un Hazard Ratio, HR)</p> <p>La taille de l'échantillon était fondée sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux d'occurrence de l'évènement du critère composite dans le groupe traitement standard seul était estimé à 6,5% par an ; - le taux d'interruption du traitement étudié était estimé à 6% par an ; - le taux global de patients perdus de vue était estimé à 1% ; - la durée de la période d'inclusion était estimée à 27 mois ; - la durée de l'étude (du 1^{er} patient inclus à la dernière visite) était estimée à 60 mois. <p>Il était prévu de randomiser un total d'environ 4 200 patients.</p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue au protocole après au moins 2 ans de suivi et dès que les évènements du critère de jugement principal composite étaient apparus chez 405 patients. Un comité indépendant de surveillance des données (IDMC¹⁰⁷) devait examiner les données afin de déterminer si l'étude devait continuer, être modifiée, ou arrêtée prématurément, pour des raisons d'efficacité, de futilité ou de tolérance.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>La comparaison entre les 2 groupes de traitement pour le critère de jugement principal composite a été réalisée par un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié incluant le traitement comme variable, avec stratification du risque à l'inclusion selon le DFG_e mesuré lors de la sélection (30 à <45, ≥45 à <60, 60 à <90 mL/min/1,73 m²).</p> <p>Une analyse de sensibilité du critère de jugement principal composite utilisant un test de log-rank stratifié par dépistage du DFG_e a été réalisée. L'effet estimé du traitement a été exprimé comme la réduction du risque relatif (1 moins HR), HR et IC à 95%. Des ratios de risques spécifiques à la cause entre les groupes de traitement ont été obtenus pour chaque composant du critère principal d'efficacité composite, en utilisant des méthodes similaires à celles du critère de jugement principal d'efficacité composite.</p> <p>L'incidence cumulée du critère d'évaluation composite principal au fil du temps a été présentée par des courbes de Kaplan-Meier pour chacun des 2 groupes de traitement. Des courbes d'incidence cumulées ont également été présentées pour chacun des composants du composite primaire (doublement de la créatinine sérique, ESKD, mort rénale et décès CV) afin d'évaluer les risques concurrents, en fonction du nombre d'évènements des composants individuels.</p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue au protocole, une fois que le critère composite principal ait été observé chez 405 patients. Lors de l'analyse intermédiaire, le critère principal d'efficacité a été testé avec un risque alpha de 0,01</p>

¹⁰⁷ IDMC = Independent Data Monitoring Committee

tel que déterminé par la fonction de dépense alpha prenant la forme de $\alpha\tau$ avec τ comme fraction d'information et $\varphi = 2,19$.

Après examen des résultats intermédiaires, l'IDMC a recommandé d'arrêter l'étude pour l'efficacité sur la base des règles d'arrêt prédéfinies, à savoir :

- si la p-value (bilatérale) du critère composite principal était $<0,01$,
- et la p-value (bilatérale) du critère composite de l'IRC terminale, du décès rénal et du décès CV était $<0,025$ en faveur de la canagliflozine.

Sur la base de la recommandation de l'IDMC, la décision a été prise de conclure l'étude et la GTED a été annoncée le 16 juillet 2018. Un total de 585 patients a été confirmés par l'EAC comme ayant rapporté un critère d'évaluation du critère de jugement principal composite jusqu'à la fin de la période GTED le 30 octobre 2018. Le critère de jugement principal composite a été testé après la dernière visite d'étude pour le dernier patient ayant terminé l'étude, avec un niveau de signification bilatéral de 0,022, basé sur la fonction de dépense alpha. Des estimations de la réduction du risque relatif (RRR) (définie comme 1 moins le rapport de risque [HR]), du HR et des intervalles de confiance (IC) à 95% correspondants ont été fournies.

Une procédure de test fermé a été mise en œuvre pour contrôler le taux d'erreur de type I au niveau de la famille à 5 % pour les paramètres primaires et secondaires. L'hypothèse de supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo sur les paramètres d'efficacité primaires et secondaires majeurs a été testée dans un ordre hiérarchique. Si un test individuel au cours d'une étape n'était pas statistiquement significatif, les tests ultérieurs étaient considérés comme nominaux.

Pour évaluer la robustesse de l'analyse primaire d'efficacité, une analyse de sensibilité du critère primaire composite a également été réalisée à l'aide d'un test log-rank stratifié en fonction du DFGe.

Une analyse d'imputation multiple préspecifiée a été effectuée pour évaluer l'impact, le cas échéant, de l'absence de suivi des résultats cliniques ou des évaluations en laboratoire sur la robustesse de l'analyse primaire d'efficacité. L'imputation des événements pour les résultats cliniques (c'est-à-dire la dialyse, la transplantation rénale et le décès CV/rénal) s'est faite par une approche d'abandon récupéré, tandis que les données de laboratoire manquantes ont été imputées en supposant que les données étaient manquantes au hasard pour la période de traitement et qu'elles suivaient un modèle de contrôle de copie pour la période de non-traitement.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide de méthodes similaires à celles décrites pour l'analyse du critère de jugement principal composite.

Le test des critères de jugement secondaires d'efficacité était basé sur les données accumulées lors de la visite clinique finale (qui a été planifiée indépendamment de l'arrêt de l'étude après l'analyse intermédiaire ou de l'achèvement prévu de 844 événements composites primaires) en utilisant un risque alpha bilatéral de 0,038. Une procédure de test fermée a été mise en œuvre pour contrôler le taux d'erreur de type I au niveau familial à 5% pour les critères d'évaluation primaires et secondaires.

La séquence hiérarchique des critères de jugement principal et secondaires ainsi que la répartition du risque alpha, initialement prévue au protocole est présentée ci-après.

Supériorité sur le critère principal composite ($\alpha = 0,045$)*
Doublement de la créatinine sérique, IRCT, mortalité rénale ou cardiovasculaire

Supériorité sur le critère secondaire #1 ($\alpha = 0,038$)
Mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Supériorité sur le critère secondaire #2 ($\alpha = 0,038$)
Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal
(3 points MACE)

Supériorité sur le critère secondaire #3 ($\alpha = 0,038$)
Hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Supériorité sur le critère secondaire #4 ($\alpha = 0,038$)
Doublement de la créatinine sérique, IRCT, mortalité rénale

Supériorité sur le critère secondaire #5 ($\alpha = 0,038$)
Mortalité cardiovasculaire

Supériorité sur le critère secondaire #6 ($\alpha = 0,038$)
Mortalité toutes causes

Supériorité sur le critère secondaire #7 ($\alpha = 0,038$)
Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal,
hospitalisation pour insuffisance cardiaque, hospitalisation pour angor instable

**si l'IDMC recommandait l'interruption précoce de l'étude en raison de l'efficacité, le critère principal composite devait être testé après la dernière visite du dernier patient de l'étude, le seuil de signification étant déterminé par les événements cumulés et en fonction du risque alpha dépensé*

Populations d'analyse

Population ITT : comprend tous les patients qui sont affectés de manière aléatoire à un groupe de traitement. L'évaluation des objectifs principaux et secondaires sera basée sur cette population.

Population « On-study » : comprend tous les patients qui ont reçu au moins une dose du traitement étudié et suivis de J1 jusqu'à la dernière date de contact, jusqu'à la date mondiale de fin d'étude (GTED).

Population « On-treatment » : comprend tous les patients qui ont reçu au moins une dose du traitement étudiés et suivis jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose reçue ou jusqu'à la dernière date de contact.

Principaux amendements au protocole : 6 amendements généraux ont été apportés au protocole, et 4 spécifiques à un pays (Japon, Allemagne, Inde et Italie). L'amendement INT-4 de janvier 2016 a permis d'augmenter la taille de l'échantillon de 3700 patients à 4200 patients afin d'augmenter la probabilité d'accumuler des événements au sein du critère composite primaire. En outre, cet amendement a également supprimé le plafond limitant l'inclusion des patients ayant un DFGc compris entre 60 et 90 mL/min/1,73 m² à 25 %.

Les autres amendements n'ont pas entraîné de modifications majeures au protocole.

Résultats :

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire prévue au protocole réalisée le 9 juillet 2018 après que 413 patients avaient présenté un événement du critère de jugement principal composite, tel que confirmé par le comité chargé d'évaluer les événements rénaux et cardiovasculaires composant les critères de jugement composites primaire et secondaires (EAC).

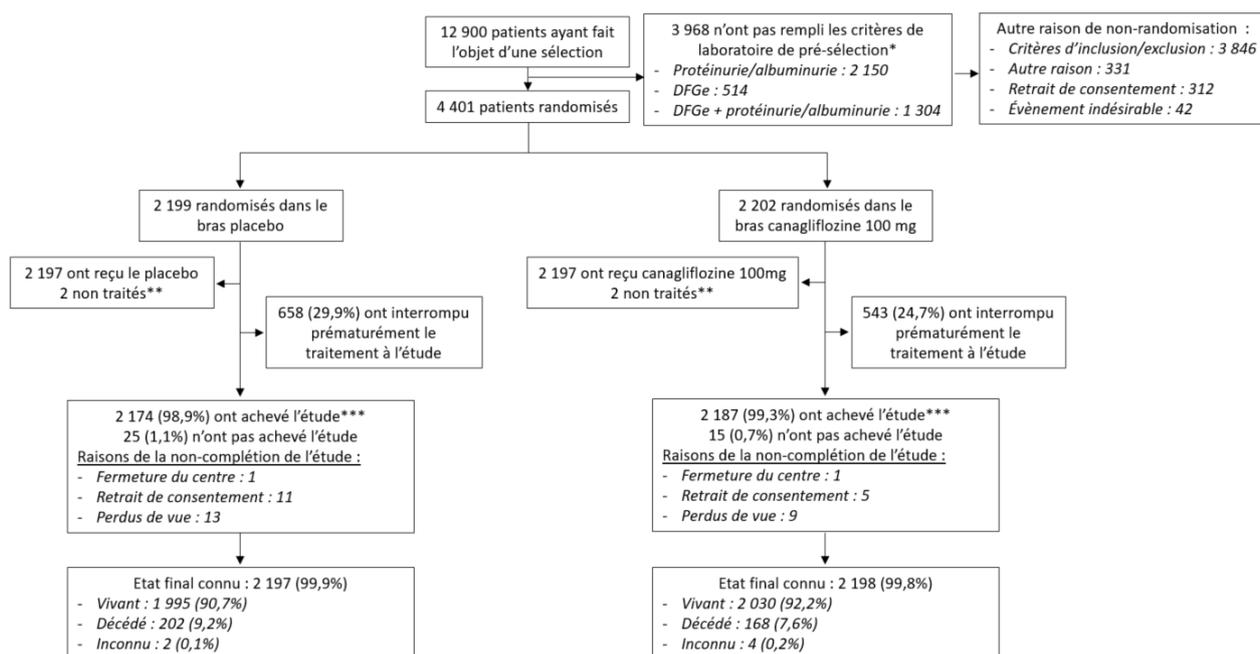
Selon les règles d'arrêt prédéfinies, l'IDMC a recommandé d'arrêter l'étude précocement. Un total de 585 événements du critère de jugement principal composite ont été accumulés, jusqu'à la date mondiale de fin de l'étude (GTED), le 30 octobre 2018.

Effectifs

Au total, 4 401 patients ont été randomisés dans l'étude : 2 199 dans le groupe placebo et 2 202 dans le groupe canagliflozine 100 mg.

Un total de 4 patients n'a jamais reçu le traitement (2 dans chaque groupe) et a été exclu des populations « On-treatment » et « On-study » (1 a refusé de prendre le traitement à l'étude au motif que le traitement était difficile à avaler pendant la période de pré-inclusion, 1 a rapporté un événement indésirable grave avant de prendre le traitement à l'étude, 2 n'ont pas pris le traitement à l'étude pour raisons personnelles). Ces patients ont été inclus dans l'analyse ITT.

Figure 3 : Disposition des patients – Etude CREDENCE



*inclue l'échec à la présélection par le DFGe et/ou de la protéinurie/albuminurie

**les patients n'ont pas reçu le traitement de l'étude et ont donc été exclus des populations d'analyse « pendant traitement » et « pendant l'étude »

***Le terme « étude achevée » était utilisé pour les patients suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'au décès pour les patients décédés avant la notification de la fin de l'étude

Au total, 1 356 patients ont rapporté des déviations au protocole. Il y avait davantage de traitements concomitants non autorisés dans le groupe placebo (n=52/2199) versus le groupe canagliflozine (n=23/2202). Les autres écarts étaient équilibrés entre les groupes de traitement. Ces déviations ne compromettent pas de manière significative la nature et l'interprétation des résultats de l'étude.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients randomisés étaient des hommes (66 %). La moyenne d'âge était de 63 ans (ET : 9,20) dans les 2 groupes. Tous les patients avaient une maladie rénale chronique. Le DFGe moyen était de 56,2 ml/min/1,73m² (ET 18,24) avec 60% de la population avec un DFGe moyen inférieur à 60,0 ml/min/1,73 m². La totalité des patients étaient atteints de néphropathie diabétique parmi lesquels 64% avaient au moins 2 complications microvasculaires. Une majorité de patients (88%) avaient une albuminurie. La moitié (50,4%) des patients avait un antécédent de maladie cardiovasculaire. Une majorité de patients (97%) avait des antécédents d'hypertension artérielle. A l'inclusion la PAS était > 140 mmHg pour 45,6% des patients et la PAD était > 90 mmHg pour 8,2% des patients.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c de l'ensemble des patients était de 8,27% (ET 1,313), dont 14,8% avait un taux <7%.

Tableau 8 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT)

	TTT standard N = 2 199	Canagliflozine + TTT standard N = 2 202	Total N = 4 401
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	63,2 (9,23)	62,9 (9,17)	63,0 (9,20)
< 65 ans, n (%)	1151 (52,3)	1193 (54,2)	2344 (53,3)
≥ 65 ans, n (%)	1048 (47,7)	1009 (45,8)	2057 (46,7)
Sexe, n (%)			
Homme	1467 (66,7)	1440 (65,4)	2907 (66,1)
HbA1c à l'inclusion, n (%)			
n*	2198	2201	4399
Moyenne (écart-type)	8,26 (1,322)	8,27 (1,305)	8,27 (1,313)
<7	327 (14,9)	323 (14,7)	650 (14,8)
≥7 à <8	702 (31,9)	704 (32,0)	1406 (32,0)
≥8 à <9	589 (26,8)	555 (25,2)	1144 (26,0)
≥9 à ≤10	344 (15,7)	405 (18,4)	749 (17,0)
>10	236 (10,7)	214 (9,7)	450 (10,2)
Durée du diabète, an			
Moyenne (écart-type)	16,02 (8,577)	15,55 (8,676)	15,78 (8,629)
<10 ans, n (%)	550 (25,0)	563 (25,6)	1113 (25,3)
≥10 ans, n (%)	1649 (75,0)	1639 (74,4)	3288 (74,7)
Complications microvasculaires du diabète, n (%)			
Néphropathie diabétique****	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
Neuropathie autonome	121 (5,5)	112 (5,1)	233 (5,3)
Autre neuropathie diabétique	327 (14,9)	327 (14,9)	654 (14,9)
Neuropathie diabétique périphérique	894 (40,7)	890 (40,4)	1784 (40,5)
Rétinopathie diabétique	947 (43,1)	935 (42,5)	1882 (42,8)
Nombre de complications microvasculaires du diabète, n (%)			
≥1	2199 (100)	2202 (100)	4401 (100)
≥2	1405 (63,9)	1423 (64,6)	2828 (64,3)
Pression artérielle			
PAS (mmHg), moyenne (ET)	140,2 (15,63)	139,8 (15,59)	140,0 (15,61)
PAS > 140 mmHg, n (%)	1010 (45,9)	997 (45,3)	2007 (45,6)
PAD (mmHg), moyenne (ET)	78,4 (9,38)	78,2 (9,36)	78,3 (9,37)
PAD > 90 mmHg, n (%)	174 (7,9)	185 (8,4)	359 (8,2)
Bilan lipidique**			
Cholestérol HDL sérique à jeun (mmol/l), moyenne (ET)	1,150 (0,3377)	1,150 (0,3553)	1,150 (0,3466)
Cholestérol LDL sérique à jeun (mmol/l), moyenne (ET)	2,481 (1,0321)	2,507 (1,1035)	2,494 (1,0683)
Triglycérides sériques (mmol/l), moyenne (ET)	2,225 (1,6722)	2,244 (1,5868)	2,234 (1,6300)
Antécédent de maladie cardiovasculaire, n (%)			
Oui	1107 (50,3)	1113 (50,5)	2220 (50,4)
Antécédent de maladie vasculaire athéroscléreuse, n (%)			
Oui	1107 (50,3)	1113 (50,5)	2220 (50,4)
<i>Coronaire</i>	660 (30,0)	653 (29,7)	1313 (29,8)
<i>Cérébrovasculaire</i>	358 (16,3)	342 (15,5)	700 (15,9)
<i>Périphérique</i>	515 (23,4)	531 (24,1)	1046 (23,8)
DFGe à l'inclusion, n (%)***			

	TTT standard N = 2 199	Canagliflozine + TTT standard N = 2 202	Total N = 4 401
Moyenne (écart-type)	56,0 (18,33)	56,3 (18,16)	56,2 (18,24)
<15 ml/min/1,73m ²	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
15 à <30 ml/min/1,73m ²	89 (4,0)	83 (3,8)	172 (3,9)
30 à <45 ml/min/1,73m ²	597 (27,1)	594 (27,0)	1191 (27,1)
45 à <60 ml/min/1,73m ²	636 (28,9)	630 (28,6)	1266 (28,8)
60 à <90 ml/min/1,73m ²	770 (35,0)	788 (35,8)	1558 (35,4)
≥90 ml/min/1,73m ²	106 (4,8)	105 (4,8)	211 (4,8) ¹⁰⁸
RAC urinaire à l'inclusion, mg/g			
Moyenne (écart type)	1396,5 (1322,15)	1365,3 (1370,18)	1380,9 (1346,34)
≤ 1000 mg/g, n (%)	1163 (52,9)	1185 (53,8)	2348 (53,4)
> 1000 mg/g, n (%)	1036 (47,1)	1017 (46,2)	2053 (46,6)
Albuminurie à l'inclusion, n (%)			
Normoalbuminurie	15 (0,7)	16 (0,7)	31 (0,7)
Microalbuminurie	245 (11,1)	251 (11,4)	496 (11,3)
Albuminurie non-néphrotique	1669 (75,9)	1702 (77,3)	3371 (76,6)
Albuminurie néphrotique	270 (12,3)	233 (10,6)	503 (11,4)
Antécédent d'amputation, n (%)			
Oui	115 (5,2)	119 (5,4)	234 (5,3)
Non	2084 (94,8)	2083 (94,6)	4167 (94,7)

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimée, RAC urinaire : ratio albumine-créatinine urinaire ; *information non disponible pour certains patients ; **disponible chez 2188 patients dans le groupe TTT standard et 2186 patients dans le groupe canagliflozine + TTT standard***les patients ont été stratifiés selon le niveau de DGF mesuré lors de la sélection (≥30 à <45 ; ≥45 à <60 ; ≥60 à < 90 ml/min/1,73m²) ;****le diagnostic de néphropathie diabétique était basé sur l'avis de l'investigateur. Peu de biopsies ont été réalisées pour confirmer ce diagnostic. Note : l'albuminurie non-néphrotique est définie par un rapport albumine-créatinine >300mg/g et ≤3000mg/g, tandis que l'albuminurie néphrotique est définie par un rapport albumine-créatinine >3000mg/g.

Tous les patients devaient être stables et être traités par la dose maximale tolérée d'IEC ou d'ARA II pendant au moins 4 semaines avant la randomisation. Seuls 5 patients n'ont pas respecté ce critère d'inclusion. Une majorité (72%) des patients ont reçu la dose maximale de l'AMM.

Tableau 9 : Traitements concomitants par IEC ou ARA II - Population ITT

Traitement concomitant	TTT standard (N = 2 199)	Canagliflozine + TTT standard (N = 2 202)	Total (N = 4 401)
IEC et/ou ARA II			
Patients sous IEC/ARA II à la dose maximale indiquée, n (%)	1570 (71,4)	1598 (72,6)	3168 (72,0)
Patients sous IEC/ARA II hors dose maximale indiquée, n (%)	625 (28,4)	603 (27,4)	1228 (27,9)
<i>Pour cause d'hypertension</i>	352 (56,3)	350 (58,0)	702 (57,2)
<i>Pour cause d'insuffisance rénale aiguë</i>	35 (5,6)	24 (4,0)	59 (4,8)
<i>Pour cause d'hyperkaliémie</i>	94 (15,0)	80 (13,3)	174 (14,2)
<i>Pour cause de toux</i>	31 (5,0)	35 (5,8)	66 (5,4)
<i>Pour cause de réaction d'hypersensibilité</i>	8 (1,3)	13 (2,2)	21 (1,7)
<i>Pour une autre raison</i>	141 (22,6)	128 (21,2)	269 (21,9)
Patients non traités par IEC/ARA II à la randomisation, n (%)	4 (0,2)	1 (< 0,1)	5 (0,1)

¹⁰⁸ Selon les critères d'inclusion le DFGe devait être compris ≥30 et <90 ml/min/1,73m².

A la fin de l'étude, 10,1% des patients (9,0% dans le groupe canagliflozine et 11,2% dans le groupe placebo) avaient arrêté leur traitement par IEC ou ARA II (Population ITT).

Traitements concomitants cardiovasculaires : lors de la randomisation, 92,1% (n=4049/4397) patients étaient traité par au moins un médicament cardiovasculaire (CV), sans différence entre les groupes de traitement. Il s'agissait de statine (69,0%), antithrombotique (59,6%), bloqueur des canaux calciques (48,4%), bêta-bloquant (40,2%). Une plus grande proportion de patients dans le groupe placebo (40,3%) a débuté un traitement CV par rapport au groupe canagliflozine (31,1%). Les plus fréquents étaient les diurétiques de l'anse (12,0%) et les bloqueurs des canaux calciques (10,1%).

Traitements concomitants hypoglycémiant : Les investigateurs avaient la possibilité d'ajuster le traitement antidiabétique dans les 2 groupes selon les pratiques locales. Lors de la randomisation, 99,5% (n=4373/4397) des patients étaient sous traitement hypoglycémiant (en majorité insuline, biguanide, sulfamide hypoglycémiant). Une plus grande proportion de patients dans le groupe placebo (19,8%) par rapport au groupe canagliflozine (14,9%) a débuté un nouveau traitement hypoglycémiant, le plus souvent de l'insuline (5,2%) et des inhibiteurs de la DPP-4 (4,5%).

► **Critère de jugement principal composite : doublement de la créatinine sérique, IRC terminale, mortalité rénale ou mortalité cardiovasculaire (Population ITT)**

A la date d'analyse intermédiaire finale du 30 octobre 2018, avec un suivi médian de 2,7 ans dans le groupe canagliflozine et de 2,6 ans dans le groupe placebo, **une réduction significative du risque de survenue d'évènement du critère de jugement principal composite a été démontrée** dans le groupe canagliflozine versus le groupe placebo avec un HR=0,70 IC95% [0,59 ; 0,82] ; p<0,0001 (Population ITT).

Les résultats des composants individuels du critère de jugement principal composite ont montré que les critères doublement de la créatinine sérique et progression vers l'IRC terminale contribuaient le plus à l'effet global. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité cardio-vasculaire avec un HR=0,78 IC95% [0,61 ; 1,00] ; NS. Le faible nombre d'évènement en termes de mortalité rénale n'ont pas permis de calcul statistique.

Tableau 10 : Résultat relatif au critère de jugement principal composite – Population ITT

Critère	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		Hazard Ratio (IC _{95%})	P
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
Critère de jugement principal composite	340/2199 (15,5)	61,24	245/2202 (11,1)	43,21	0,70 (0,59 ; 0,82)	< 0,0001
<i>Doublement de la créatinine sérique</i>	188/2199 (8,5)	33,78	118/2202 (5,4)	20,73	0,60 (0,48 ; 0,76)	< 0,0001
<i>IRCT</i>	165/2199 (7,5)	29,44	116/2202 (5,3)	20,37	0,60 (0,48 ; 0,86)	0,0014
<i>Mortalité rénale</i>	5/2199 (0,2)	0,87	2/2202 (0,1)	0,35	Non calculable	-
<i>Mortalité cardiovasculaire</i>	140/2199 (6,4)	24,38	110/2202 (5,0)	19,01	0,78 (0,61 ; 1,00)	0,0496, NS

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale, TTT standard : traitement standard (standard of care), PA : patients-années

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

Tableau 11. Séquence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires

Place du critère dans la hiérarchie	Critère composite	Critère
#1	Oui	Mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque
#2	Oui	Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal (c-à-d 3 points MACE)
#3	Non	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque
#4	Oui	Doublement de la créatinine sérique, IRCT, mortalité rénale
#5	Non	Mortalité cardiovasculaire
#6	Non	Mortalité toutes causes
#7	Oui	Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, hospitalisation pour angor instable

Tableau 12. Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires hiérarchisés – Population ITT

Critère	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		Hazard Ratio (IC _{95%})	p
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
Composite #1	253/2199 (11,5)	45,44	179/2202 (8,1)	31,47	0,69 (0,57; 0,83)	S
<i>Mortalité cardiovasculaire</i>	140/2199 (6,4)	24,38	110/2202 (5,0)	19,01	0,78 (0,61; 1,00)	NS
<i>Hospitalisation pour IC</i>	141/2199 (6,4)	25,33	89/2202 (4,0)	15,65	0,61 (0,47; 0,80)	S
Composite #2	269/2199 (12,2)	48,67	217/2202 (9,9)	38,71	0,80 (0,67; 0,95)	S
<i>Mortalité cardiovasculaire</i>	140/2199 (6,4)	24,38	110/2202 (5,0)	19,01	0,78 (0,61; 1,00)	NS
<i>IDM non-fatal</i>	87/2199 (4,0)	15,51	71/2202 (3,2)	12,50	0,81 (0,59; 1,10)	NS
<i>AVC non-fatal</i>	66/2199 (3,0)	11,72	53/2202 (2,4)	9,31	0,80 (0,56; 1,15)	NS
Critère #3 Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	141/2199 (6,4)	25,33	89/2202 (4,0)	15,65	0,61 (0,47; 0,80)	S
Composite #4	224/2199 (10,2)	40,36	153/2202 (6,9)	26,99	0,66 (0,53; 0,81)	S
<i>Doublement de la créatinine sérique</i>	188/2199 (8,5)	33,78	118/2202 (5,4)	20,73	0,60 (0,48; 0,76)	S
<i>IRCT</i>	165/2199 (7,5)	29,44	116/2202 (5,3)	20,37	0,68 (0,54; 0,86)	S
<i>Mortalité rénale</i>	5/2199 (0,2)	0,87	2/2202 (0,1)	0,35	-	-
Critère #5 Mortalité cardiovasculaire	140/2199 (6,4)	24,38	110/2202 (5,0)	19,01	0,78 (0,61; 1,00)	NS

IC : insuffisance cardiaque, TTT standard : traitement standard (standard of care), IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%, PA : patients-années, IC : insuffisance cardiaque, IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

► Variation de l'HbA1c (critère de jugement exploratoire)

A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était de 8,27% (ET 1,313). A la fin de l'étude, la valeur moyenne d'HbA1c était de 8,02 (1,6) dans le groupe canagliflozine 100 mg/jour¹⁰⁹ versus 7,89 (1,44) dans le groupe placebo, soit une différence entre les 2 groupes de -0.13% (IC95% CI -0.212, -0.049).

7.2.2.2 Analyse regroupée des études CANVAS et CANVAS-R (Programme CANVAS)

Le programme CANVAS^{48,49} comprend 2 études multicentriques, randomisées, comparatives de versus placebo, en double aveugle :

- **L'étude CANVAS** (étude DIA3008 : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study, NCT01032629)⁴⁶ ;
- **L'étude CANVAS-R** (étude DIA4003 : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal, NCT01989754)⁴⁷

Le programme CANVAS, qui correspond à l'analyse combinée des 2 études, et son plan d'analyse statistique, **a été conçu pour démontrer que le traitement par canagliflozine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire et pour démontrer un bénéfice clinique sur le plan cardiovasculaire, jugé par une réduction de la mortalité toutes causes et une réduction de la mortalité cardiovasculaire.**

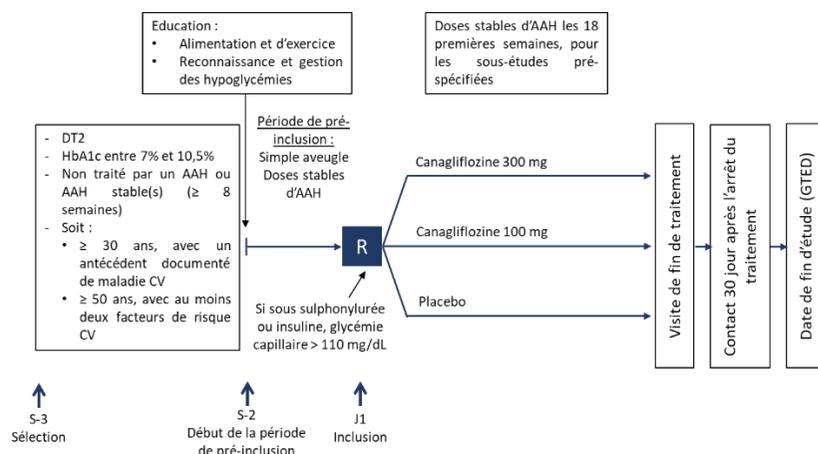
Comme rappelé dans le paragraphe 7.1.3.2, 2 essais CANVAS et CANVAS-R ont été réunis et transformés pour ne faire qu'un essai sur les événements cardiovasculaires (non-infériorité (sécurité) et supériorité) tel qu'attendu par la FDA, au sein du programme CANVAS pour satisfaire aux recommandations mises en place par la FDA et aux exigences du plan de gestion de risque (PGR) établi avec l'EMA. Les choix effectués pour mettre en place le programme CANVAS-R apportent une solution acceptable aux différents problèmes méthodologiques soulevées par la modification des 2 études initiales. Ainsi, le programme CANVAS a valeur d'étude de confirmation prospective d'une hypothèse de supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo sur la réduction des risques cardiovasculaires. Les modifications méthodologiques ont été formalisées dans la publication de dans la publication de Neal B et al.

¹⁰⁹ Dans l'indication de l'AMM dans le diabète la posologie de canagliflozine est une dose initiale recommandée de 100 mg 1 fois/jour. Chez les patients qui tolèrent cette dose et dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la CICr ≥ 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour.

Référence	DIA3008 - CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	DIA4003 – CANVAS-R (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal) A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01032629	N° d'enregistrement : NCT01989754
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'effet de la canagliflozine par rapport au placebo, tous 2 associés au traitement standard, par la mesure du hazard ratio sur le risque cardiovasculaire mesuré par le critère MACE (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal), chez des patients atteints de diabète de type 2, avec antécédents ou à haut risque cardiovasculaire.	Evaluer l'efficacité de la canagliflozine par rapport au placebo sur le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale , jugée par la progression de l'albuminurie, chez les patients atteints de diabète de type 2, avec un contrôle glycémique insuffisant malgré l'administration du traitement standard, et à haut risque cardiovasculaire.
Objectifs du programme CANVAS	Les objectifs principal et secondaires de l'analyse regroupée des 2 études étaient : <ul style="list-style-type: none"> - De démontrer que le traitement par canagliflozine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance du hazard ratio inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,3, - De démontrer que le traitement par canagliflozine entraînait, par rapport au placebo, une réduction de la mortalité toutes causes et une réduction de la mortalité cardiovasculaire. 	
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité , multicentrique, internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en groupes parallèles, non stratifiée.	Etude de phase IV, de supériorité , multicentrique, internationale, contrôlée randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en groupes parallèles, non stratifiée.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 17 novembre 2009 Date de fin d'étude : 22 février 2017 Etude conduite dans 359 centres dans 24 pays (d118 centres en Europe, dont aucun en France)	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 17 janvier 2014 Date de fin d'étude : 23 février 2017 Etude conduite dans 419 centres dans 24 pays (234 centres en Europe, dont 11 en France (n=124 patients))
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Hommes et femmes atteints d'un diabète de type 2 présentant un taux d'HbA1c compris entre 7,0% et 10,5% à l'inclusion et <ul style="list-style-type: none"> o Soit non traités par agent hypoglycémiant, o Soit traités par un ou plusieurs agents hypoglycémiants, y compris insuline (inhibiteurs SGLT2 exclus) - Patients à haut risque cardiovasculaire, définis par : <ul style="list-style-type: none"> o Patients ≥ 30 ans avec antécédent de maladie athéroscléreuse symptomatique documentée : AVC, IDM, hospitalisation pour angor instable, pontage coronaire, intervention coronaire percutanée (avec ou sans pose de stent), revascularisation périphérique (angioplastie ou chirurgie), maladie vasculaire périphérique ou coronarienne hémodynamiquement significative et documentée, amputation secondaire à une maladie vasculaire. o Patients ≥ 50 ans avec, à l'inclusion, au moins 2 des facteurs de risques suivants : ancienneté du diabète ≥ 10 ans, tension artérielle systolique ≥ 140 mmHg malgré un traitement par au moins 1 médicament antihypertenseur, tabagisme actif, micro- ou albuminurie documentée ou HDL-c <1 mmol/L. Il était prévu d'inclure des patients de chacun des profils selon un rapport 70% (antécédents cardiovasculaires)/30% (facteurs de risque), avec un maximum de 40% pour le second profil.	

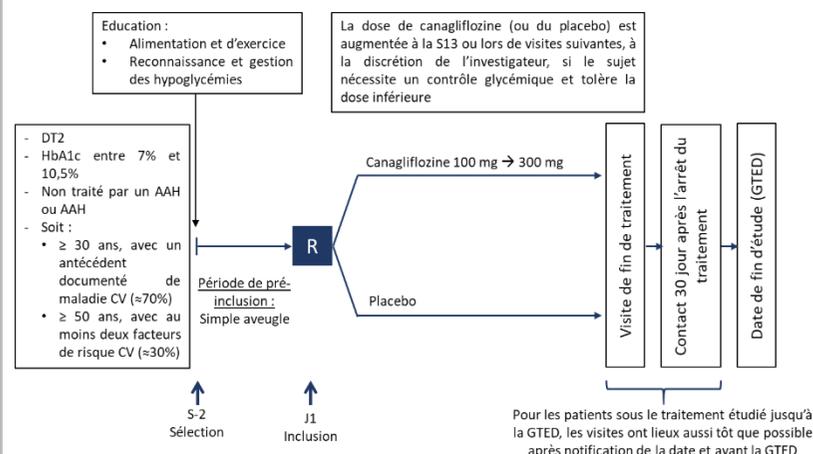
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'acidocétose, diabète de type 1, greffe de pancréas ou de cellules β ou diabète secondaire à une pancréatite ou une pancréatectomie ; - Antécédent d'au moins 1 épisode d'hypoglycémie sévère pendant les 6 mois précédant la visite de pré-inclusion, défini par un évènement ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne ; - Maladie rénale ayant nécessité un traitement immunosuppresseur ou antécédent de dialyse ou de greffe rénale ; - IDM, angor instable, intervention de revascularisation ou AVC pendant les 3 mois précédant la visite de pré-inclusion, ou procédure de revascularisation planifiée ou antécédent de cardiopathie de classe NYHA IV ; - Débit de filtration glomérulaire <30 mL/min/1,73m² à la visite de pré-inclusion (évaluation centralisée). <p><u>Critères de non-inclusion spécifiques à l'étude CANVAS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients traités par agent hypoglycémiant, traitement non stabilisé pendant les 8 semaines précédant la visite de pré-inclusion et pendant la période de pré-inclusion ; une dose stable d'insuline était définie par l'absence de changement du type d'insuline et une variation $\leq 15\%$ de la dose totale quotidienne d'insuline (moyennée pendant une semaine afin de tenir compte des variations quotidiennes), - Le jour 1, glycémie à jeun prise au doigt à la maison ou mesurée au site investigateur >270 mg/dL (>15 mmol/L), ou, chez les patients traités par sulfamide ou insuline <110 mg/dL (<6 mmol/L) - Chez les patients traités par metformine : créatininémie ≥ 124 μmol/L chez les hommes et ≥ 115 μmol/l chez les femmes, sans contre-indication décrite localement par le RCP. 	
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Sans objet</p>	
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Après une visite de pré-sélection et une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par placebo, les patients étaient randomisés pour être traités par canagliflozine à la dose de 100 mg par jour ou par canagliflozine à la dose de 300 mg par jour ou par placebo, selon un rapport 1 :1 :1, en ajout du traitement standard.</p> <p>Après randomisation, les patients débutaient une 1^{ère} phase de traitement de 18 semaines à dose stable de leur traitement hypoglycémiant^a, à la suite de laquelle et pendant toute la durée de l'étude, les traitements pouvaient être adaptés, à la discrétion de l'investigateur, afin d'obtenir l'objectif glycémique individualisé.</p>	<p>Après une visite de pré-sélection et une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par placebo, les patients étaient randomisés pour être traités par canagliflozine à la dose de 100 mg par jour ou par placebo, selon un rapport 1 :1, en ajout du traitement standard.</p> <p>Après 13 semaines de traitement, la dose de canagliflozine (ou de placebo) pouvait être augmentée à la dose de 300 mg, à la discrétion de l'investigateur et en fonction du contrôle glycémique. Pendant toute l'étude, le traitement hypoglycémiant associé pouvait être adapté à la discrétion de l'investigateur, afin d'obtenir l'objectif glycémique individualisé.</p>

Figure 4. Schéma de l'étude CANVAS (DIA3008)



S : semaine, DT2 : diabète de type 2, CV : cardiovasculaire, GTED : global trial end date, AAH : agent anti-hyperglycémiant

Figure 5. Schéma de l'étude CANVAS-R (DIA4003)



S : semaine, DT2 : diabète de type 2, CV : cardiovasculaire, GTED : global trial end date, AAH : agent anti-hyperglycémiant

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe canagliflozine 100mg</u> : canagliflozine, 100mg, voie orale, 1 fois/jour + traitement standard</p> <p><u>Groupe canagliflozine 300mg</u> : canagliflozine, 300mg, voie orale, une fois par jour + traitement standard</p> <p><u>Groupe placebo</u> : placebo, voie orale, 1 fois/jour + traitement standard</p> <p><i>Le traitement standard inclut les traitements de la prise en charge de l'hyperglycémie et des risques cardiovasculaires.</i></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe canagliflozine</u> : canagliflozine, 100mg (pouvant être augmenté à 300mg après 13 semaines de traitement), voie orale, 1 fois/jour + traitement standard</p> <p><u>Groupe placebo</u> : placebo, voie orale, 1 fois/jour + traitement standard</p> <p><i>Le traitement standard inclut les traitements de la prise en charge de l'hyperglycémie et des risques cardiovasculaires.</i></p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai jusqu'à survenue du 1^{er} évènement cardiaque majeur (MACE) confirmé composant le critère composite (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal), évalué de façon centralisée par un comité indépendant et en aveugle du traitement reçu.</p> <p style="text-align: center;">Programme CANVAS</p> <p>Délai jusqu'à survenue du 1^{er} évènement cardiaque majeur (MACE) confirmé composant le critère composite (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal), évalué de façon centralisée et en aveugle du traitement reçu.</p>	

¹¹⁰ L'albuminurie était évaluée par le rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) ; la microalbuminurie était définie par un RAC de 30 mg/g à 300 mg/g, une albuminurie par un RAC > 300 mg/g

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La variation de l'index HOMA-B (Homeostasis Model Assessment of insuline resistance), dans un sous-groupe de patients, non traités par insuline à l'inclusion, - Le pourcentage de patients ayant présenté une progression de l'albuminurie (passage d'une absence d'albuminurie [rapport albumine/créatinine <30 mg/g] à une micro- ou albuminurie ou passage d'une microalbuminurie [rapport albumine/créatinine de 30 à 300 mg/g] à une albuminurie [rapport albumine/créatinine > 300 mg/g] associé à une augmentation de ce rapport d'au moins 30% par rapport à sa valeur initiale) <p>Parmi les autres critères secondaires, variation du rapport pro-insuline/insuline, du débit de filtration glomérulaire, du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun, de la pression artérielle, du poids, des différents paramètres lipidiques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Critère composite : hospitalisations pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires - Décès cardiovasculaires <p>Principaux critères exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régression de l'albuminurie (Patients avec micro- ou albuminurie à l'inclusion), - Variation du débit de filtration glomérulaire, - Rapport albumine/créatinine urinaire, - Différents critères composites rénaux, - Variation du taux d'HbA1c.
<p><u>Programme CANVAS</u></p>		
<p>Taille de l'échantillon</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes - Mortalité cardiovasculaire <p>La taille initiale de l'échantillon, 4 500 patients, a été définie de manière à fournir, pour un nombre suffisant de patients, en plus des patients traités dans le cadre du programme de développement de la canagliflozine, une évaluation détaillée de sa sécurité d'emploi.</p> <p>Cet effectif reposait sur l'hypothèse d'une incidence annuelle des événements cardiovasculaires étudiés de 2,25% et d'arrêts de traitement de 5%, et d'une période d'inclusion de 1,5 ans.</p> <p>Il était initialement prévu une analyse intermédiaire, 2 à 4 ans après le début de l'étude. Cette analyse devait être à même d'évaluer la tolérance cardiovasculaire de la canagliflozine et de fournir une première estimation de son efficacité à prévenir ces événements, devant conduire à la randomisation de 14 000 patients supplémentaires [objectif initial de l'étude : hazard ratio canagliflozine/placebo de 0,85 avec une puissance de 90%].</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une progression annuelle de l'albuminurie de 7,4% dans le groupe placebo, reposant sur les études du programme de développement de la canagliflozine, - Une période de recrutement de 18 mois, - Une période maximale de traitement de 36 mois, - Une incidence annuelle des arrêts de traitement de 10%, <p>Selon ces hypothèses il a été estimé que 693 événements seraient observés et que la randomisation de 5 700 patients permettrait la détection, avec une puissance de plus de 90%, et une erreur de type I bilatérale de 0,05, une réduction relative du risque de progression de l'albuminurie de 22%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Le critère de jugement principal devait être analysé entre le jour 1 et la date du dernier contact ou jusqu'à la date de fin d'étude (incluant la visite suivi 30 jours après la dernière prise du traitement).</p> <p>Population d'analyse du critère principal de jugement</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Le critère de jugement principal devait être analysé entre le jour de première administration du traitement de l'étude et la date de la dernière évaluation du rapport albumine/créatinine urinaire.</p> <p>Population d'analyse du critère principal de jugement</p>

	<p>L'analyse était prévue en population en intention de traiter (ITT) constituée par l'ensemble des patients randomisés. L'étude avait été construite pour démontrer la supériorité de la canagliflozine (les deux doses groupées), jugée par le critère MACE</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : au total 8 amendements dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - INT-4 (08/11/2011) : suppression de la ré-estimation prévue de la taille de la cohorte B, et indication qu'une analyse intermédiaire était nécessaire pour la soumission réglementaire d'enregistrement - INT-5 (13/12/2012) : levée de l'aveugle du promoteur concernant les résultats de l'analyse du critère cardiovasculaire principal (événements MACE). Le comité de pilotage a ainsi décidé que la seconde cohorte (cohorte B) ne serait pas menée. - INT-6 (08/11/2013) : modifications permettant de satisfaire les nouvelles exigences post-commercialisation de la FDA pour la canagliflozine (méta-analyse une fois que 688 événements MACE aient été collectés, et évaluation de la tolérance CV sur la base du critère MACE et non plus MACE plus). - INT-7 (23/09/2015) : inclure, suite à la demande des autorités de santé, les données de tolérance relatives à l'acidocétose diabétique, et la disposition des patients présentant cet événement - INT-8 (05/05/2016) : inclusion de nouvelles données de tolérance et recommandations sur les amputations touchant un membre inférieur 	<p>L'analyse était prévue en population en intention de traiter (ITT) constituée par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : au total 5 amendements, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - INT-3 (17/09/2015) : inclure, suite à la demande des autorités de santé, les données de tolérance relatives à l'acidocétose diabétique, et la disposition des patients présentant cet événement - INT-4 (05/05/2016) : inclusion de nouvelles données de tolérance et recommandations sur les amputations touchant un membre inférieur - INT-5 (01/09/2016) : ajout d'un critère composite : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et du critère décès cardiovasculaire comme objectif cardiovasculaire secondaire.
	<p style="text-align: center;"><u>Programme CANVAS</u></p> <p>La 1^{ère} version du plan d'analyse statistique est datée de 2013, la version finale est datée du 20/03/2017, soit avant la clôture de la base et la levée de l'aveugle.</p> <p><u>L'hypothèse principale</u> a été testée dans la population totale des patients randomisés dans les 2 études (sans aucune censure), en non-infériorité, avec une marge de non-infériorité de 1,3, pour les 2 doses de canagliflozine combinées.</p> <p>Les <u>hypothèses secondaires</u> étaient de démontrer la supériorité de la canagliflozine, par rapport placebo, en termes de réduction des décès toutes causes et des décès cardiovasculaires.</p> <p>En raison de la levée de l'aveugle, en novembre 2012, des 1^{ers} événements cardiovasculaires de l'étude CANVAS, les informations fournies avant cette levée de l'aveugle ont été tronquées à gauche, c'est-à-dire que seules les informations obtenues après la date du 19/11/2012 ont été prises en compte, l'étude ayant été poursuivie en aveugle après cette date.</p>	

Contrôle de l'inflation de l'erreur de type 1 : afin de contrôler l'erreur de type 1 à 5%, les hypothèses principale et secondaires ont fait l'objet d'une analyse hiérarchique séquentielle dans l'ordre suivant :

1. **Non-infériorité du critère MACE au seuil de 1,3** (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du hazard ratio), études CANVAS et CANVAS-R regroupées,
2. **Supériorité de la canagliflozine (toutes doses) versus placebo sur la mortalité toutes causes**, étude CANVAS avec troncature des décès survenus avant le 19 novembre 2012 et étude CANVAS-R,
3. **Supériorité de la canagliflozine (toutes doses) versus placebo sur la mortalité cardiovasculaire**, étude CANVAS avec troncature des décès survenus avant le 19 novembre 2012 et étude CANVAS-R.

En cas de démonstration d'une différence significative de ces 3 critères, il était prévu de tester les hypothèses de l'étude CANVAS-R, dont les résultats sont à visée descriptive.

Analyse des critères de jugement

Le hazard ratio de l'incidence de survenue du 1^{er} évènement du critère MACE (canagliflozine toutes doses versus placebo) et son intervalle de confiance ont été estimés par un modèle de régression à risque proportionnel de Cox stratifié, avec le traitement comme variable explicative (doses de canagliflozine groupées / placebo) et l'étude (CANVAS / CANVAS-R) et le type de prévention (prévention primaire/prévention secondaire) comme facteurs de stratification. Le pourcentage de patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire ou décédés a été converti en incidence pour 1 000 patients-années.

Les deux critères secondaires ont été analysés de la même façon.

Populations d'analyse

Quatre populations d'analyse ont été définies par 2 critères : les patients pris en compte et la période étudiée.

En raison de la divulgation des résultats relatifs aux évènements cardiovasculaires de l'étude CANVAS (jusqu'en novembre 2012), l'inclusion des décès observés avant cette date dans la base de données combinée du programme CANVAS était susceptible d'introduire un biais. C'est pourquoi, la base de données utilisée pour l'analyse des critères secondaires, à savoir la mortalité, a été ajustée afin d'éliminer les décès et les cas censurés ayant contribué à l'analyse intermédiaire des évènements cardiovasculaires réalisée en 2012. L'analyse combinée de la mortalité a été ainsi réalisée sur la base de données de l'étude CANVAS avec troncature à gauche, de telle sorte que seule la partie postérieure au 19 novembre 2012 soit utilisée. Dans ces conditions, toute la période d'étude comprise entre le début d'étude et le 19 novembre 2012 a été exclue et dans l'analyse avec troncature à gauche, le jour 1 des patients de l'étude CANVAS était ainsi le 20 novembre 2012.

Tableau 13 : différentes populations d'analyse du programme CANVAS

Population d'analyse	Patients	Période d'étude
Intention de traiter (ITT)	Patients randomisés	Du jour 1* à la date du dernier contact et jusqu'à la date de fin d'étude
Pendant l'étude	Patients traités	Du jour 1 à la date du dernier contact et jusqu'à la date de fin d'étude
Pendant le traitement	Patients traités	Du jour 1* à la date de la dernière dose : <ul style="list-style-type: none"> - + 2 jours pour les données biologiques - + 30 jours pour les évènements cardiovasculaires, les décès et les évènements indésirables ou jusqu'à la date du dernier contact, selon l'évènement survenant le premier

Avec troncature à gauche	Patients randomisés dans l'étude CANVAS-R et patients de l'étude CANVAS exposés [mortalité] après le 19 novembre 2012	CANVAS : du 20 novembre 2012 à la date du dernier contact et jusqu'à la date de fin d'étude CANVAS-R : du jour 1* à la date du dernier contact et jusqu'à la date de fin d'étude
---------------------------------	---	---

*date de la 1^{ère} administration du traitement de l'étude

Tableau 14. Résumé des critères de jugement et des populations d'analyse dans le programme CANVAS

Critère	Population d'analyse principale
Critère principal	
Critère MACE	ITT
Analyses complémentaires du critère principal	
<i>Critère MACE aux jours 30, 60 et 90</i>	
<i>Evènements individuels du critère MACE</i>	ITT
<i>Analyse en sous-groupes du critère MACE</i>	
Critères secondaires	
Mortalité toutes causes (+ analyse en sous-groupes)	
Mortalité cardiovasculaire (+ analyse en sous-groupes)	Avec troncature à gauche pour l'étude CANVAS
Critères cardiovasculaires exploratoires	
Hospitalisations toutes causes	
Hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC)*	
Critère composite : hospitalisations pour IC et décès cardiovasculaires IDM et AVC, fatals ou non	ITT
Critères relatifs à la fonction rénale	
Progression de l'albuminurie	
Régression de l'albuminurie	
Rapport albumine/créatinine urinaire	ITT
Critères composites rénaux°	

* adjudgées de façon centralisée, ° critères composites reposant sur les évènements rénaux, tels que doublement de la créatininémie, baisse d'au moins 40% du débit de filtration glomérulaire, décès de cause rénale, recours à une greffe rénale ou à la dialyse

Résultats :

Les résultats présentés ci-après correspondent au regroupement des données des 2 études CANVAS et CANVAS-R,

► Effectifs

Au total, 15 494 patients ont été pré-inclus, parmi lesquels 10 143 patients ont été randomisés : 4 347 dans le groupe traitement standard seul (dénommé groupe placebo) et 5 795 dans le groupe canagliflozine associée au traitement standard (dénommé groupe canagliflozine). Un patient randomisé par 2 centres différents a été exclu par le 2^{ème} centre ; la population ITT comprenait 10 142 patients. De plus, 8 patients (5 dans le groupe canagliflozine et 3 dans le groupe traitement standard) n'ont jamais reçu le traitement, de la sorte, les populations « pendant le traitement » et « pendant l'étude » comprenaient 10 134 patients.

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été plus longue dans le groupe canagliflozine (162 semaines) que dans le groupe placebo (132 semaines) ; elle a été plus longue dans l'étude CANVAS (respectivement 229 et 210 semaines) que dans l'étude CANVAS-R (respectivement 95 et 93 semaines).

Une majorité des patients (96%) de chacun des groupes ont terminé l'étude ; le statut vital était connu chez 99,5% des patients du groupe placebo et 99,6% de ceux du groupe canagliflozine.

Tableau 15. Nombre de patients ayant terminé l'étude et statut vital (tous les patients randomisés, ITT)

	Groupe placebo N=4 348	Groupe canagliflozine N=5 795
Population ITT, n	4 347	5 795
Patients ayant terminé l'étude*, n (%)	4163 (95,7%)	5571 (96,1%)
Statut vital connu, n (%)	4327 (99,5%)	5773 (99,6%)
Patients en vie	4046 (93,1%)	5371 (92,7)
Patients décédés	281 (6,5%)	402 (6,9%)
Inconnu	20 (0,5%)	22 (0,4%)

ITT : intention de traiter, TTT : traitement ; *un patient était considéré comme ayant terminé l'étude s'il avait été suivi jusqu'à une date comprise entre la date de notification de fin d'étude (1er novembre 2016) et la date de fin d'étude (23 février 2017), que le traitement de l'étude ait été poursuivi ou non, ou jusqu'au décès pour les patients décédés avant la fin de l'étude.

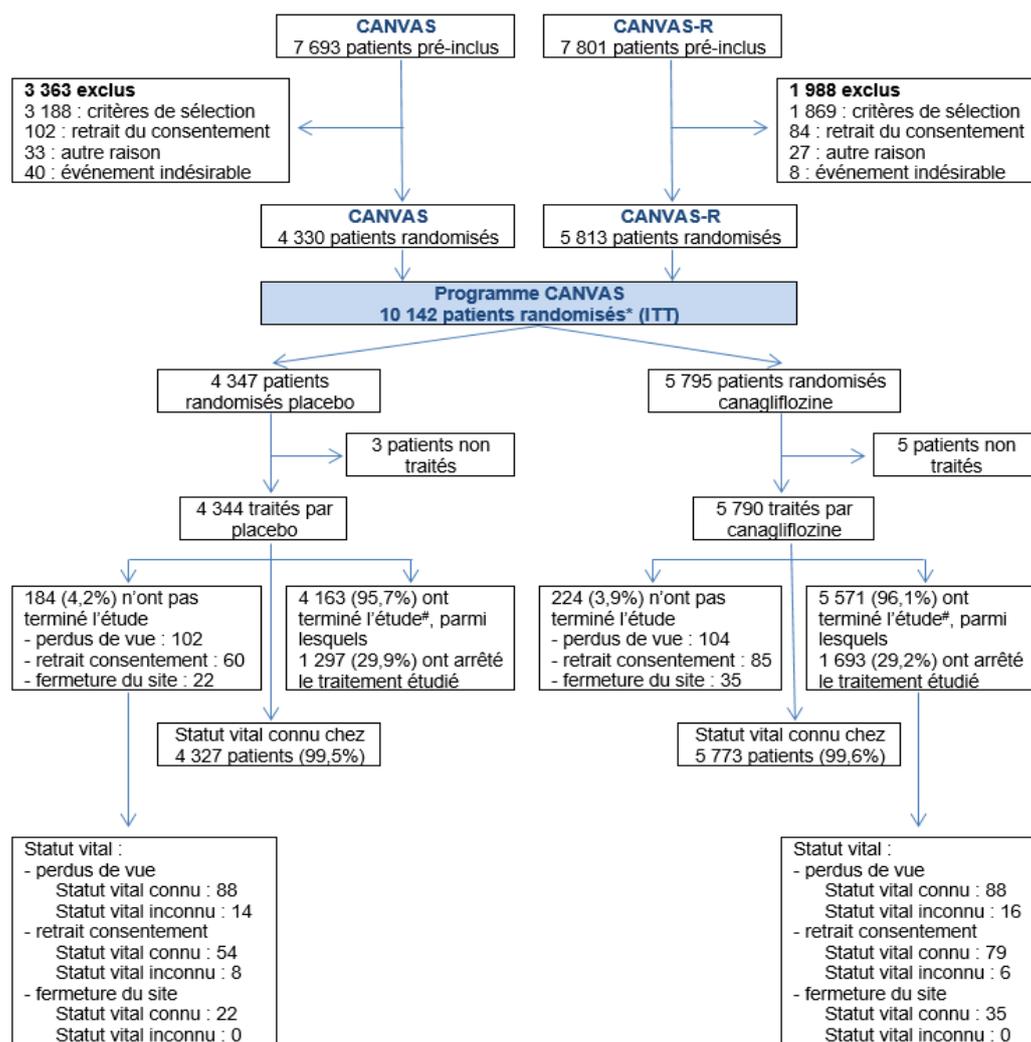
Près de 30% des patients ont arrêté le traitement pendant l'étude, la raison documentée était le plus souvent « l'arrêt du traitement de l'étude » et un évènement indésirable.

Tableau 16. Motifs de l'arrêt du traitement de l'étude (Population « pendant le traitement »)

n (%)	Placebo N=4 344	Canagliflozine N=5 790
Patients ayant arrêté le traitement	1297 (29,9)	1693 (29,2)
Taux d'arrêt pour 1 000 patients-années	11,80	9,41
Evènement indésirable	301 (6,9)	559 (9,7)
Perdu de vue	8 (0,2)	19 (0,3)
Mauvaise compliance	45 (1,0)	60 (1,0)
Décision de l'investigateur	75 (1,7)	100 (1,7)
Plainte relative à la qualité du traitement	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Violation du protocole	14 (0,3)	20 (0,3)
Arrêt de l'étude par le sponsor	3 (0,1)	5 (0,1)
Arrêt du traitement de l'étude	606 (14,0)	630 (10,9)
Retrait du consentement	61 (1,4)	79 (1,4)
Critère rénal d'arrêt du traitement*	4 (0,1)	6 (0,1)
Autre	179 (4,1)	214 (3,7)

TTT : traitement, * : défini par le protocole

Figure 6. Diagramme de flux du programme CANVAS



* : 1 patient a été randomisé par 2 sites différents, la randomisation par le second site a été exclue.

: un patient était considéré comme ayant terminé l'étude s'il avait été suivi jusqu'à une date comprise entre la date de notification de fin d'étude (1er novembre 2016) et la date de fin d'étude (23 février 2017), que le traitement de l'étude ait été poursuivi ou non, ou jusqu'au décès pour les patients décédés avant la fin de l'étude.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables dans les 2 groupes de traitement. Ils étaient âgés en moyenne de 63 ans (ET 8,27), 64% étaient des hommes. Le poids moyen des patients était de 90 kg et l'indice de masse corporelle moyen était de 32 kg/m² dans les 2 groupes.

La valeur moyenne d'HbA1c était de 8,2% (ET 0,94). L'ancienneté du diabète était en moyenne de 13,5 ans (ET 7,71). Dans chaque groupe, 46% des patients avaient au moins une complication microvasculaire du diabète. Le DFG moyen était de 76,2 ml/min/1,73m² (ET 20,84) dans le groupe placebo et de 76,7 ml/min/1,73m² (ET 20,28) dans le groupe canagliflozine ; respectivement 22,0% et 23,0% avaient une microalbuminurie et 8,2% et 7,1% une albuminurie. Environ les deux tiers des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire. Environ 15% des patients avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque et la majorité des patients (90%) étaient hypertendus.

Tableau 17. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT)

	Placebo N=4 347	Canagliflozine N=5 795
Caractéristiques des patients		
Sexe, hommes, n (%)	2750 (63,3)	3759 (64,9)
Age, années		
Moyenne (ET)	63,4 (8,21)	63,2 (8,27)

	Placebo N=4 347	Canagliflozine N=5 795
< 65 ans	2369 (54,5)	3209 (55,4)
≥ 65 ans	1978 (45,5)	2586 (44,6)
Caractéristiques de la maladie		
Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)		
Moyenne (ET)	8,2 (0,93)	8,2 (0,94)
< 7	204 (4,7)	289 (5,0)
7 à < 8	1676 (38,6)	2242 (38,7)
8 à < 9	1469 (33,8)	1928 (33,3)
9 à ≤ 10	819 (18,8)	1081 (18,7)
≥ 10	179 (4,1)	255 (4,4)
Ancienneté du diabète, années		
Moyenne (ET)	13,7 (7,82)	13,5 (7,71)
< 10 ans	1303 (30,0)	1783 (30,8)
≥ 10 ans	3038 (70,0)	4007 (69,2)
Patients avec des complications microvasculaires, n (%)		
Neuropathie autonome	218 (11,0)*	281 (10,5)*
Autre neuropathie diabétique	1166 (58,6)*	1582 (59,1)*
Rétinopathie diabétique	926 (46,6)*	1203 (44,9)*
Néphropathie diabétique**	780 (39,2)*	994 (37,1)*
Nombre de complications microvasculaires, n (%)		
0	2358 (54,2)	3117 (53,8)
1	1149 (26,4)	1630 (28,1)
2	640 (14,7)	790 (13,6)
3	200 (4,6)	258 (4,5)
≥ 1	1989 (45,8)	2678 (46,2)
Débit de filtration glomérulaire, ml/min/1,73m²		
Moyenne (ET)	76,2 (20,84)	76,7 (20,28)
Rapport albumine/créatinine urinaire (RAC urinaire) (mg/g)		
Moyenne (ET)	123,6 (451,27)	108,7 (433,51)
Albuminurie		
Albuminurie normale	2995 (69,8)	4012 (69,9)
Microalbuminurie	944 (22,0)	1322 (23,0)
Albuminurie (RAC urinaire > 300 mg/g et ≤ 3000mg/g)	326 (7,6)	377 (6,6)
Albuminurie (RAC urinaire > 3000mg/g)	28 (0,7)	29 (0,5)
Tension artérielle moyenne (ET), mmHg		
Systolique	136,9 (15,75)	136,4 (15,77)
Diastolique	77,8 (9,71)	77,6 (9,63)
Bilan lipidique à jeun, moyenne (ET)		
HDL-cholestérol (mmol/l)	1,18 (0,305)	1,18 (0,322)
LDL-cholestérol (mmol/l)	2,30 (0,937)	2,29 (0,933)
Triglycérides (mmol/l)	2,03 (1,520)	2,02 (1,330)
Antécédent d'amputation, n (%)		
	102 (2,3)	136 (2,3)
Antécédent de maladie cardiovasculaire, n (%)		
	2900 (66,7)	3756 (64,8)
Antécédent de maladie vasculaire athéroscléreuse, n (%)		
	3197 (73,5)	4127 (71,2)
Coronaire	2487 (57,2)	3234 (55,8)
Cérébro-vasculaire	845 (19,4)	1113 (19,2)
Périphérique	937 (21,6)	1176 (20,3)
Antécédent d'hypertension artérielle, n (%)		
	3937 (90,6)	5188 (89,5)
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)		
	658 (15,1)	803 (13,9)

TTT : traitement, ET : écart-type, HbA1c : hémoglobine glyquée A1c, RAC: ratio albumine-créatinine, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein ; *pourcentage calculé sur le nombre de patients présentant une complication microvasculaire ; **La confirmation histologique de la néphropathie diabétique n'était pas requise. Cependant, les caractéristiques de ces patients était typique de la néphropathie diabétique (diabète ancien, albuminurie...)

A l'inclusion, 98,6 % des patients étaient traités par un ou plusieurs hypoglycémifiants, il s'agissait le plus souvent d'un biguanide (placebo : 77,7%, canagliflozine : 76,7%), d'une insuline (placebo : 50,7%, canagliflozine : 49,9%) ou d'une sulfonurée (placebo : 42,2%, canagliflozine : 43,6%). La

majorité des patients étaient traités par au moins 2 hypoglycémiant : 42,6% des patients du groupe placebo et 44,3% des patients du groupe canagliflozine étaient traités par 2 hypoglycémiant et respectivement 37,2% et 35,7% par au moins 3.

Tableau 18. Traitements hypoglycémiant à l'inclusion des patients dans les études (Population « pendant le traitement »)

n (%)	Placebo N=4 344	Canagliflozine N=5 790
Patients traités par au moins 1 hypoglycémiant	4287 (98,7)	5710 (98,6)
Inhibiteurs des alphasglucosidases	126 (2,9)	126 (2,2)
Biguanides	3377 (77,7)	4443 (76,7)
Inhibiteurs de la DPP-4	564 (13,0)	697 (12,0)
Analogues du GLP-1	185 (4,3)	222 (3,8)
Insuline	2204 (50,7)	2889 (49,9)
SGLT2	1 (<0,1)	0
Sulfonylurées	1833 (42,2)	2526 (43,6)
Thiazolidinediones	185 (4,3)	307 (5,3)
Autres agent	98 (2,3)	134 (2,3)
Nombre de molécules		
Patients traités par 1 hypoglycémiant	822 (18,9)	1077 (18,6)
Patients traités par 2 hypoglycémiant	1851 (42,6)	2564 (44,3)
Patients traités par 3 hypoglycémiant ou plus	1614 (37,2)	2069 (35,7)

TTT : traitement, GLP-1 : glucagon-like peptide-1, DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4, SGLT2 : sodium-glucose transporter-2

Pendant l'étude, 27,0% des patients du groupe placebo et 17,8% des patients du groupe canagliflozine ont débuté un nouveau traitement hypoglycémiant, il s'agissait le plus souvent d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'insuline.

Tableau 19. Traitements hypoglycémiant débutés pendant les études (Population « pendant le traitement »)

n (%)	Placebo N=4 344	Canagliflozine N=5 790
Patients traités par au moins 1 nouvel hypoglycémiant	1173 (27,0)	1029 (17,8)
Inhibiteurs des alphasglucosidases	59 (1,4)	59 (1,0)
Biguanides	209 (4,8)	188 (3,2)
Inhibiteurs de la DPP-4	385 (8,9)	340 (5,9)
Analogues du GLP-1	148 (3,4)	138 (2,4)
Insuline	380 (8,7)	271 (4,7)
SGLT2	21 (0,5)	29 (0,5)
Sulfonylurées	251 (5,8)	218 (3,8)
Thiazolidinediones	81 (1,9)	53 (0,9)

TTT : traitement, GLP-1 : glucagon-like peptide-1, DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4, SGLT2 : sodium-glucose transporter-2

La quasi-totalité des patients (98 % dans les 2 groupes) étaient traités par un médicament à visée cardiovasculaire : 80 % étaient traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, 75 % par une statine, 73,7 % par un anti-thrombotique, 53,5 % par un bêtabloquant. Pendant l'étude un nouveau traitement à visée cardiovasculaire a été instauré chez 26,5 % des patients du groupe placebo et 24,7 % des patients du groupe canagliflozine.

► Critère de jugement principal : non-infériorité puis supériorité sur le critère composite 3P-MACE (Population ITT)

Un évènement du critère composite a été observé chez 426 des 4 347 patients du groupe placebo (soit 9,8% et une incidence de 31,48 pour 1 000 patients-années) et chez 585 des 5 795 patients du groupe canagliflozine (soit 10,1% et une incidence de 26,93 pour 1 000 patients-années), avec un hazard ratio de 0,86 IC95% [0,75 ;0,97], p de non-infériorité < 0,001. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% étant inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 1,3, **la non-infériorité de la canagliflozine par rapport au placebo a été établie sur le critère composite MACE.**

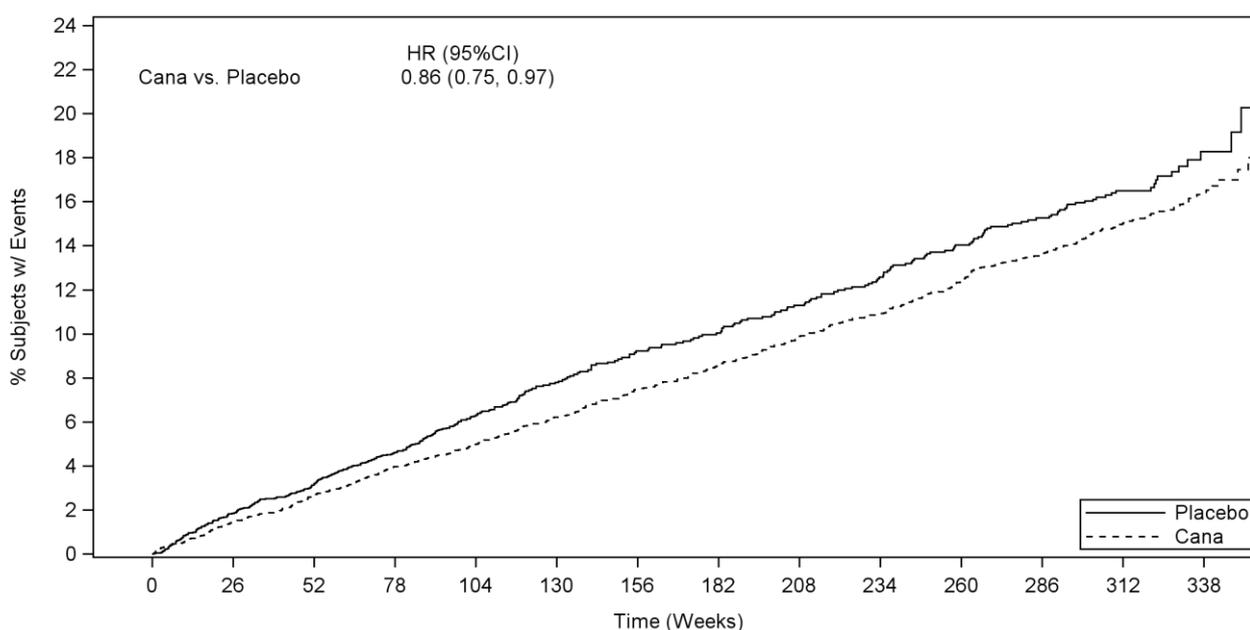
Il a également été mis en évidence une supériorité en faveur du groupe canagliflozine par rapport au placebo sur le critère MACE (p de supériorité = 0,0158, test bilatéral).

Tableau 20. Incidence des différents évènements composant le critère MACE (population ITT)

	Placebo		Canagliflozine		Hazard ratio [IC _{95%}]	p
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
Critère MACE	426/4347 (9,8)	31,48	585/5795 (10,1)	26,93	0,86 [0,75 ;0,97]	0,0158
Décès CV	185/4347 (4,3)	12,84	268/5795 (4,6)	11,60	0,87 [0,72 ;1,06]	0,1658
IDM non fatal	159/4347 (3,7)	11,61	215/5795 (3,7)	9,74	0,85 [0,69 ;1,05]	0,1257
AVC non fatal	116/4347 (2,7)	8,39	158/5795 (2,7)	7,12	0,90 [0,71 ;1,15]	0,3967

TTT : traitement, PA : patients-années, MACE : major adverse cardiovascular event, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

Figure 7. Courbes de Kaplan Meier de l'incidence du 1^{er} évènement CV du critère MACE (Population ITT)



Subjects	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Cana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

Cana : canagliflozine, Placebo : TTT standard, HR : hazard ratio, 95%CI : intervalle de confiance à 95%

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Conformément à l'analyse hiérarchique séquentielle, la **mortalité toutes causes** a été analysée en population ITT avec troncature des données antérieures à la date du 20/11/2012.

Dans le groupe placebo, 229 patients sont décédés (5,3% avec une incidence de 20,1 pour 1 000 patients-années) versus 324 dans le groupe canagliflozine (5,7% avec une incidence de 19,1 pour 1 000 patients-années). **Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe canagliflozine versus le groupe placebo en termes de mortalité toutes causes, avec un hazard ratio = 0,90, IC95% [0,76 ;1,07], NS.**

L'analyse séquentielle a donc été interrompue.

Tableau 21. Incidence de la mortalité toute cause (Population ITT avec troncature à gauche)

	Placebo		Canagliflozine		Hazard ratio [IC _{95%}]	p
	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA	n/N (%)	Incidence/ 1 000 PA		
Mortalité toute cause						
Programme CANVAS	229/4288 (5,3)	20,12	324/5711 (5,7)	19,05	0,90 (0,76 ; 1,07)	NS
CANVAS	123/1383 (8,9)	-	225/2804 (8,0)	-	0,89 (0,72 ; 1,11)	-
CANVAS-R*	106/2905 (3,6)	-	99/2907 (3,4)	-	0,92 (0,70 ; 1,21)	-

TTT : traitement, PA : patients-années, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; *population ITT

7.2.2.3 Etude canagliflozine versus placebo en trithérapie avec la metformine et la sitagliptine

Référence	DIA4004
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02025907
Objectif principal de l'étude	Evaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine et sitagliptine, l'efficacité de l'ajout de la canagliflozine, par rapport au placebo.
Type de l'étude	Etude de phase IV, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, et comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Etude conduite entre février 2014 et septembre 2015 dans 47 centres dans 5 pays (10 centres en Europe dont 3 centres en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age compris entre 18 et 75 ans, - Diabète de type 2, - HbA1c [7,5% ;10,5%] malgré un traitement par metformine à la dose d'au moins 1 500 mg/jour et par sitagliptine à la dose de 100 mg, traitement à dose stable depuis au moins 12 semaines, - Si traitement antihypertenseur ou modificateurs des lipides, dose stable depuis au moins 4 semaines.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Glycémie à jeun ≥ 15,0 mmol/l - Traitement par hypoglycémiant autre que la metformine et la sitagliptine pendant les 12 semaines précédant la visite de sélection, - Infarctus du myocarde, angor instable, chirurgie de revascularisation, AVC dans les 12 semaines précédant la sélection, insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, - Hypertension artérielle non contrôlée (les patients devaient avoir un traitement antihypertenseur stable au moins pendant les quatre semaines précédant l'inclusion), - Débit de filtration glomérulaire <60 ml/min/1,73m² ou créatinine sérique ≥1,4 mg/dl chez l'homme et ≥1,3 mg/dl chez la femme, - Affection thyroïdienne non contrôlée, trouble hépatique significatif, triglycérides ≥6,77 mmol/l, - Antécédent de traitement par canagliflozine ; - Antécédent de cancer dans les cinq années précédant la sélection.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Phase de prétraitement</p> <p>Phase de traitement en double aveugle</p> <p>Phase post-traitement</p> <p>Glycémie à jeun < 270 mg/dl</p> <p>Canagliflozine 100 mg *</p> <p>Canagliflozine 100/300 mg</p> <p>Placebo *</p> <p>Placebo</p> <p>Dose stable de metformine et sitagliptine</p> <p>Placebo en simple aveugle</p> <p>S-3 Visite de sélection</p> <p>S-2 Placebo</p> <p>J1 Inclusion</p> <p>S6 Visite</p> <p>S12 Visite</p> <p>S18 Contact téléphonique</p> <p>S26 Fin du traitement</p> <p>J14 de suivi</p> <p>S : semaine, J : jour, DT2 : diabète de type 2, HbA1c : hémoglobine glyquée A1c, R : randomisation ; *titration</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Phase de pré-inclusion : une semaine de sélection, suivie de 2 semaines de pré-inclusion pendant lesquelles l'ensemble des patients étaient traités par placebo en simple aveugle.</p> <p>Puis les patients traités par metformine ≥ 1500 mg/jour + sitagliptine 100 mg/jour ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe canagliflozine : canagliflozine 100 mg, voie orale, 1 fois/jour. A la 6^{ème} semaine, la posologie pouvait être augmenté à 300 mg/jour¹¹¹ si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Débit de filtration glomérulaire ≥ 70 ml/min/1,73m², • Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, • Absence d'évènement indésirable lié à une déplétion volumique (par ex. hypotension, étourdissements orthostatiques...) <p>Groupe Placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, voie orale, 1 fois/jour <p>Les patients étaient traités pendant 26 semaines. Chez les patients traités à la dose de 100 mg, la dose de canagliflozine pouvait être augmentée à 300 mg¹¹¹ en cas d'hyperglycémie jusqu'à la semaine 18.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation de l'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (analyse mITT). Seuls les patients disposant d'une mesure de l'HbA1c à l'inclusion et d'au moins une mesure post-inclusion ont été inclus dans l'analyse.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diminution de la glycémie à jeun à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, 2. Diminution du poids à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, 3. Pourcentage de patients à l'objectif thérapeutique HbA1c < 7%, 4. Diminution de la pression artérielle systolique à la semaine 26 par rapport à l'inclusion.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Selon l'hypothèse d'une différence intergroupe du taux d'HbA1c de 0,5%, avec un écart-type de 1,0%, la taille de l'échantillon a été estimée de 86 patients par groupe de traitement afin de conclure à la supériorité de la canagliflozine avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,05. Cet échantillon a été porté à 100 patients par groupe.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal : Le critère principal a été analysé avec un modèle mixte pour mesures répétées avec maximum de vraisemblance restreinte. Le traitement, le facteur de stratification, la visite et l'interaction traitement-visite ont été considérés comme variables fixes et la valeur initiale et l'interaction valeur initiale-visite comme covariables. Les tests de signification comparaient le groupe canagliflozine (100mg ou 300mg) au groupe placebo.</p> <p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention de traiter modifiée (mITT) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (analyse principale),

¹¹¹ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de INVOKANA dosé à 300 mg de canagliflozine.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive modifié le 03/12/2020

- **Per protocole (PP)** : tous les patients de la mITT ayant terminé les 26 semaines de traitement et sans déviation majeure du protocole,
 - **Patients traités jusqu'à la semaine 26** : tous les patients de la mITT ayant terminé les 26 semaines de traitement.
- L'analyse principale de l'efficacité et les analyses secondaires majeures de l'efficacité étaient réalisées sur la population mITT. Des analyses des populations PP et de patients traités jusqu'à la semaine 26 ont également été effectuées sur le critère de jugement principal, afin de compléter l'analyse sur la population mITT.

Résultats

► Effectifs

Au total, 390 patients ont été pré-inclus dans l'étude, dont 218 patients ont été randomisés. Tous les patients randomisés ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, mais 3 patients d'un site ont été exclus pour non-respect des bonnes pratiques clinique, et 1 patient randomisé dans 2 centres différents a été exclu. Ainsi, 213 patients ont été inclus dans la population mITT, parmi lesquels 177 ont terminé les 26 semaines de traitement, et constituent donc la population de patients traités jusqu'à la semaine 26.

Vingt-cinq patients du groupe placebo et 11 patients du groupe canagliflozine ont arrêté prématurément le traitement. Les raisons les plus fréquentes étaient un critère glycémique d'arrêt du traitement (9 patients), la décision du patient (8 patients) et le retrait du consentement (1 patient).

Tableau 22. Effectifs pris en compte dans les différentes populations d'analyse

	Placebo (n=109)	Canagliflozine (n=109)
Patients randomisés	109 (100)	109 (100)
Population mITT	106 (97.2)	107 (98.2)
Population de patients traités jusqu'à la semaine 26	81 (74.3)	96 (88.1)
Population PP	80 (73.4)	96 (88.1)
Population d'analyse de la sécurité	108 (99.1)	108 (99.1)

La durée moyenne du traitement a été de 23 semaines, 76,4% des patients du groupe placebo versus 87,9% des patients du groupe canagliflozine ont été traités pendant au moins 24 semaines.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 23 à 76 ans (médiane 59 ans), en majorité (56,8%) des hommes. Le poids moyen des patients à l'inclusion était de 92,1kg (DS 20,66) et leur indice de masse corporelle de 32 kg/m² (DS 5,65).

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,5% (DS 0,83), il était ≥ 8% chez 71,4% des patients ; l'ancienneté du diabète était de 9,9 ans et celle du traitement de 8,6 ans. Une majorité de patients (77,5%) n'avait aucun antécédent de complication microvasculaire.

A la semaine 26 ou à la fin du traitement, 90,7% des patients du groupe canagliflozine étaient traités par la dose de 300 mg et 9,3% à la dose de 100 mg.

► Critère de jugement principal : réduction de HbA1c

Une réduction du taux d'HbA1c de -0,91% a été observée dans le groupe canagliflozine (méthode des moindres carrés), versus -0,01% dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe -0,89% IC95% [-1,193 ; -0,592], p<0,001.

Tableau 23. Variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (population mITT)

	Placebo (n=106)	Canagliflozine (n=107)
HbA1c à l'inclusion		
N	94	99
Moyenne	8,38 (0,821)	8,53 (0,851)
Variation moyenne* de l'HbA1c à la semaine 26	-0,01 (0,119)	-0,91 (0,113)
p	-	<0,001
Différence (ES)	-	-0,89 (0,152)
IC95% ^a	-	(-1,193 ; -0,592)

ES : erreur standard, *méthode des moindres carrés ; ^aComparaison des traitements : Les IC et les p-values sont fondés sur un modèle mixte pour les mesures répétées, y compris les effets fixes du traitement, l'équilibre glycémique avant l'étude (que la valeur de l'HbA1c de sélection soit ou non > 8,0 %), la visite, l'interaction traitement x visite, la valeur à l'inclusion et l'interaction inclusion x visite, et le patient comme effet aléatoire.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1) Variation de la glycémie à jeun à la semaine 26

La réduction de la glycémie à jeun à la semaine 26 était significativement plus importante dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo, avec une réduction de la glycémie à jeun (méthode des moindres carrés) de -1,65 mmol/L dans le groupe canagliflozine, versus -0,14 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence de -1,50 mmol/L entre les groupes (IC95% [-2,235 ; -0,772], p<0,001).

Tableau 24. Variation de la glycémie à jeun en mmol/l à la semaine 26 (population mITT)

	Placebo (n=106)	Canagliflozine (n=107)
Glycémie à jeun à l'inclusion		
N	104	103
Moyenne, mmol/l (ET)	10,01 (2,112)	10,33 (2,539)
Variation moyenne* de la glycémie à jeun à S26	-0,14 (0,281)	-1,65 (0,264)
p	-	<0,001
Différence (ES)	-	-1,50 (0,371)
IC95% ^a	-	(-2,235 ; -0,772)

ET : écart-type, ES : erreur standard ; *méthode des moindres carrés

2) Variation du poids à la semaine 26

La perte de poids à la semaine 26 était significativement plus importante dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo, avec une perte moyenne de 3,35% du poids à l'inclusion des patients traités par canagliflozine versus pour les patients sous placebo une perte moyenne de 1,60% de leur poids à l'inclusion, soit une différence moyenne entre les groupes en pourcentage de réduction du poids de -1,75% (IC95% [-2,259 ; -0,851], p<0,001).

Tableau 25. Variation en pourcentage du poids corporel à la semaine 26 (population mITT)

	Placebo (n=106)	Canagliflozine (n=107)
Poids à l'inclusion		
N	104	103
Moyenne, kg (ET)	89,88 (19,43)	93,83 (21,91)
Variation moyenne* du poids à S26, %	-1,60 (0,337)	-3,35 (0,324)
p	-	<0,001
Différence (ES)	-	-1,75 (0,459)
IC95%	-	(-2,659 ; -0,851)

ET : écart-type, ES : erreur type ; *méthode des moindres carrés

3) Pourcentage de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique (HbA1c <7,0%) à la semaine 26

Un taux de 32,3% des patients traités par la canagliflozine ont atteint un taux d'HbA1c < 7,0% versus 12,2% pour les patients sous placebo (p = 0,001).

Tableau 26. Proportion de patients ayant un taux d'HbA1c < 7% à la semaine 26 (population mITT)

	Placebo (n=106)	Canagliflozine (n=107)
HbA1c		
< 7,0%, n (%)	10 (12,2)	31 (32,3)
≥ 7,0%, n (%)	72 (87,8)	65 (67,7)
Total	82	96
Comparaison canagliflozine versus placebo		
p	-	0,001
Odds ratio	-	4,53
IC95%	-	(1,89 ; 10,86)

4) Variation de la pression artérielle systolique à la semaine 26

A la semaine 26 de l'étude, une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) (selon la méthode des moindres carrés) de -5,76 mmHg a été observée dans le groupe canagliflozine, versus aucune réduction dans le groupe placebo (+0,09 mmHg), soit une différence entre les groupes de -5,85 mmHg (IC95% [-8,79 ; -2,91], p<0,001).

Tableau 27. Variation de la pression artérielle systolique en mmHg à la semaine 26 (population mITT)

	Placebo (n=106)	Canagliflozine (n=107)
PAS à l'inclusion		
N	104	103
Moyenne, mmHg (ET)	128,7 (11,36)	131,0 (12,35)
Variation moyenne* de la PAS à S26	0,1 (1,12)	-5,8 (1,08)
p	-	<0,001
Différence (ES)	-	-5,9 (1,49)
IC95%	-	(-8,79 ; -2,91)

*méthode des moindres carrés

7.2.2.4 Rappel des résultats des études sur la variation d'HbA1c avec INVOKANA (canagliflozine)

Cf. annexe 9.3.1.

7.2.3 JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude d'efficacité avec JARDIANCE (empagliflozine). Aucune étude de phase III n'a été menée avec l'association fixe.

7.2.3.1 Rappel des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME versus placebo (extraits des avis de la Commission du 19/10/2016 et du 27/02/2019)

	Etude EMPA-REG OUTCOME
Type de l'étude	Etude de Phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée et en groupes parallèles.
Objectifs de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) non contrôlés et à haut risque cardiovasculaire, la non-infériorité (au seuil de 1,3) de l'empagliflozine (tous dosages) versus placebo - en association à un traitement antidiabétique standard - sur la survenue à long terme d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE ¹¹² : décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel. Si la non-infériorité de l'empagliflozine était établie

¹¹² 3 points Major Adverse Cardiac Events

sur le critère principal et pour le critère secondaire majeur (4P-MACE), la supériorité était testée sur le critère principal et le critère secondaire majeur.

METHODE

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de diabète de type 2, - Hommes et femmes âgés ≥ 18 ans (≥ 20 ans au Japon; ≥ 18 et ≤ 65 ans en Inde), - Indice de masse corporelle (IMC) ≤ 45 kg/m², - Suivant un régime alimentaire adapté et pratiquant une activité physique, recevant ou non un traitement antidiabétique quel qu'il soit (sans pioglitazone au Japon). Le traitement antidiabétique devait rester inchangé 12 semaines avant la randomisation. Si le patient était traité par insuline, la dose totale quotidienne d'insuline ne devait pas avoir été modifiée de plus de 10% dans les 12 semaines avant la randomisation, exceptée en cas de nécessité médicale. - $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%$ à la sélection pour les patients traités par un (des) antidiabétique(s) <u>ou</u> $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,0\%$ à la sélection pour les patients naïfs de tout traitement antidiabétique, - Débit de filtration glomérulaire (DFGe) ≥ 30 ml/mn/1,73m² - Les patients devaient être à « haut risque cardiovasculaire » défini selon la présence d'au moins un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - antécédent confirmé d'infarctus du myocarde (IM) >2 mois avant le consentement éclairé, - preuve documentée de maladie coronarienne au niveau de 2 artères coronaires majeures ou plus, telle que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la présence d'une sténose significative correspondant à un rétrécissement luminal $\geq 50\%$ au cours de l'angiographie (coronaire ou tomodensitométrie), ▪ la revascularisation antérieure (angioplastie coronaire percutanée transluminale \pm stent ou pontage) > 2 mois avant le consentement éclairé, ▪ Association d'un antécédent de revascularisation dans une artère coronaire majeure et une sténose significative (rétrécissement luminal $\geq 50\%$) dans une autre artère coronaire majeure. - preuve de maladie coronarienne au niveau d'une seule artère avec sténose significative ($>50\%$), et soit : <ul style="list-style-type: none"> ▪ un test d'effort positif, ▪ ou une précédente hospitalisation pour angor instable dans les 12 mois précédents la sélection, - dernier épisode d'angor instable > 2 mois avant le consentement éclairé avec une preuve confirmée de maladie coronarienne quel que soit le nombre d'artère(s) atteinte(s), - antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique > 2 mois avant le consentement éclairé, - présence documentée d'une atteinte artérielle périphérique (symptomatique ou non) telle que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ une précédente angioplastie des membres, une pose de stent ou un pontage ▪ ou une amputation d'un membre ou d'un pied en raison d'une insuffisance circulatoire, ▪ ou une image angiographique montrant une sténose artérielle périphérique significative ($>50\%$) dans au moins un membre ; ou preuve non mesurée de manière invasive de sténose artérielle périphérique significative ($>50\%$ ou hémodynamiquement significative) dans au moins un membre, ou un indice brachial de la cheville $< 0,9$.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperglycémie avec taux de glucose $> 2,40$ g/l ($> 13,3$ mmol/L) après une nuit de jeûne, durant la phase de run-in avec placebo et confirmée par une seconde mesure (non réalisée le même jour), - Syndrome coronarien aigu, AVC, ou accident ischémique transitoire (AIT) survenu dans les 2 mois avant le consentement éclairé, - Indication de chirurgie cardiaque, ou une angioplastie, programmée dans les 3 mois à venir,

	<ul style="list-style-type: none"> - Débit de filtration glomérulaire estimé (<30 mL/min/1,73m² (insuffisance rénale sévère), - Antécédent de cancer (hormis carcinome basocellulaire) et/ou traitement anticancéreux dans les 5 dernières années, - Contre-indication au traitement des comorbidités associées selon le RCP des médicaments.
Déroulement de l'étude	<p>Une visite de sélection suivie d'une période de run-in avec placebo de 2 semaines permettait de sélectionner les patients avant la randomisation. Les patients sélectionnés étaient randomisés¹¹³ selon un ratio 1 :1 :1 dans l'un des 3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement standard (placebo) ; • empagliflozine 10 mg per os 1 fois/jour + traitement standard ; • empagliflozine 25 mg per os 1 fois/jour + traitement standard. <p>Le placebo et l'empagliflozine étaient administrés en association aux traitements antidiabétiques standards (pour les patients déjà sous traitement antidiabétique), et aux traitements bien conduits de l'hypertension et/ou de l'hypercholestérolémie :</p> <p>Après randomisation, le traitement antidiabétique standard ne pouvait pas être modifié pendant les 12 premières semaines de traitement, sauf pour raison médicale. A partir de la 12^{ème} semaine de traitement, le traitement antidiabétique concomitant pouvait être modifié selon la décision de l'investigateur pour atteindre les objectifs requis par les recommandations en vigueur dans chaque pays. Les traitements des comorbidités (antihypertenseurs et hypolipémiants) pouvaient être modifiés si besoin pendant toute la durée de l'étude. Une période de suivi de 30 jours post-traitement était prévue.</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), - infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), - AVC non mortel. <p>Confirmation centralisée et en aveugle par un comité externe indépendant. Les patients sans événement étaient censurés à la date de fin d'observation individuelle.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Critère secondaire majeur : délai jusqu'à survenue d'un des 4 événements cardiaques majeurs (confirmés par le comité externe indépendant) composant le critère composite 4P-MACE (4 points Major Adverse Cardiac Events) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), - infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), - AVC non mortel, - hospitalisation pour angor instable. <p>Les patients sans événement étaient censurés à la date de fin d'observation individuelle.</p> <p>D'autres critères cardiovasculaires étaient prévus au protocole incluant la survenue et le délai jusqu'à survenue des événements relatifs à la mortalité cardiovasculaire, à la mortalité toutes causes, aux infarctus du myocarde, aux événements cérébrovasculaires ou relatifs à une insuffisance cardiaque.</p>
Calcul du nombre de patients nécessaires	<p>Environ 14 000 patients ont été sélectionnés afin d'assurer la randomisation de 7 000 patients dans l'un des 3 groupes de l'étude.</p> <p>Un minimum de 691 événements confirmés pour le critère principal 3P-MACE était requis pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déterminer la non-infériorité de l'empagliflozine (doses groupées) en association aux traitements antidiabétiques standards en comparaison aux traitements antidiabétiques sans empagliflozine (+ placebo) avec une puissance

¹¹³ Les critères de stratification étaient le taux d'HbA1c (<8,5% ou ≥8,5% à la sélection), l'IMC (<30 ou ≥30 kg/m² à la randomisation), la région géographique (Amérique du Nord, Amérique latine, Europe, Afrique, Asie), la fonction rénale à la sélection : fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min) ou insuffisance rénale légère (60 mL/min ≤ DFGe ≤ 89 mL/min) ou insuffisance rénale modérée (30 mL/min ≤ DFGe ≤ 59 mL/min).

	<p>de 90%, un risque alpha de 0,025 (test unilatéral) et une marge de non-infériorité de 1,3 pour le HR,</p> <ul style="list-style-type: none"> - détecter la supériorité de l'empagliflozine (doses groupées) en association aux traitements antidiabétiques standards par rapport aux traitements antidiabétiques (+ placebo), avec une puissance de 80% et un HR de 0,785, correspondant à une réduction du risque de 3P-MACE de 21,5% en faveur de l'empagliflozine. <p>L'étude devait durer jusqu'à ce que les 691 évènements pour le critère principal soient survenus. Sur cette base, la durée de l'essai avait été estimée entre 6 et 8 ans, avec une durée moyenne de traitement par patient comprise entre 2 et 5 ans.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>L'objectif principal était de déterminer la non-infériorité sur le critère principal des 2 doses groupées d'empagliflozine en association aux traitements antidiabétiques standards en comparaison aux traitements antidiabétiques standards (placebo).</p> <p>Une approche hiérarchique en 4 étapes était prévue pour le critère principal et le critère secondaire majeur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Non-infériorité du critère de jugement principal : la non-infériorité des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo était testée sur le critère principal (3P-MACE) sur la base d'un test unilatéral. Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% (IC 95,02%) du Hasard Ratio [HR] entre les groupes était <1,3, alors la non-infériorité était établie. 2. Non-infériorité du critère secondaire majeur : si la non-infériorité était établie pour le critère principal, la non-infériorité des 2 doses groupées versus placebo était testée sur le critère secondaire majeur (4P-MACE) selon la même procédure que pour le critère principal (marge de non-infériorité : <1,3). 3. Supériorité du critère principal : si la non-infériorité du critère secondaire majeur était atteinte, alors la séquence hiérarchique se poursuivait pour évaluer la supériorité des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo sur le critère principal 3P-MACE : la supériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance du HR entre les groupes était <1. 4. Supériorité du critère secondaire majeur : si la supériorité était atteinte pour le critère principal, la supériorité du critère secondaire majeur (4P-MACE) des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo était testée selon la même procédure que pour le critère principal (supériorité si borne supérieure <1). <p>Un modèle de Cox à risques proportionnels a été utilisé pour le critère principal (3P-MACE), ainsi que pour le critère secondaire majeur (4P-MACE). Les courbes de Kaplan-Meier ont également été reportées.</p> <p>L'analyse principale de l'ensemble des critères de jugement (à l'exception des critères efficacité), a été réalisée sur la population traitée (treated set « TS ») correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Une analyse de sensibilité du critère principal était prévue sur la population OS (On treatment set), correspondant aux patients ayant reçu le traitement pendant au moins 30 jours (en cumulatif), et sur la population per protocole (PPS ; per protocol set) correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ne présentant aucune déviation majeure au protocole.</p>

Résultats

► Effectifs

Un total de 11 531 patients a été sélectionné et 7 028 patients ont été randomisés, dont 7 020 ont été traités (Population TS) :

- 2 333 patients dans le groupe placebo,
- 2 345 patients dans le groupe Empagliflozine 10 mg,
- 2 342 patients dans le groupe Empagliflozine 25 mg.

Tableau 28 : Populations d'analyses

Population	Placebo	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	EMPA tous dosages
Randomisés	2 337	2 347	2 344	4 691
TS, n (%*)	2 333 (99,8)	2 345 (99,9)	2 342 (99,9)	4 687 (99,9)
FAS ^a , n (%**)	2 333 (100,0)	2 344 (100,0)	2 341 (100,0)	4 685 (100,0)
PPS ^a , n (%**)	2 316 (99,3)	2 332 (99,4)	2 322 (99,1)	4 654 (99,3)
OS ^b , n (%**)	2 308 (98,9)	2 306 (98,3)	2 301 (98,2)	4 607 (98,3)

TS : treated set ; FAS : full analysis set ; PPS : per protocol set ; OS : on treatment set

*% des patients randomisés ; ** % des patients traités (Population TS)

^a pour les analyses de sensibilité du critère principal ; ^b pour l'analyse des autres critères d'efficacité (variation HbA1c, poids...)

Parmi les 7 020 patients traités, 97% (n=6809 ; 2266+2264+2279) ont terminé l'étude et 211 patients (3% ; 67+81+63) sont sortis de l'étude prématurément. Pour ces patients l'évaluation du critère 3P-MACE n'est pas disponible sur toute la durée de l'étude. Toutefois le statut vital des patients était connu à la fin de l'étude pour tous les patients, excepté pour 53 d'entre eux (0,8%).

La durée médiane d'exposition au traitement (incluant les périodes d'arrêt temporaire) était de 2,57 ans dans le groupe placebo versus 2,61 ans dans les deux groupes empagliflozine.

La proportion de patients ayant prématurément arrêté le traitement était supérieure dans le groupe placebo en comparaison aux groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg, motivé le plus fréquemment par la survenue d'un évènement indésirable (cf.tableau 3).

Tableau 29 : Raisons d'arrêt prématuré de traitement (Population TS)

N patients (%)	Placebo	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	EMPA tous dosages
Traités	2 333 (100,0)	2 345 (100,0)	2 342 (100,0)	4 687 (100,0)
Arrêt prématuré de traitement	683 (29,3)	555 (23,7)	542 (23,1)	1 097 (23,4)
EI	303 (13,0)	267 (11,4)	273 (11,7)	540 (11,5)
Refus de continuer le traitement ; hors EI	172 (7,4)	118 (5,0)	122 (5,2)	240 (5,1)
Non observant	15 (0,6)	15 (0,6)	12 (0,5)	27 (0,6)
Perdu de vue	15 (0,6)	9 (0,4)	6 (0,3)	15 (0,3)
Absence d'efficacité*	11 (0,5)	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Autre	162 (6,9)	142 (6,1)	125 (5,3)	267 (5,7)
Raisons manquantes	5 (0,2)	3 (0,1)	4 (0,2)	7 (0,1)

*Hyperglycémie au-dessus du niveau défini au protocole malgré une intensification du traitement hypoglycémiant.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes de traitement.

Tableau 30 : Caractéristiques des patients à la randomisation (Population TS)

	Placebo (n=2333)	EMPA 10 mg (n=2345)	EMPA 25 mg (n=2342)	EMPA tous dosages (n=4687)
Caractéristiques démographiques, n (%)				
Age, ans	63,2 (8,8)	63,0 (8,6)	63,2 (8,6)	63,1 (8,6)
Hommes	1680 (72,0)	1653 (70,5)	1683 (71,9)	3336 (71,2)
Caractéristiques cardiovasculaires, n (%)				

	Placebo (n=2333)	EMPA 10 mg (n=2345)	EMPA 25 mg (n=2342)	EMPA tous dosages (n=4687)
Risque CV quel qu'il soit	2307 (98,9)	2333 (99,5)	2324 (99,2)	4657 (99,4)
Maladie coronarienne artérielle	1763 (75,6)	1782 (76,0)	1763 (75,3)	3545 (75,6)
AVC ischémique ou hémorragique	553 (23,7)	535 (22,8)	549 (23,4)	1084 (23,1)
Atteinte artérielle périphérique	479 (20,5)	465 (19,8)	517 (22,1)	982 (21,0)
Antécédents médicaux, n (%)				
Hypertension	2153 (92,3)	2134 (91,0)	2132 (91,0)	4266 (91,0)
Neuropathie diabétique	727 (31,2)	735 (31,3)	735 (31,4)	1470 (31,4)
Rétinopathie diabétique	523 (22,4)	521 (22,2)	502 (21,4)	1023 (21,8)
Néphropathie diabétique	467 (20,0)	444 (18,9)	460 (19,6)	904 (19,3)
Infection du tractus urinaire	130 (5,6)	161 (6,9)	155 (6,6)	316 (6,7)
Pied diabétique	145 (6,2)	127 (5,4)	136 (5,8)	263 (5,6)
Infection génitale	43 (1,8)	36 (1,5)	34 (1,5)	70 (1,5)
Principales comorbidités, n (%)				
Dyslipidémie	694 (29,7)	702 (29,9)	675 (28,8)	1377 (29,4)
Hyperlipidémie	647 (27,7)	623 (26,6)	684 (29,2)	1307 (27,9)
Obésité	399 (17,1)	349 (14,9)	359 (15,3)	708 (15,1)
Hypercholestérolémie	359 (15,4)	377 (16,1)	341 (14,6)	718 (15,3)
Autres caractéristiques, n (%)				
HbA1c, %	8,08 (0,84)	8,07 (0,86)	8,06 (0,84)	8,07 (0,85)
IMC, kg/m ²	30,7 (5,2)	30,6 (5,2)	30,6 (5,3)	30,60 (5,27)
Poids, kg	86,6 (19,1)	85,9 (18,8)	86,5 (19,0)	86,20 (18,88)
DFGe, mL/min/1,73m ² (DS)	73,8 (21,1)	74,3 (21,8)	74,0 (21,4)	74,2 (21,6)
≥90	488 (20,9)	519 (22,1)	531 (22,7)	1050 (22,4)
60 à <90	1238 (53,1)	1221 (52,1)	1202 (51,3)	2423 (51,7)
< 60	607 (26,0)	605 (25,8)	607 (25,9)	1212 (25,9)
PAS, mmHg (DS)	135,8 (17,2)	134,9 (16,8)	135,6 (17,0)	135,3 (16,9)
PAD, mmHg (DS)	76,8 (10,1)	76,6 (9,8)	76,6 (9,7)	76,6 (9,7)
Traitements antidiabétiques associés, n (%)				
Traitement antidiabétique concomitant				
Metformine (MET)	1734 (74,3)	1729 (73,7)	1730 (73,9)	3459 (73,8)
Sulphonylurée (SU)	992 (42,5)	985 (42,0)	1029 (43,9)	2014 (43,0)
Thiazolidinedione	101 (4,3)	96 (4,1)	102 (4,4)	198 (4,2)
Insuline	1135 (48,6)	1132 (48,3)	1120 (47,8)	2252 (48,0)
Monothérapie	691 (29,6)	704 (30,0)	676 (28,9)	1380 (29,4)
Insuline seule	326 (14,0)	317 (13,5)	309 (13,2)	626 (13,4)
MET seule	234 (10,0)	264 (11,3)	242 (10,3)	506 (10,8)
Bithérapie	1148 (49,2)	1110 (47,3)	1149 (49,1)	2259 (48,2)
MET + insuline	506 (21,7)	448 (19,1)	464 (19,8)	912 (19,5)
MET + SU	461 (19,8)	443 (18,9)	480 (20,5)	923 (19,7)
Trithérapie	387 (16,6)	419 (17,9)	411 (17,5)	830 (17,7)

	Placebo (n=2333)	EMPA 10 mg (n=2345)	EMPA 25 mg (n=2342)	EMPA tous dosages (n=4687)
MET + SU + insuline	123 (5,3)	149 (6,4)	146 (6,2)	295 (6,3)
> 4 antidiabétiques	71 (3,0)	66 (2,8)	59 (2,5)	125 (2,7)
Autres traitements associés, n (%)				
Antihypertenseurs, n (%)	2221 (95,2)	2227 (95,0)	2219 (94,7)	4446 (94,9)
Antiagrégants, n (%)	2090 (89,6)	2098 (89,5)	2064 (88,1)	4162 (88,8)
Hypolipémiants, n (%)	1864 (79,9)	1926 (82,1)	1894 (80,9)	3820 (81,5)

DS : déviation standard, PAS: pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, MET : metformine, SU : sulphonylurée.

Davantage de patients du groupe placebo (31,5%) par rapport au groupe Empagliflozine tous dosages (19,5%) ont nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique après la randomisation. Il s'agissait le plus souvent de l'insuline (placebo 11,5%, empagliflozine 5,8%), puis inhibiteurs de DDP4 (8,3% versus 5,6%), sulfonyleurée (7,0% versus 3,8%) et metformine (4,8% versus 3,7%).

La présentation des résultats ci-après suit l'approche hiérarchique en 4 étapes prévue au protocole, à savoir, pour les 2 dosages regroupés (10 et 25 mg) :

- 1) Non-infériorité du critère de jugement principal 3P-MACE,
- 2) Non-infériorité du critère de jugement secondaire 4P-MACE ,
- 3) Supériorité du critère de jugement principal 3P-MACE,
- 4) Supériorité du critère de jugement secondaire majeur.

► Critère de jugement principal 3P-MACE (non-infériorité)

Un total de 772 patients a présenté un événement cardiovasculaire relatif au critère principal composite 3P-MACE¹¹⁴ dont 490 (10,5%) dans le groupe empagliflozine tous dosages¹¹⁵ versus 282 (12,1%) dans le groupe placebo.

Tableau 31 : Résultats de non-infériorité sur le critère de jugement principal 3P-MACE (Population TS)

	Placebo	EMPA tous dosages
N (100%)	2 333	4 687
Patients avec évènement, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Taux d'incidence pour 1000 patients-année	43,9	37,4
HR versus placebo	0,86	
IC 95,02%	[0,74 ; 0,99] avec borne supérieure de IC95% inférieure au seuil prédéfini de 1,3	
IC 95%	[0,74 ; 0,99],	
p pour HR ≥1,3 (unilatéral)	<0,0001	

La borne supérieure de l'IC 95,02% <1,3 établissait la non-infériorité.

Les résultats observés sur l'analyse de la population PP étaient concordants avec ceux de l'analyse principale sur la population TS avec un HR de 0,86 ; IC 95,02% [0,75 ; 1,00] ; p<0,0001 pour la non-infériorité.

¹¹⁴ Décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel, infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel.

¹¹⁵ Les résultats du groupe empagliflozine 10 mg et du groupe empagliflozine 25 mg ayant été groupés.

► Critère de jugement secondaire 4P-MACE (non-infériorité)

Un total de 932 patients a présenté un évènement cardiovasculaire relatif au critère composite 4P-MACE¹¹⁶, dont 599 (12,8%) dans le groupe empagliflozine tous dosages versus 333 (14,3%) dans le groupe placebo. La borne supérieure de l'IC 95,02% <1,3 établissait la non-infériorité.

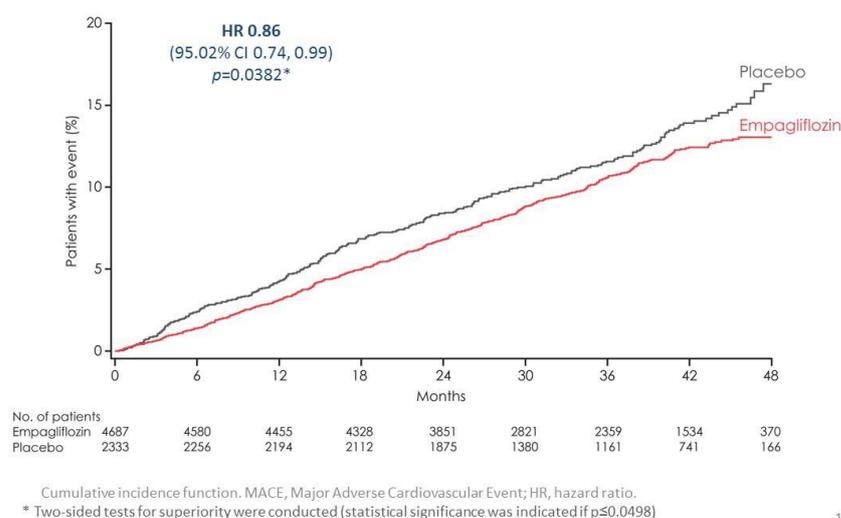
Tableau 32 : Résultats de non-infériorité sur le critère de jugement secondaire 4P-MACE (Population TS)

	Placebo	EMPA tous dosages
N (100%)	2 333	4 687
Patients avec évènement, N (%)	333 (14,3)	599 (12,8)
Taux d'incidence pour 1000 patients-année	52,5	46,4
HR vs. placebo	0,89	
IC 95,02%	[0,78 ; 1,01], avec borne supérieure de IC95% inférieure au seuil prédéfini de 1,3	
IC 95%	[0,78 ; 1,01]	
p pour HR ≥1,3 (unilatéral)	<0,0001	
p pour HR ≥1,0 (unilatéral)	0,0397	
p pour HR =1,0 (bilatéral)	0,0795	

► Critère de jugement principal 3P-MACE (supériorité)

La borne supérieure de l'IC 95,02% du HR entre le groupe empagliflozine tous dosages en comparaison au placebo <1 démontrait la supériorité (p bilatéral = 0,0382).

Figure 8 : Critère principal 3P-MACE (Population TS)



La réduction statistiquement significative du critère de jugement principal le 3P-MACE reposait principalement sur un nombre de décès cardiovasculaires moins important dans le groupe empagliflozine tous dosages en comparaison au groupe placebo (HR 0,62 (IC95% [0,49 ; 0,77] <0,0001).

¹¹⁶ Décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel, hospitalisation pour angor instable.

Tableau 33: Evènements du critère composite 3P-MACE [critère de jugement principal/supériorité] (Population TS)

	Placebo	EMPA tous dosages
N	2 333	4 687
Patients avec évènement, n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Décès cardiovasculaires, n (%)	107 (4,6)	143 (3,1)
IM non mortel n (%)	120 (5,1)	208 (4,4)
AVC non mortel, n (%)	55 (2,4)	142 (3,0)

► Critère de jugement secondaire 4P-MACE (supériorité)

La borne supérieure de l'IC 95,02% du HR entre les 2 doses d'empagliflozine en comparaison au placebo étant >1, la supériorité n'a pas été démontrée, avec un HR = 0,89 IC95,02% [0,78 ;1,01], NS.

Tableau 34 : Evènements composant le critère 4P-MACE (Population TS)

	Placebo	EMPA tous dosages
N	2 333	4 687
Patients avec évènement, n (%)	333 (14,3)	599 (12,8)
Décès cardiovasculaires, n (%)	104 (4,5)	142 (3,0)
IM non mortel, n (%)	116 (5,0)	200 (3,0)
AVC non mortel, n (%)	55 (2,4)	140 (3,0)
Hospitalisation pour angor instable	61 (2,6)	120 (2,6)

► Critères de jugement secondaires

Dans une population de patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, les résultats sur les critères de jugement secondaires étaient en faveur du groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo concernant :

- le risque de mortalité cardiovasculaire avec un HR de 0,62 ; IC95% [0,49 ; 0,77] p<0,0001.
- le risque de mortalité toutes causes avec un HR de 0,68 ; IC95% [0,57 ; 0,82] p<0,0001.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les décès non cardiovasculaires entre l'empagliflozine et le placebo avec un HR de 0,84 IC95% [0,60 ; 1,16] NS.

Tableau 35 : Mortalité (Population TS)

	Placebo N=2333	EMPA tous dosages N=4687
Mortalité cardiovasculaire, n (%)		172 (3,7)
[incidence/1000 années]	137 (5,9)	[12,4]
HR vs. placebo [IC95%]	[20,2]	0,62 [0,49 ; 0,77]
P		<0,0001
Mortalité toutes causes, n (%)		269 (5,7)
[incidence/1000 années]	194 (8,3)	[19,4]
HR vs. placebo [IC95%]	[28,6]	0,68 [0,57 ; 0,82]
P		<0,0001
Mortalité non cardiovasculaire, n (%)		97 (2,1)
[incidence/1000 années]	57 (2,4)	[7,0]
HR vs. placebo [IC95%]	[8,4]	0,84 [0,60 ; 1,16]
P		NS

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'infarctus du myocarde (mortels ou non) (HR de 0,87 [0,70 ; 1,09], NS), d'infarctus du myocarde non mortels (HR de 0,87 [0,70 ; 1,09], NS), d'hospitalisation pour angor instable (HR de 0,99 [0,74 ; 1,34], NS), de procédures de revascularisation coronaire (HR de 0,86 [0,72 ; 1,04], NS), d'évènements cérébro-vasculaires (AVC et AIT) (HR de 1,18 [0,89 ; 1,56], NS).

7.2.3.2 Rappel des résultats des études sur la variation d'HbA1c avec JARDIANCE (empagliflozine)

Cf. annexe 8.4.1.

7.2.4 Données sur l'ensemble de ces molécules

7.2.4.1 Etude canadienne sur bases de données médico-administratives comparant les SGLT2 aux inhibiteurs de DPP-4 et aux inhibiteurs de GLP-1

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée à partir des bases de données médico-administratives provenant de 7 provinces canadiennes et de la base de données cliniques du Clinical Practice Research Datalink du Royaume-Uni¹¹⁷. L'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), des inhibiteurs du SGLT2 et des analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a été décrite pour les nouveaux utilisateurs entre 2016 et 2018. Une approche méthodologique incluant à la fois les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents a permis de comparer les inhibiteurs du SGLT2 aux inhibiteurs de la DPP-4 en termes de risque d'événements cardiovasculaires et de tolérance. Les utilisateurs du SGLT2 ont été appariés à des utilisateurs de DPP-4 sur la base du score de propension le plus proche et selon un niveau comparable de traitement du diabète.

Le critère de jugement principal était un événement cardio-vasculaire majeur (ECM), défini comme un critère composite de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un décès d'origine cardiovasculaire.

Les critères de jugement secondaires comprenaient chacun des critères individuels des ECM en plus de la mortalité toutes causes confondues et d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires comprenaient l'infection urinaire grave, l'acidocétose diabétique et l'amputation des membres inférieurs.

Une cohorte a été créée pour l'ensemble des critères d'évaluation cardiovasculaire ainsi que pour chacun des trois critères d'évaluation portant sur la tolérance. L'incidence de la gangrène de Fournier a été évaluée de manière descriptive. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les rapports de risques instantanés (RRI) ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % comparant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 à celle des inhibiteurs de la DPP-4 selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité ». Les analyses ont été réalisées pour chaque critère et dans chacune des régions participantes. Les résultats des 7 provinces canadiennes et ceux provenant du Royaume-Uni ont ensuite été regroupés à l'aide d'une méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires.

Résultats

Entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018, un total de 2 175 815 utilisateurs de médicaments antidiabétiques ont été identifiés, dont 166 722 nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et 194 070 nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4. Parmi les utilisateurs de SGLT2, 36,0 % ont débuté un traitement avec l'empagliflozine, 33,4 % avec la dapagliflozine et 30,6 % avec la canagliflozine. Au total, 209 867 nouveaux utilisateurs de SGLT2 ont été appariés à 209 867 utilisateurs de DPP-4.

Une diminution du risque d'ECM a été observée chez les personnes recevant un inhibiteur du SGLT2 comparativement à celles recevant un inhibiteur de la DPP-4 (RRI = 0,76; IC95 % [0,69-0,84]. Une diminution du risque a été observée pour la mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51). Des résultats comparables ont été observés pour chacun des critères individuels des ECM. Une diminution du risque d'infection urinaire grave a été observée chez les personnes recevant un inhibiteur du SGLT2 par rapport à celles recevant un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80). Le taux d'incidence brut de la gangrène de Fournier était similaire chez les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 (0,08 contre 0,14 par 1 000 personnes-années). L'utilisation d'un inhibiteur

¹¹⁷ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prévention d'événements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2. État des pratiques. Mai 2020.

du SGLT2 était également associée à un risque accru d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08). Aucune différence n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09).

Parmi les limites, les auteurs de l'étude mentionnent :

- l'algorithme utilisé pour définir les décès cardiovasculaires a pu entraîner une erreur de classification et affecter les résultats,
- un possible biais de confusion par indication,
- une durée de suivi courte.

7.2.4.2 Méta-analyse de Zheng, JAMA 2018¹⁰³

Cette méta-analyse a inclus 236 études cliniques randomisées portant sur 176 310 patients montre que :

- les inhibiteurs du SGLT2 réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,80 IC95% [0,71 – 0,89] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR = 0,79 IC95% [0,69 – 0,91]. Les SGLT2i réduisent le risque d'AVC HR = 0,62 IC95% [0,54 – 0,72] et d'infarctus du myocarde HR = 0,86 IC95% [0,77 – 0,97]
- les analogues du GLP1 réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,88 IC95% [0,81 – 0,94] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR=0,85 IC95% [0,77 - 0,94].
- les inhibiteurs de DPP4 sont dépourvus de tout effet bénéfique sur la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle (très majoritairement du placebo) (HR = 1,02 IC95% [0,94 to 1,11]).

07.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été fournie pour les spécialités concernées par cet avis de la Commission.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine) : Etude DECLARE (dapagliflozine versus placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou avec antécédent cardiovasculaire)

Les résultats sur les critères de jugement de type MACE ont été détaillés dans la partie efficacité. Au total 17 160 patients ont été randomisés, 8 582 dans le groupe dapagliflozine et 8 578 dans le groupe placebo, dont 16 906 patients ont terminé l'étude : 8 473 dans le groupe dapagliflozine versus 8 433 dans le groupe placebo.

L'étude avait une durée médiane de 48 mois avec 16 906 patients (98,5%) ayant terminé l'étude. La durée moyenne d'exposition a été de 42,8 ± 14,6 mois dans le groupe dapagliflozine versus 41,6 ± 15,1 mois dans le groupe placebo. Près de la moitié (49,8%) de la population a été traitée pendant au moins 48 mois, 13,1% pendant au moins 54 mois.

Tableau 36 : Tableau de bord des EI –Population totale (SAS et OT)

Type d'EI	Nombre (%) de patients			
	Dapagliflozine 10 mg		Placebo	
	SAS n=8 574	OT n=8 574	SAS n=8 569	OT n=8 569
Au moins 1 EIG	3 205 (37,4)	2 925 (34,1)	3 418 (39,9)	3 100 (36,2)
Au moins 1 EIG lié au traitement	132 (1,5)	131 (1,5)	153 (1,8)	148 (1,7)
Tout EI ayant conduit au décès*	527 (6,1)	392 (4,6)	566 (6,6)	390 (4,6)
Tout EIG ayant conduit à une IPT	255 (3,0)	255 (3,0)	303 (3,5)	303 (3,5)
Tout EI ayant conduit à une IPT	693 (8,1)	693 (8,1)	592 (6,9)	592 (6,9)

IPT=interruption prématurée de traitement, SAS = « Safety Analysis Set »; OT=« On Treatment ».

*Clarification (EI ayant conduit au décès) : les effectifs sont légèrement plus faibles que ceux validés par le Comité ad-hoc) : 6.1% ici au lieu de 6.2% groupe dapagliflozine.

► Evènements indésirables d'intérêt

Tableau 37 : Tableau général des EI d'intérêt particulier - Population globale (SAS)

Type d'EI	Nombre (%) de patients	
	Dapagliflozine 10 mg n=8 574	Placebo n=8 569
Au moins 1 évènement rénal	494 (5,8)	614 (7,2)
Au moins 1 EI validé de cancer	481 (5,6)	486 (5,7)
Au moins 1 fracture	457 (5,3)	440 (5,1)
Au moins 1 EI de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique	250 (2,9)	256 (3,0)
Au moins 1 EIG d'infection urinaire ou EI ayant donné lieu à IPT	145 (1,7)	156 (1,8)
Au moins 1 amputation (chirurgicale ou spontanée/non chirurgicale)	120 (1,4)	113 (1,3)
Au moins 1 EIG d'infection génitale ou EI ayant donné lieu à IPT	79 (0,9)	10 (0,1)
Au moins 1 hypoglycémie majeure	66 (0,8)	98 (1,1)
Au moins 1 EIG d'hypersensibilité ou EI ayant conduit à IPT	36 (0,4)	40 (0,5)
Au moins 1 cas d'acidocétose diabétique confirmée	23 (0,3)	11 (0,1)
Au moins 1 EI hépatopathie très vraisemblable ou certaine	0	0

L'incidence globale de survenue d'une **hypoglycémie majeure** était moindre dans le groupe dapagliflozine versus placebo (1,9 vs 2,8 pour 1 000 PA).

L'incidence de survenue de symptômes suggestifs d'une **déplétion volémique** était identique dans les deux groupes (7,0 évènements pour 1 000 PA).

L'incidence globale de survenue d'un **évènement rénal** était moindre dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (14,0 vs 18,0 pour 1 000 PA).

L'incidence globale de survenue d'une **infection urinaire grave et/ou responsable d'une interruption prématurée de traitement** était moindre dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (4,1 versus 4,5 évènements pour 1 000 PA).

Cette différence était portée par la moindre incidence des EIG dans le groupe dapagliflozine (79 cas versus 109 cas).

L'incidence globale de survenue d'une **infection génitale grave et/ou responsable d'une interruption prématurée de traitement** était plus fréquente dans le groupe dapagliflozine (2,5 versus 0,3 évènements pour 1 000 PA). Les interruptions prématurées de traitement étaient majoritairement liées à des infections non graves (74 cas vs 7 cas), 2 cas d'infections graves sont recensés dans chaque groupe. Cet effet indésirable était possiblement lié à l'élimination urinaire du glucose.

L'incidence globale de survenue d'un cancer était similaire entre les groupes, 14,32 (groupe dapagliflozine) versus 14,52 (groupe placebo) évènements pour 1 000 PA.

L'incidence globale de **survenue d'une fracture** était similaire dans les 2 groupes, 13,6 (groupe dapagliflozine) versus 13,2 (groupe placebo) évènements pour 1 000 PA.

► Focus sur les amputations

Les effectifs globaux de patients ayant subi une **amputation**¹¹⁸ étaient équilibrés entre les groupes : 123 (1,4%) dans le groupe dapagliflozine versus 113 (1,3%) dans le groupe placebo.

¹¹⁸ Chirurgicale ou dite « spontanée/non chirurgicale ».

L'incidence de survenue d'une amputation était globalement identique dans les 2 groupes : 3,4 (groupe dapagliflozine) versus 3,3 (groupe placebo) évènements pour 1 000 PA. Davantage de patients sous dapagliflozine avaient plus d'une amputation/patient versus les patients sous placebo.

Tableau 38 : Analyse des EI « Amputations » Population globale (SAS)

	Nombre (%) de patients	
	Dapagliflozine 10 mg n=8 574	Placebo n=8 569
Patients avec amputations	123 (1,4)	113 (1,3)
1 amputation	78 (0,9)	83 (1,0)
2 amputations	31 (0,4)	21 (0,2)
3 amputations	10 (0,1)	6 (<0,1)
>3 amputations	4 (<0,1)	3 (<0,1)

Dans la plupart des cas, 1 seul évènement a été observé pour 1 patient donné et concernait les membres inférieurs (orteils). Dans les 2 groupes et de façon attendue, les facteurs favorisants étaient principalement une ischémie chronique des membres inférieurs et une neuropathie. La circonstance déclenchante était majoritairement une infection dans les deux groupes.

Il n'a pas été mis en évidence de sous-groupes où le risque d'amputation était supérieur sous dapagliflozine. Il n'existait pas de différence en fonction de la présence d'une maladie artérielle périphérique à l'inclusion.

► Focus sur les acidocétoses diabétiques (ACD)

Les **acidocétoses diabétiques** (ACD) confirmées ou probables étaient très rares avec un taux d'évènements < 1/1 000 patients-année. Il a été observé davantage d'évènements dans le groupe dapagliflozine :

- Concernant les acidocétoses confirmées ou probables¹¹⁹ : 27 (0,3%) versus 12 (0,1%) cas soit un taux d'évènement de 0,9 versus 0,4 pour 1 000 patients-année respectivement, un sur-risque absolu de + 0,2 point et un nombre de patients à traiter pour potentiellement induire un évènement de 2 000 sur l'étude ou de 8 400 par an.
- Concernant les acidocétoses diabétiques confirmées par le comité d'adjudication : 20 cas (0,2%) versus 9 (0,1%).

Dans les 2 groupes, les évènements d'ACD sont survenus dans un contexte particulier favorisant (notamment à l'occasion d'une pathologie intercurrente, une infection, une dose d'insuline modifiée, oubliée, ou sous-dosée, ou une restriction hydrique/alimentaire).

► Focus sur les gangrènes de Fournier

Il a été observé moins de gangrène de Fournier dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo : 2 (<0,1%) versus 8 (0,1%) (en analyse SAS). Dans l'analyse « on treatment », un seul cas est survenu chez un patient effectivement traité par dapagliflozine versus 5 cas chez des patients traités par placebo.

¹¹⁹ L'acidocétose diabétique probable (7 cas vs 3 cas) a été définie comme étant un évènement ne répondant pas aux critères stricts de l'acidocétose diabétique confirmée en raison d'un bilan biochimique incomplet, mais pour lequel le contexte clinique (antécédents, symptômes et examen physique) était compatible avec une acidocétose dans un contexte d'absence d'alternative diagnostique.

7.4.1.2 INVOKANA (canagliflozine)

7.4.1.2.1 Etude CREDENCE versus placebo dans la maladie rénale du diabète de type 2

Les résultats d'efficacité ont été détaillés dans le paragraphe dédié.

L'analyse de la tolérance a porté sur :

- La population « pendant le traitement » correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié, et suivis jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose reçue ou jusqu'à la dernière date de contact ;
- La population « pendant l'étude » correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié, et suivis jusqu'à la dernière date de contact, jusqu'à la date mondiale de fin d'étude (GTED).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable (EI) a été de 81,1 % (n=1784/2200) dans le groupe canagliflozine versus 84,7 % (n=1860/2197) dans le groupe placebo.

Tableau 39 : Résumé des évènements indésirables (population « pendant le traitement »)

	Placebo (N=2197)		Canagliflozine (N=2200)	
	n (%)	Incidence /1000 PA*	n (%)	Incidence /1000 PA*
EI	1860 (84,7)	379,28	1784 (81,1)	351,40
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	286 (13,0)	58,32	267 (12,1)	52,59
EI lié au traitement**	361 (16,4)	73,61	469 (21,3)	92,38
EI lié au traitement et ayant conduit à l'arrêt du traitement	55 (2,5)	11,22	75 (3,4)	14,77
EIG	806 (36,7)	164,36	737 (33,5)	145,17
EIG ayant conduit à l'arrêt	159 (7,2)	32,42	134 (6,1)	26,39
EIG lié au traitement **	42 (1,9)	8,56	62 (2,8)	12,21
EIG lié au traitement et ayant conduit à l'arrêt du traitement	15 (0,7)	3,06	16 (0,7)	3,15
EI ayant conduit au décès	122 (5,6)	24,88	109 (5,0)	21,47

TTT : traitement, PA : patients-années, EI : évènement indésirable, EIG : évènement indésirable grave ; *Le dénominateur est le total de l'exposition de chaque patient au traitement + 30 jours ; **inclut les EI qui selon l'investigateur sont possiblement, probablement ou très probablement liés au traitement

Les EI les plus fréquents survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un des groupes ont été :

- l'hypoglycémie : 10,2 % dans le groupe canagliflozine versus 10,8 % dans le groupe placebo ;
- l'infection des voies urinaires : 10,0 % versus 9,1 % ;
- l'hypertension : 6,8 % versus 9,1 % ;
- l'augmentation de la créatinine sérique : 6,5 % versus 9,2 % ;
- l'œdème périphérique : 5,5 % versus 9,2 %.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable grave (EIG) a été de 33,5 % (n=737/2200) dans le groupe canagliflozine versus 36,7% (n=806/2197) dans le groupe placebo.

Tableau 40 : Résumé des évènements indésirables d'intérêt

	Placebo (N=2197)		Canagliflozine (N=2200)		Canagliflozine vs. Placebo	
	n (%)	Taux (1000 patients-années)	n (%)	Taux (1000 patients-années)	Diff taux d'incidence (1000 patients-années)	IC95%
Population « pendant l'étude »						
Amputation membre inférieur	63 (2.9)	11.19	70 (3.2)	12.34	1.16	(-2.87, 5.18)
Fracture	68 (3.1)	12.09	67 (3.0)	11.80	-0.29	(-4.35, 3.77)
Acidocétose diabétique	2 (0,1)	0.35	12 (0.5)	2.08	1.73	(0.32, 3.14)
Malignité (rénale)	3 (0.1)	0.52	1 (<0.1)	0.17	-0.35	(-1.22, 0.52)

	Placebo (N=2197)		Canagliflozine (N=2200)		Canagliflozine vs. Placebo	
	n (%)	Taux (1000 patients-années)	n (%)	Taux (1000 patients-années)	Diff taux d'incidence (1000 patients-années)	IC95%
Malignité (vessie)	9 (0.4)	1.57	10 (0.5)	1.73	0.16	(-1.41, 1.73)
Malignité (sein)	3 (0.4)	1.59	8 (1.1)	4.08	2.49	(-1.25, 6.23)
Phéochromocytome	0	0.00	0	0.00	0.00	
Cancer des cellules testiculaires	0	0.00	0	0.00	0.00	
Population « pendant le traitement »						
EI liés au rein (dont IRA)	388 (17.7)	79.12	290 (13.2)	57.12	-22.00	(-32.27, -11.73)
Hypoglycémie	240 (10.9)	48.94	225 (10.2)	44.32	-4.62	(-13.12, 3.88)
Infection des voies urinaires	221 (10.1)	45.07	245 (11.1)	48.26	3.19	(-5.30, 11.69)
Déplétion volémique	115 (5.2)	23.45	144 (6.5)	28.36	4.91	(-1.42, 11.25)
Diurèse osmotique	40 (1.8)	8.16	51 (2.3)	10.05	1.89	(-1.89, 5.67)
Atteinte hépatique	32 (1.5)	6.53	28 (1.3)	5.52	-1.01	(-4.11, 2.09)
Hypersensibilité / réaction cutanée	30 (1.4)	6.12	23 (1.0)	4.53	-1.59	(-4.51, 1.34)
Infection génitale mycotique masculin	3 (0.2)	0.92	28 (1.9)	8.41	7.49	(4.08, 10.91)
Infection génitale mycotique féminine	10 (1.4)	6.14	22 (2.9)	12.60	6.46	(-0.26, 13.17)
Thrombose veineuse	16 (0.7)	3.26	21 (1.0)	4.14	0.87	(-1.58, 3.33)
Pancréatite	2 (0.1)	0.41	5 (0.2)	0.98	0.58	(-0.68, 1.83)
Photosensibilisation	1 (<0.1)	0.20	1 (<0.1)	0.20	-0.01	(-0.79, 0.78)

► Focus sur les amputations

Concernant **les amputations**, 133 patients ont dû être amputés après leur randomisation, totalisant 183 amputations : 70 patients (87 amputations) dans le groupe canagliflozine versus 63 patients (96 amputations) dans le groupe placebo. Le taux d'incidence était respectivement de 12,34 et de 11,19 amputations pour 1000 patients années dans les groupes canagliflozine et placebo (soit une différence de 1,16 IC95% [-2,87 ; 5,18]).

► Focus sur les acidocétoses

Au cours du traitement, 31 et 29 patients ont présenté un **EI lié aux corps cétoniques** dans les groupes placebo et canagliflozine, respectivement. Parmi les événements, 12 (48,0%) ont été jugés comme étant une **acidocétose diabétique** confirmée, probable ou possible par les membres du comité d'adjudication dans le groupe canagliflozine, et 1 (3,7%) dans le groupe placebo. Les taux d'incidence des acidocétoses diabétiques étaient de 2,17 et 0,20 pour 1 000 patients-années respectivement (différence de 1,96 événements pour 1 000 patients-années IC95% [0,32 ; 3,14]).

► Focus sur les gangrènes de Fournier

Un cas de **gangrène de Fournier** a été rapporté dans le groupe canagliflozine.

► Autre

Au total, 5,0 % (n=109/2200) des patients sont décédés dans le groupe canagliflozine *versus* 5,6 % (n=122/2197) dans le groupe placebo. Le taux d'incidence des événements mortels était respectivement de 29,15 et 35,34 pour 1 000 années-patients dans les groupes canagliflozine et placebo. Il n'y a pas eu d'événement indésirable ayant une issue fatale qui avait un taux d'incidence plus élevé dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo.

7.4.1.2.2 Analyse regroupée des études CANVAS et CANVAS-R (Programme CANVAS)

Au total, 10 142 patients ont été randomisés dans les études CANVAS et CANVAS-R. Parmi ces patients, 10 134 ont été inclus dans les analyses « pendant le traitement » et « pendant l'étude ».

En raison du déséquilibre des effectifs entre CANVAS et CANVAS-R et de la durée d'exposition plus longue dans CANVAS, les taux d'incidence ajustés des événements indésirables (EI) sont présentés.

Les taux d'incidence des **EI**, des **EI graves (EIG)** et des **EI ayant conduit à l'arrêt du traitement** étaient similaires entre les groupes de traitement.

Tableau 41. Résumé des EI - population « pendant le traitement »

	Placebo (N=4344)		Canagliflozine (N=5790)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA*	n (%)	Incidence /1000 PA*	Différence des incidences	IC _{95%}
EI						
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	371 (8,5)	32,76	654 (11,3)	35,49	2,73	(-1,58 ; 7,04)
EI lié au traitement** et ayant conduit à l'arrêt du traitement	121 (2,8)	10,69	313 (5,4)	16,99	6,30	(3,61 ; 8,99)
EIG	1359 (31,3)	120,02	1921 (33,2)	104,25	-15,77	(-23,7 ; -7,86)
EIG ayant conduit à l'arrêt	220 (5,1)	19,43	320 (5,5)	17,37	-2,06	(-5,26 ; 1,14)
EIG lié au traitement **	89 (2,0)	7,86	133 (2,3)	7,22	-0,64	(-2,69 ; 1,41)
EIG lié au traitement** et ayant conduit à l'arrêt du traitement	28 (0,6)	2,47	58 (1,0)	3,15	0,68	(-0,56 ; 1,92)
Décès	176 (4,1)	15,54	245 (4,2)	13,30	-2,24	(-5,08 ; 0,60)

PA : patients-années, *Le dénominateur est le total de l'exposition de chaque patient au traitement + 30 jours ; **inclut les EI qui selon l'investigateur sont possiblement, probablement ou très probablement liés au traitement

Les **EI fatals** étaient comparables entre les 2 groupes, ou plus fréquents dans le groupe placebo, à l'exception des infarctus du myocarde : l'incidence des IDM fatals était supérieure dans le groupe canagliflozine (1,60 événements pour 1000 patients-années) par rapport au groupe placebo (0,50 événements pour 1000 patients-années, différence des taux d'incidence : 1,10 et IC95% [0,44 ; 1,76].

Tableau 42. Taux d'incidence des EI d'intérêt (populations « pendant le traitement » et « pendant l'étude »)

	Placebo (N=1441)		Canagliflozine (N=2886)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA*	n (%)	Incidence /1000 PA*	Différence des incidences	IC _{95%}
Infections génitales mycotiques masculines¹	70 (2,5)	9,62	386 (10,3)	31,74	22,11	(18,22 ; 26,02)
Néoplasie	-	19,84	-	20,54	0,70	(-2,29 ; 3,69)
Cancer rénal ²	3 (0,1)	0,21	14 (0,2)	0,62	0,41	(-0,04 ; 0,86)
Cancer de la vessie ²	16 (0,4)	1,14	22 (0,4)	0,98	-0,16	(-0,87 ; 0,55)
Cancer du sein ²	13 (0,8)	2,62	24 (1,2)	3,09	0,47	(-1,48 ; 2,42)
Phéochromocytome ²	0	0	0	0	-	-
Carcinome testiculaire ²	0	0	0	0	-	-
Photosensibilité¹	3(0,1)	0,26	19 (0,3)	1,03	0,77	(0,17 ; 1,37)
Evènement thromboembolique veineux²	21 (0,5)	1,85	31 (0,5)	1,68	-0,17	(-1,18 ; 0,84)
Amputation²	22 (1,5)	2,74	95 (3,3)	5,75	2,93	(1,50 ; 4,36)
Fracture²	46 (3,2)	11,93	405 (14,0)	15,40	3,47	(1,00 ; 5,94)

Acidocétose diabétique rapportée (avant adjudication) ^{2*}	18 (0,4)	1,28	34 (0,6)	1,51	-	-
Acidocétose diabétique (après adjudication) ^{2*}	4 (0,1)	0,29	14 (0,2)	0,62	0,33	(-0,14 ; 0,80)

TTT : traitement, PA : patients-années ; ¹analyse « pendant le traitement », ²analyse « pendant l'étude » ; *les incidences présentées correspondent au nombre de patients ayant présenté au moins un évènement, et non au nombre d'évènements.

► Focus sur les amputations

Au cours du programme CANVAS, 10 cas d'amputation affectant un membre supérieur (doigt) ont été observés chez 9 patients. Parmi ces cas, seul 3 étaient d'origine non traumatique : 2 cas dans le groupe placebo, versus 1 cas dans le groupe canagliflozine.

Au cours du programme, 188 patients ont dû recourir à une amputation touchant un membre inférieur (orteil, trans-métatarse, cheville, sous le genou, ou au-dessus du genou), d'origine non traumatique pour 187 d'entre eux : 140 patients dans le groupe canagliflozine (221 amputations) et 47 dans le groupe placebo (69 amputations). Le taux d'incidence des amputations était 2 fois plus important chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire traités par canagliflozine par rapport à ceux traités par le placebo. Les proportions de patients avec plus d'une amputation étaient similaires entre les groupes (35% dans le groupe canagliflozine versus 36% dans le groupe placebo).

Tableau 43. Hazard ratio des amputations non traumatiques dans le programme CANVAS post-randomisation (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)	Canagliflozine (N=5790)
Patient ayant eu un évènement, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Nombre d'évènements	69	221
Exposition patients-années au premier évènement	13935	22207
Taux d'incidence /1000 PA	3,37	6,30
Différence des taux d'incidence /1000 PA (IC _{95%})	-	2,93 (1,50 ; 4,36)
Hazard ratio (IC _{95%})	-	1,97 (1,41 ; 2,75)

TTT : traitement, PA : patients-années

L'augmentation du risque d'amputation associé à la canagliflozine concernait principalement les amputations mineures (représentent plus de deux tiers des amputations observées), et dans une moindre mesure les amputations majeures.

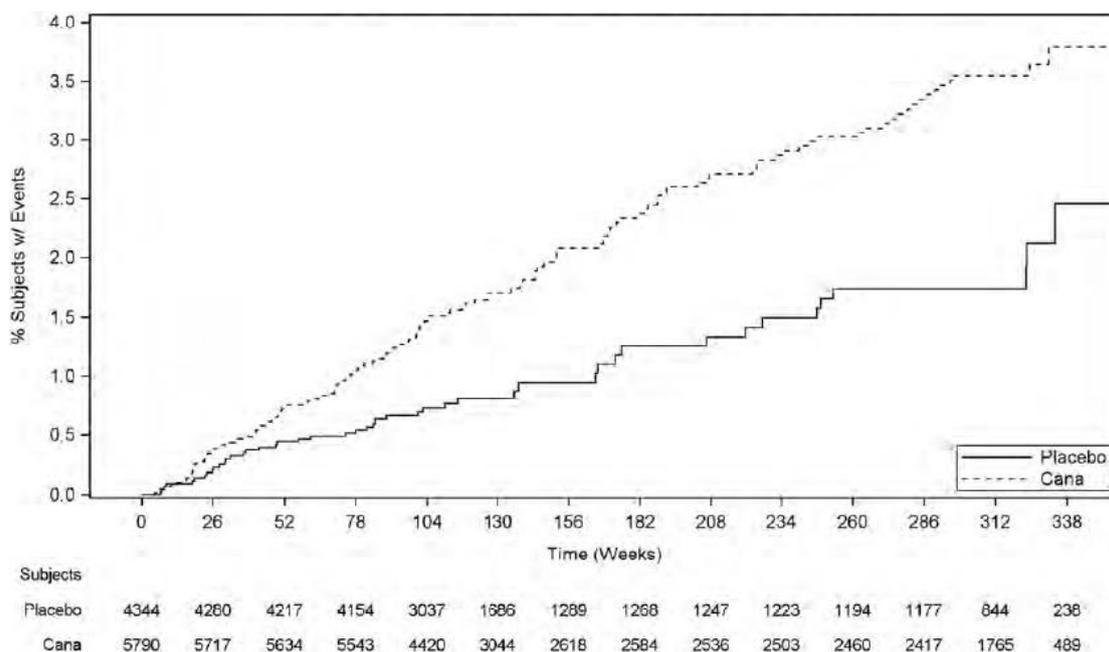
Tableau 44. Incidence des amputations non traumatiques dans le programme CANVAS post-randomisation, selon le site de l'amputation (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)		Canagliflozine (N=5790)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA	n (%)	Incidence /1000 PA	Différence des incidences	IC _{95%}
Patient ayant eu un évènement, n (%)	47 (1,1)	3,37	140 (2,4)	6,30	2,93	(1,50 ; 4,36)
Amputation mineure	40 (85,1)	2,87	113 (80,7)	5,08	2,21	(0,91 ; 3,51)
Orteil	37 (78,7)	2,64	96 (68,6)	4,26	1,62	(0,40 ; 2,84)
Trans-métatarse	7 (14,9)	0,50	29 (20,7)	1,29	0,79	(0,17 ; 1,41)
Amputation majeure	13 (27,7)	0,93	41 (29,3)	1,82	0,90	(0,12 ; 1,67)
Cheville	1 (2,1)	0,07	1 (0,7)	0,04	-0,03	(-0,25 ; 0,19)
Sous le genou	10 (21,3)	0,71	26 (18,6)	1,15	0,44	(-0,21 ; 1,09)
Au-dessus du genou	3 (6,4)	0,21	26 (18,6)	0,62	0,41	(-0,04 ; 0,86)

TTT : traitement, PA : patients-années, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

Ce sur-risque d'amputation apparaissait dès la 26^e semaine dans le programme CANVAS. Le risque d'amputation dans le groupe canagliflozine apparaissait dès l'initiation du traitement, et n'augmentait pas avec l'exposition à la canagliflozine.

Figure 9. Courbe de Kaplan Meier des amputations au cours du programme CANVAS (population « pendant l'étude »)



Des facteurs de risques potentiels de l'amputation ont été identifiés à partir de la littérature, et analysés au cours d'une analyse univariée. Ainsi, 11 caractéristiques initiales sont ressorties significatives : antécédent d'amputation, maladie vasculaire périphérique, neuropathie, HbA1c >8%, genre, maladie cardiovasculaire, traitement par l'insuline, traitement par un diurétique de l'anse, néphropathie, rétinopathie, diabète d'au moins 10 ans.

Parmi ces facteurs de risque identifiés dans l'analyse univariée, 7 sont ressortis significatifs lors de l'analyse multivariée. L'antécédent d'amputation représente le principal facteur de risque d'une nouvelle amputation, multipliant ce risque par 20 par rapport à un patient qui n'a jamais été amputé. D'après cette analyse, **la canagliflozine représente un facteur de risque d'amputation, dans la population du programme CANVAS (HR = 1,79 ; IC95% [1,28 ; 2,50]).**

Tableau 45. Facteurs de risques d'amputation significatifs selon l'analyse multivariée, dans le programme CANVAS (population « pendant l'étude »)

Facteur de risque	Comparaison	Hazard ratio	IC95%
Traitement	Canagliflozine vs placebo	1,79	(1,28 ; 2,50)
Antécédent d'amputation	Oui vs Non	20,92	(14,22 ; 30,79)
Maladie vasculaire périphérique (exclusion de l'antécédent d'amputation)	Oui vs Non	3,11	(2,18 ; 4,45)
Neuropathie	Oui vs Non	2,12	(1,56 ; 2,88)
HbA1c à l'inclusion	>8% vs ≤8%	1,91	(1,40 ; 2,59)
Genre	Homme vs Femme	2,37	(1,61 ; 3,48)
Maladie cardiovasculaire	Oui vs Non	1,54	(1,04 ; 2,29)

HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c, IC95%: intervalle de confiance à 95%

Pour comprendre si ce sur-risque d'amputation était spécifique à la population du programme CANVAS, l'incidence de ce risque observée dans ce programme a été comparée aux incidences observées dans d'autres études de phase III et IV portant sur la canagliflozine :

- Les études non-CANVAS : 12 études de phase III et IV¹²⁰ (hors programme CANVAS, et hors CREDENCE), portant sur une population de patients diabétiques de type 2 plus large que le programme CANVAS, et composée d'une proportion bien plus faible de patients atteints de maladie cardiovasculaire (environ 6%) et d'une durée plus courte ;
- L'étude CREDENCE : étude de phase III portant sur les patients atteints de maladie rénale chronique et de diabète de type 2.

La durée de suivi des études non-CANVAS était inférieure à celle du programme CANVAS (0,9 ans en moyenne, soit plus de 46 semaines, contre 188,19 semaines en moyenne dans le programme CANVAS), mais elle était suffisante pour détecter un sur-risque d'amputation, visible dès 26 semaines dans le programme CANVAS. La durée de suivi de l'étude CREDENCE était suffisante pour détecter un tel risque (136,23 semaines en moyenne).

L'association de la canagliflozine au traitement standard n'a pas été associée à un sur-risque d'amputation dans les études non-CANVAS (HR : 0,23 IC95% [0,06 ; 0,89] et dans l'étude CREDENCE (HR = 1,11 IC95% [0,79 ; 1,56]).

Tableau 46. Incidence du risque d'amputation en fonction des études CANVAS/non CANVAS

	Placebo (N=1441)		Canagliflozine (N=2886)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA	n (%)	Incidence /1000 PA	Différence des incidences (IC _{95%})	HR (IC _{95%})
Programme CANVAS	47/4344 (1,1)	3,37	140/5790 (2,4)	6,30	2,93 (1,50 ; 4,36)	1,97 (1,41 ; 2,75)
Etudes non-CANVAS**	7/2826 (0,2)	2,23	3/5288 (0,06)	0,51	-1,72 (-3,63 ; 0,20)	0,23 (0,06 ; 0,89)*
Etude CREDENCE	63 (2,9)	11,02	70 (3,2)	12,14	1,12 (-2,84, 5,09)	1,11 (0,79 ; 1,56)

TTT : traitement, PA : patients-années, HR : hazard ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; *risque relatif et son intervalle de confiance ; **Etudes de phase III et IV, en dehors du programme CANVAS

Les études non-CANVAS et CREDENCE diffèrent du programme CANVAS par leur population. Un des critères d'inclusion du programme CANVAS était d'être à haut risque CV, défini par :

- Patients ≥ 30 ans avec un antécédent cardiovasculaire, c'est-à-dire un antécédent de maladie athéroscléreuse symptomatique documentée (au moins 60% des patients inclus) ;
- Patients ≥50 ans avec au moins 2 facteurs de risques cardiovasculaires.

A l'inclusion, la proportion de patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires et de maladie vasculaire athéroscléreuse était nettement supérieure dans le programme CANVAS (65,6% et 72,2% respectivement) par rapport aux études non-CANVAS (6,6% et 18,1% respectivement) et à l'étude CREDENCE (50,4% et 50,4% respectivement). Par conséquent, il est possible que le sur-risque d'amputation, observé uniquement dans le programme CANVAS soit spécifique à la population de patients DT2 avec historique de maladie vasculaire périphérique.

Tableau 47. Caractéristiques à l'inclusion des patients du programme CANVAS, des études non-CANVAS et de l'étude CREDENCE

Caractéristiques à l'inclusion	Programme CANVAS N=10 142	Etudes non- CANVAS N=8 114	Etude CREDENCE N=4 401
<u>Caractéristiques des patients</u>			
Sexe, hommes, n (%)	6 509 (64,2)	4 208 (51,9)	2907 (66.1)
Age, années			
Moyenne (ET)	63.3 (8.25)	57.1 (9.76)	63.0 (9.20)
≥ 65 ans	4 564 (45.0)	1 756 (21.6)	2057 (46.7)
<u>Caractéristiques de la maladie</u>			
Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)			
Moyenne (ET)	8.2 (0.94)	8.1 (0.98)	8.27 (1.313)

¹²⁰ Etudes DIA3002, DIA3004, DIA3005, DIA3010, DIA3012, DIA3014, DIA4002, DIA4004, DIA3009, DIA3011, DIA3015 et DIA3006.

Ancienneté du diabète, années			
Moyenne (ET)	13.5 (7.76)*	7.6 (6.43)	15.78 (8.629)
Patients avec complications microvasculaires, n (%)	4667 (46.0)	-	4401 (100)
Neuropathie diabétique	-	1279 (15.8)	-
<i>Neuropathie autonome</i>	499 (10.7)	-	233 (5.3)
<i>Autre neuropathie diabétique</i>	2748 (58.9)	-	654 (14.9)
Rétinopathie diabétique	2129 (45.6)	524 (6.5)	1882 (42.8)
Néphropathie diabétique	1774 (38.0)	495 (6.1)	4401 (100)
Débit de filtration glomérulaire, ml/min/1,73m²			
Moyenne (ET)	76.5 (20.52)**	86.3 (20.61)	56.2 (18.24)
Pression artérielle moyenne (ET), mmHg			
Systolique	136.6 (15.76)	-	140.0 (15.61)
Diastolique	77.7 (9.66)	-	78.3 (9.37)
Bilan lipidique à jeun, moyenne (ET)			
HDL-cholestérol (mmol/l)	1.18 (0.315)	-	1.150 (0.3466)
LDL-cholestérol (mmol/l)	2.29 (0.935)	-	2.494 (1.0683)
Triglycérides (mmol/l)	2.02 (1.414)	-	2.234 (1.6300)
Antécédent d'amputation, n (%)	238 (2.3)	8 (0.1)	234 (5.3)
Antécédent de maladie cardiovasculaire, n (%)	6656 (65.6)	539 (6.6)	2220 (50.4)
Antécédent de maladie vasculaire athéroscléreuse, n (%)	7324 (72.2)	1472 (18.1)	2220 (50.4)
Coronaire	5721 (56.4)	1056 (13.0)	1313 (29.8)
Cérébrovasculaire	1958 (19.3)	368 (4.5)	700 (15.9)
Périphérique	2113 (20.8)	374 (4.6)	1046 (23.8)
Antécédent d'hypertension artérielle, n (%)	9125 (90.0)	5295 (65.3)	4260 (96.8)
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)	1461 (14.4)	233 (2.9)	652 (14.8)

ET : écart-type, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein ; *information disponible pour 10 131 patients uniquement, **information disponible pour 10 140 patients uniquement.

► Focus sur les fractures

Les événements indésirables de type fracture ont été évalués en aveugle par un comité indépendant d'adjudication des fractures, afin de déterminer la localisation, et le type de la fracture, de la même façon que dans l'étude CREDENCE. Les résultats des événements jugés par le comité indépendant comme des fractures sont présentés selon la population « pendant l'étude » (sauf indication contraire).

Au total, 451 et 222 EI de type fracture dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement ont été revus par le comité d'adjudication des fractures. Parmi ces EI, 405 (89,8%) et 201 (90,5%) ont été jugés par le comité comme une fracture, dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement.

Ainsi, le taux d'incidence des fractures était de 15,40 versus 11,93 fractures pour 1000 patients-années dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement (différence de 3,47 fractures pour 1000 patients-années). Le hazard ratio du risque de fracture était de 1,26 (IC95% [1,04 ; 1,52]). Une hétérogénéité significative entre les résultats de CANVAS et CANVAS-R a été mise en évidence (p=0,005) : dans CANVAS, 16,92 fractures pour 1000 patients-années étaient rapportés dans le groupe canagliflozine (HR : 1,55 ; IC95% [1,21 ; 1,97], contre seulement 11,42 dans CANVAS-R (HR : 0,86 ; IC95% [0,62 ; 1,19]).

Tableau 48. Résumé des EI jugés comme fracture par le comité d'adjudication des fractures dans le programme CANVAS (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)	Canagliflozine (N=5790)
Patient ayant eu un événement, n (%)	163 (3,8)	333 (5,8)
Nombre d'événements	201	405
Exposition patients-années au premier événement	13666	21617
Taux d'incidence /1000 PA	11,93	15,40
Différence des taux d'incidence /1000 PA (IC95%)	-	3,48 (1,00 ; 5,95)
Hazard ratio (IC95%)	-	1,26 (1,04 ; 1,52)

CANVAS	-	1,55 (1,21 ; 1,97)
CANVAS-R	-	0,86 (0,62 ; 1,19)

Seule l'étude CANVAS a mis en évidence un risque de fracture associé à la canagliflozine combinée au traitement standard, par rapport au traitement standard seul. Aucun sur-risque de fracture n'a été observé dans CANVAS-R, les études non-CANVAS et l'étude CREDESCENCE.

Tableau 49. Hazard ratio du risque de fracture dans les études CANVAS, CANVAS-R, non-CANVAS et CREDESCENCE

	CANVAS	CANVAS-R	Etudes non-CANVAS	CREDESCENCE
Hazard ratio (IC95%)	1,55 (1,21 ; 1,97)	0,86 (0,62 ; 1,19)	1,13 (0,74 ; 1,72)	0,98 (0,70 ; 1,37)

L'incidence des localisations et des différents types de fractures était similaire entre CANVAS et CANVAS-R, ainsi qu'entre les groupes. Les fractures d'un membre inférieur étaient les plus fréquentes, suivies de celles d'un membre supérieur.

Tableau 50. Localisation des fractures dans le programme CANVAS (population « pendant l'étude »)

Localisation des fractures, n (%)	CANVAS		CANVAS-R	
	Placebo (N= 1441)	Canagliflozine (N= 2886)	Placebo (N= 2903)	Canagliflozine (N= 2904)
Fracture d'un membre inférieur	39 (45,9)	117 (44,2)	36 (46,2)	29 (42,6)
Fracture d'un membre supérieur	36 (42,4)	103 (38,9)	23 (29,5)	22 (32,4)
Autres fractures	24 (28,2)	75 (28,3)	23 (29,5)	24 (35,3)

TTT : traitement

► Focus sur l'acidocétose diabétique

L'analyse principale des événements d'acidocétose diabétique a été effectuée sur la population « pendant l'étude », et les événements ont été évalués par un comité externe d'adjudication des acidocétoses diabétiques. Une analyse secondaire a également été réalisée sur la population « pendant le traitement », afin d'exclure les événements survenant plus de 30 jours après l'arrêt du traitement.

Au total, les investigateurs ont rapporté au moins un EI lié aux corps cétoniques chez 34 et 18 patients des groupes canagliflozine et placebo respectivement. Ainsi, 34 et 18 événements ont été évalués par le comité d'évaluation spécifique chez 34 et 18 patients respectivement, dans les groupes canagliflozine et placebo. Parmi ces événements, 16 (47,1%) ont été jugés comme étant une acidocétose diabétique confirmée, probable ou possible par les membres du comité d'adjudication dans le groupe canagliflozine associé au traitement standard, et 4 (22,2%) dans le groupe traitement standard seul.

Tableau 51. Résumé des événements d'acidocétose diabétique évalués par le comité d'adjudication (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)	Canagliflozine (N=5790)
Nombre de patients ayant présenté un EI lié aux corps cétoniques, n	18	34
Nombre de patients ayant présenté un EI lié aux corps cétonique et satisfaisant les critères d'adjudication, n (%)	16 (88,9)	31 (91,2)
Nombre d'EIs liés aux corps cétonique et satisfaisant les critères d'adjudication, n	18	34
Nombre d'EIs jugés comme étant un événement, n (%)	4 (22,2)	16 (47,1)
<i>El mineur</i>	1 (25,0)	2 (12,5)
<i>El modéré</i>	0	8 (50,0)
<i>El grave</i>	3 (75,0)	6 (37,5)
Nombre d'EIs jugés comme n'étant pas un événement, n (%)	14 (77,8)	18 (52,9)

	Placebo (N=4344)	Canagliflozine (N=5790)
Nombre d'ElS jugés douteux/comme n'étant pas un évènement	10 (55,6)	17 (50,0)
Nombre d'ElS jugés comme un évènement indéterminé	4 (22,2)	1 (2,9)

Les taux d'incidence des acidocétoses diabétiques étaient de 0,62 et 0,29 pour 1 000 patients-années respectivement dans les groupes canagliflozine et placebo (différence de 0,33 évènements pour 1 000 patients-années, IC95% [-0,14 ; 0,80]. Aucun évènement n'a conduit au décès du patient. Dans le groupe canagliflozine, 5 patients avaient un diabète auto-immun (0 dans le groupe TTT standard) : un patient avait en fait un diabète de type 1, 4 avaient un diabète auto-immun latent de l'adulte (présence d'anticorps anti-acide glutamique carboxylase et anti-insuline). Des facteurs de précipitation de l'acidocétose diabétique ont également été identifiés chez tous les patients du groupe TTT standard et chez les trois quarts des patients du groupe canagliflozine + TTT standard.

Tableau 52. Incidence des acidocétoses diabétiques dans le programme CANVAS, telles que jugées par le comité d'adjudication des acidocétoses diabétiques (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)		Canagliflozine (N=5790)	
	n (%)	Incidence /1000 PA	n (%)	Incidence /1000 PA
Patient ayant présenté une acidocétose diabétique, n (%)	4 (0,1)	0,29	14 (0,2)	0,62
Ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	6 (0,1)	0,27
Liée au traitement*	1 (< 0,1)	0,07	9 (0,2)	0,40
Liée au traitement* et ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	6 (0,1)	0,27
Patient ayant présenté une acidocétose diabétique grave, n (%)	3 (0,1)	0,21	13 (0,2)	0,58
Ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	6 (0,1)	0,27
Liée au traitement*	1 (< 0,1)	0,07	8 (0,1)	0,35
Liée au traitement* et ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	6 (0,1)	0,27
El ayant conduit au décès	0	-	0	-
Signes d'un diabète auto-immun	0	-	5 (35,7)	-
Présence de facteurs de précipitation**	4 (100)	-	12 (75,0)	-

*Liée au traitement inclut une relation déterminée par l'investigateur entre l'évènement et le traitement : possiblement liés, probablement liés, très probablement liés ; **dont une récente réduction de la dose d'insuline, traitements affectant le métabolisme des glucides, réduction des apports caloriques/glucidiques, consommation récente d'alcool, déshydratation

L'incidence des acidocétoses diabétiques, telles que jugées par le comité d'adjudication était légèrement plus élevée dans CANVAS-R par rapport à CANVAS. Cependant, aucun sur-risque d'acidocétose diabétique n'a été associé à la canagliflozine (l'intervalle de confiance de la différence des incidences incluant 0).

Tableau 53. Incidence des acidocétoses diabétiques au sein du programme CANVAS, telles que jugées par le comité d'adjudication des acidocétoses diabétiques (population « pendant l'étude »)

	Placebo (N=4344)	Canagliflozine (N=5790)	Canagliflozine vs placebo	
	Incidence /1000 PA	Incidence /1000 PA	Différence des incidences	IC95%
Programme CANVAS	0,29	0,62	0,33	(-0,14 ; 0,80)
CANVAS	0,25	0,54	0,29	(-0,33 ; 0,91)
CANVAS-R	0,33	0,83	0,50	(-0,54 ; 1,54)

► Infections génitales mycotiques masculines

Dans le programme CANVAS, selon la population « pendant le traitement », le taux d'incidence ajusté des infections génitales mycotiques masculines était de 31,74 et 9,62 événements pour 1000 patients-années dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement, avec une différence de 22,12 événements pour 1000 PA (IC95% [18,22 ; 26,02]. Le terme privilégié le plus rapporté était la « balanoposthite ». Deux EI graves ont été rapportés dans le groupe canagliflozine : un ayant conduit à une hospitalisation, et un ayant été rapporté par l'investigateur comme « autre pathologie médicale importante ». Ces événements étaient d'intensité modérée, et ont tous été résolus.

Tableau 54. Résumé des infections génitales mycotiques masculines dans le programme CANVAS (population « pendant le traitement »)

	Placebo (N=2747)		Canagliflozine (N=3756)	
	n (%)	Incidence /1000 PA	n (%)	Incidence /1000 PA*
Patient ayant présenté une infection génitale mycotique masculine	70 (2,5)	9,62	386 (10,3)	31,74
Ayant conduit à l'arrêt du traitement	7 (0,3)	0,96	54 (1,4)	4,44
Liée au traitement*	56 (2,0)	7,69	335 (8,9)	27,54
Liée au traitement* et ayant conduit à l'arrêt du traitement	7 (0,3)	0,96	53 (1,4)	4,36
Patient ayant présenté une infection génitale mycotique masculine grave, n (%)	0	-	2 (0,1)	0,16
Ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	1 (<0,1)	0,08
Liée au traitement*	0	-	2 (0,1)	0,16
Liée au traitement* et ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	-	1 (<0,1)	0,08

*Liée au traitement inclut une relation déterminée par l'investigateur entre l'évènement et le traitement : *possiblement liés, probablement liés, très probablement liés*

L'incidence des infections génitales mycotiques masculines était légèrement plus importante dans l'étude CANVAS-R par rapport à l'étude CANVAS.

Tableau 55. Incidence des infections génitales mycotiques masculines au sein du programme CANVAS (population « pendant le traitement »)

	Placebo (N=2747)		Canagliflozine (N=3756)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA*	n (%)	Incidence /1000 PA*	Différence des incidences	IC _{95%}
Programme CANVAS	70 (2,5)	9,62	386 (10,3)	31,74	22,12	(18,22 ; 26,02)
CANVAS	-	8,92	-	28,19	19,27	(14,62 ; 23,92)
CANVAS-R	-	10,44	-	40,38	29,94	(22,43 ; 37,45)

► Photosensibilité¹²¹

Au cours du programme CANVAS, les taux d'incidence des événements de photosensibilité étaient de 1,03 et 0,26 événements pour 1000 PA dans les groupes canagliflozine et placebo respectivement (différence des taux d'incidence de 0,77, IC95% [0,17 ; 1,37]. Seul un patient a rapporté une photosensibilité d'intensité sévère, dans le groupe canagliflozine qui s'est résolu en 11 jours. Aucun de ces événements n'a été considéré comme un événement indésirable grave, et aucun n'a conduit au décès du patient.

Le sur-risque de photosensibilité associé à la canagliflozine a été uniquement observé dans l'étude CANVAS, pas dans l'étude CANVAS-R, ni dans les études non-CANVAS et CREDENCE.

¹²¹ Évènement indésirable mentionné comme étant peu fréquent dans le RCP de INVOKANA (canagliflozine)

Tableau 56. Incidence de la photosensibilité dans l'ensemble des études sur la canagliflozine (population « pendant le traitement »)

	Placebo (N=2747)		Canagliflozine (N=3756)		Canagliflozine vs placebo	
	n (%)	Incidence /1000 PA*	n (%)	Incidence /1000 PA*	Différence des incidences	IC _{95%}
Programme CANVAS	3 (0,1)	0,26	19 (0,3)	1,03	0,77	(0,17 ; 1,37)
CANVAS	-	0,34	-	1,24	0,90	(-0,02 ; 1,82)
CANVAS-R	-	0,18	-	0,54	0,36	(-0,54 ; 1,26)
Etudes non-CANVAS	5 (0,2)	1,78	7 (0,1)	1,30	-0,48	(-2,51 ; 1,55)
Etude CREDENCE	1 (<0,1)	0,20	1 (<0,1)	0,20	-0,01	(-0,79 ; 0,78)

La photosensibilité n'a pas été considérée comme un nouvel EI potentiel en raison de la faible incidence observée, de l'absence de relation dose-réponse et de l'incohérence des résultats dans les ensembles de données (CANVAS, CANVAS-R, études non-CANVAS et CREDENCE).

7.4.1.2.3 Méta-analyses des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE sur l'évaluation du risque d'amputation

Suite à la détection d'un signal d'augmentation du risque d'amputation sous canagliflozine dans le programme CANVAS, une méta-analyse des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE a été prévue en tant que mesure additionnelle de pharmacovigilance dans le plan de gestion des risques (PGR) d'INVOKANA (canagliflozine), à la demande du CHMP.

Référence	Meta-Analysis of Amputation Events from Clinical Trials DIA3008 (CANVAS), DIA4003 (CANVAS-R), and DNE3001 (CREDENCE)										
Clinicaltrials.gov	EU PAS Register number : EUPAS29875										
Objectif principal de l'étude	Estimer le risque relatif du délai avant la première amputation non traumatique touchant un membre inférieur de la canagliflozine par rapport au placebo (hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %) dans diverses populations de patients, grâce à une méta-analyse des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE.										
Type de l'étude	Méta-analyse post-inscription de tolérance, rétrospective, non-interventionnelle. Regroupe trois études de phase III de grande envergure, internationales, randomisées et contrôlées versus placebo, en association au traitement standard.										
Date et durée de l'étude	Date d'extraction des données de CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE : 19 avril 2019 Date d'achèvement de l'analyse des données : 09 mai 2019										
Principales caractéristiques du design des études incluses	<p>Les principales caractéristiques et différences dans le design des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE sont présentées dans le Tableau 57 ci-dessous. Les critères d'inclusion varient entre les études : par exemple, le niveau de DFGe, d'albuminurie, de contrôle de l'HbA1c et le traitement standard requis diffèrent entre les études CREDENCE et le programme CANVAS.</p> <p>Tableau 57. Principales caractéristiques du design des études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Etude CREDENCE</th> <th>Programme CANVAS (études CANVAS & CANVAS-R)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population</td> <td>Sélectionnée pour son risque élevé de progression de la maladie rénale</td> <td>Sélectionnée pour son risque important d'évènements cardiovasculaires</td> </tr> <tr> <td>Critère du DFGe</td> <td>≥30 à <90 ml/min/1,73m² (avec une cible d'environ 60% de patients présentant un DFGe de 30 à <60 ml/min/1,73m²)</td> <td>≥30 ml/min/1,73m²</td> </tr> </tbody> </table>			Etude CREDENCE	Programme CANVAS (études CANVAS & CANVAS-R)	Population	Sélectionnée pour son risque élevé de progression de la maladie rénale	Sélectionnée pour son risque important d'évènements cardiovasculaires	Critère du DFGe	≥30 à <90 ml/min/1,73m ² (avec une cible d'environ 60% de patients présentant un DFGe de 30 à <60 ml/min/1,73m ²)	≥30 ml/min/1,73m ²
	Etude CREDENCE	Programme CANVAS (études CANVAS & CANVAS-R)									
Population	Sélectionnée pour son risque élevé de progression de la maladie rénale	Sélectionnée pour son risque important d'évènements cardiovasculaires									
Critère du DFGe	≥30 à <90 ml/min/1,73m ² (avec une cible d'environ 60% de patients présentant un DFGe de 30 à <60 ml/min/1,73m ²)	≥30 ml/min/1,73m ²									

	Critère de l'albuminurie	>300 à ≤5000 mg/g	Pas de critère																														
	Critère de l'HbA1c	≥6,5 à ≤12,0%	≥7,0 à ≤10,5%																														
	Critère d'antécédent CV	Pas d'exigence vis-à-vis des maladies ou facteurs de risques CV parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 ans et un antécédent de maladie athérosclérotique (coronarienne, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique) symptomatique ou • ≥ 50 ans et au moins 2 facteurs de risque CV (diabète ≥10 ans, PAS > 140mmHg sous ≥1 agent antihypertenseur, tabagisme actif, albuminurie, ou HDL-C <1mmol/l) 																														
	Traitement par IEC / ARAlI	Obligatoire (dose maximum tolérée, selon l'AMM)	Pas d'exigence																														
	Schéma posologique	2 groupe parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine 100mg • Placebo apparié 	<u>CANVAS :</u> 3 groupe parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine 100mg, • Canagliflozine 300mg, • Placebo apparié 	<u>CANVAS-R :</u> 2 groupe parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine ¹²², • Placebo apparié 																													
	Suivi moyen	2,6 ans	<u>CANVAS :</u> 5,7 ans	<u>CANVAS-R :</u> 2,1 ans																													
	<i>CV : cardiovasculaire, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARAlI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, PAS : pression artérielle systolique</i>																																
Traitements étudiés	Canagliflozine associée au traitement standard versus le traitement standard seul (le traitement standard n'est pas le même en fonction des études)																																
Variables évaluées	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques initiales des patients et exposition au traitement • Amputation touchant un membre inférieur • EI d'intérêt susceptible de conduire à une amputation (les termes préférentiels de ces EI ont été définis par le PRAC⁵² et utilisés dans cette méta-analyse) 																																
Taille de l'échantillon	<p>S'agissant d'une méta-analyse réalisée rétrospectivement à partir de 3 études, la taille de l'échantillon n'a pas été calculée.</p> <p>Tableau 58. Nombre de patients inclus dans chacun des études intégrées à la méta-analyse</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Etude</th> <th colspan="4">Nombre de patients traités</th> </tr> <tr> <th>Canagliflozine 100mg + TTT standard</th> <th>Canagliflozine 300mg + TTT standard</th> <th>Canagliflozine combinée + TTT standard</th> <th>TTT standard</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CANVAS^a</td> <td>1445</td> <td>1441</td> <td>2886</td> <td>1441</td> </tr> <tr> <td>CANVAS-R^b</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>2904</td> <td>2903</td> </tr> <tr> <td>CREDESCENCE^c</td> <td>2200</td> <td>NA</td> <td>2200</td> <td>2197</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>3645</td> <td>1441</td> <td>7990</td> <td>6541</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA : non applicable ; ^ales patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 entre canagliflozine 100mg, canagliflozine 300mg et placebo ; ^bles patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre canagliflozine 100mg et placebo (la canagliflozine pouvant être titrée à 300mg) ; ^cles patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre canagliflozine 100mg et placebo (pas de canagliflozine 300mg)</p>				Etude	Nombre de patients traités				Canagliflozine 100mg + TTT standard	Canagliflozine 300mg + TTT standard	Canagliflozine combinée + TTT standard	TTT standard	CANVAS ^a	1445	1441	2886	1441	CANVAS-R ^b	NA	NA	2904	2903	CREDESCENCE ^c	2200	NA	2200	2197	Total	3645	1441	7990	6541
Etude	Nombre de patients traités																																
	Canagliflozine 100mg + TTT standard	Canagliflozine 300mg + TTT standard	Canagliflozine combinée + TTT standard	TTT standard																													
CANVAS ^a	1445	1441	2886	1441																													
CANVAS-R ^b	NA	NA	2904	2903																													
CREDESCENCE ^c	2200	NA	2200	2197																													
Total	3645	1441	7990	6541																													
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères évalués</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des statistiques descriptives (N, moyenne, écart-type, médiane et intervalle) ont été fournies par groupe de traitement pour les variables continues. - Un tableau résumant les incidences, et incidences ajustées à l'exposition par groupe de traitement a été réalisé, pour la totalité des amputations d'un membre, et les amputations traumatiques et non traumatiques touchant un membre inférieur. Les amputations par région anatomique ont également été détaillées (seule l'amputation de plus haut niveau a été comptée dans cette analyse, en cas d'amputation multiple). - Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour analyser l'hétérogénéité des trois études, vis-à-vis du risque relatif du délai avant la première 																																

¹²² La canagliflozine était initiée à 100mg, puis titrée à 300mg selon l'avis de l'investigateur, et en fonction du contrôle glycémique et du risque d'hypoglycémie ou de déplétion volémique du patient

occurrence de l'amputation et le risque relatif du délai avant la première occurrence des EI susceptibles de mener à une amputation.

Population d'analyse

L'analyse principale était conduite selon la population « pendant le traitement ». Toutefois, une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population « pendant l'étude ».

Principaux amendements au protocole : aucun amendement n'a été réalisé.

Résultats

Tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié dans les études CANVAS, CANVAS-R et CREDENCE ont été inclus dans la méta-analyse. Ainsi, 7 990 patients ont été traités par la canagliflozine associée au traitement standard, 6 541 ont été traités par le traitement standard uniquement, soit un total de 14 531 patients inclus dans la méta-analyse.

Les patients ont reçu le traitement étudié pendant 138,76 semaines, et environ 26% des patients ont été exposés au traitement pendant plus de 152 semaines. L'exposition totale au traitement était donc de 22 905,3 patients-années dans le groupe canagliflozine combinée (100mg et 300mg) + TTT standard, et 15 737,8 patients-années dans le groupe TTT standard seul.

Le suivi total moyen des patients inclus dans la méta-analyse (pendant et hors traitement) était de 172,49 semaines, avec plus de 96% des patients suivis plus de 78 semaines. Ainsi, la durée totale du suivi était de 28 308,4 patients-années dans le groupe canagliflozine combinée + TTT standard et de 19 728,7 dans le groupe TTT standard

Les caractéristiques initiales des patients étaient similaires entre les groupes (TTT standard versus canagliflozine + TTT standard). Les patients étaient âgés en moyenne de 63,2 ans et un tiers d'entre eux étaient des femmes. Dans les deux groupes, les patients étaient diabétiques depuis près de 14 ans, leur taux moyen d'HbA1c était de 8,25%, et leur IMC de 31,8kg/m² en moyenne. La proportion de patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire (61%), de neuropathie diabétique (36,1%), d'amputation (3,2%) et étant traité par un diurétique (45%) était équilibrée entre les groupes. Le DFGe moyen à l'inclusion était de 70ml/min/1,73m² ; 30% des patients avaient un DFGe compris entre 30 et <60ml/min/1,73m² (MRC de stade 3) et 49,4% avaient un DFGe compris entre 60 et <90ml/min/1,73m² (MRC de stade 2).

Les 3 études composant cette méta-analyse concernaient des populations différentes, avec des caractéristiques différentes. Par exemple, la proportion de patients ayant un antécédent d'amputation à l'inclusion était très différente entre les études (1,8% dans CANVAS, 2,8% dans CANVAS-R et 5,3% dans CREDENCE), tout comme le traitement standard des patients. L'incidence des amputations dans le groupe traitement standard variait entre les 3 études : 2,90 évènements pour 1000 patients-années dans CANVAS, 4,07 dans CANVAS-R, et 9,25 dans CREDENCE.

Le risque d'amputation non traumatique associé à l'utilisation de canagliflozine variait entre les études : un risque plus élevé associé à la canagliflozine a été observé dans les études CANVAS et CANVAS-R d'après les hazard ratio, aucun sur-risque d'amputation non traumatique n'a été observé dans l'étude CREDENCE.

Afin d'évaluer l'hétérogénéité entre les 3 études concernant le délai jusqu'à l'occurrence d'une amputation, un modèle de Cox à risques proportionnels comprenant le traitement, l'étude et l'interaction entre le traitement et l'étude comme facteurs explicatifs a été réalisé dans les analyses « pendant le traitement » et « pendant l'étude ». Bien qu'aucune hétérogénéité significative n'ait été observée (p=0,1531) dans le modèle de Cox dans la population d'analyse « pendant le traitement » (selon un niveau de significativité bilatéral de 0,10), un degré modéré d'hétérogénéité a été observé selon la statistique I² (44 %). Cette statistique mesure le pourcentage de la variation totale entre les études qui est attribuable à l'hétérogénéité des études plutôt qu'au hasard. Elle suggère que près de la moitié de l'hétérogénéité observée peut être attribuée à la variation entre les études.

Tableau 59. Evaluation de l'hétérogénéité entre les études vis à vis du délai jusqu'à l'occurrence d'une amputation non traumatique (population « pendant le traitement »)

Etude	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		HR (IC _{95%}) ^a	p d'interaction ^b	p de Gail-Simon ^c	Q de Cochran ^d	I ^{2e}
	n/N (%)	Incidence /1000 PA	n/N (%)	Incidence /1000 PA					
CANVAS	17/1441 (1,2)	2,90	79/2886 (2,7)	6,23	2,16 (1,28 ; 3,65)	0,1531	-	3,5708	44%
CANVAS-R	22/2903 (0,8)	4,07	41/2904 (1,4)	7,46	1,84 (1,10 ; 3,09)	-	-	-	-
CREDECENCE	45/2197 (2,0)	9,25	55/2200 (2,5)	10,93	1,20 (0,81 ; 1,78)	-	-	-	-

TTT : traitement, PA : patients-années, HR : hazard ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ^aLe HR est issu d'un modèle des risques proportionnels de Cox, dont la variable explicative est le traitement ; ^bLa valeur p d'interaction du traitement par étude est basée sur le modèle des risques proportionnels de Cox comprenant le traitement, l'étude et leur interaction ; ^cLa valeur p de Gail-Simon pour l'interaction du traitement par étude est fournie lorsque ^(b) est significative à 0,10 ; ^dLe Q de Cochran quantifie l'hétérogénéité des effets du traitement par rapport aux études dans une méta-analyse en deux étapes ; ^eI² estime la part de la variabilité de l'effet entre les études qui est due à l'hétérogénéités des études plutôt qu'au hasard.

L'hétérogénéité des études a également été mesurée sur la population « pendant l'étude ». Une hétérogénéité significative a été observée entre les études selon la population « pendant l'étude » (p=0,0557), et confirmée par la statistique I² de 65 %, ce qui suggère que près des deux tiers de l'hétérogénéité observée peut être attribuée à la variabilité entre les études. Aucune interaction qualitative n'a été détectée sur la base du test de Gail-Simon (p=0,7500).

Tableau 60. Evaluation de l'hétérogénéité entre les études vis à vis du délai jusqu'à l'occurrence d'une amputation non traumatique (population « pendant l'étude »)

Etude	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		HR (IC _{95%}) ^a	p d'interaction ^b	p de Gail-Simon ^c	Q de Cochran ^d	I ^{2e}
	n/N (%)	Incidence /1000 PA	n/N (%)	Incidence /1000 PA					
CANVAS	22/1441 (1,5)	2,76	95/2886 (3,3)	5,85	2,12 (1,34 ; 3,38)	0,0557	0,7500	5,7315	65%
CANVAS-R	25/2903 (0,9)	4,19	45/2904 (1,5)	7,53	1,80 (1,10 ; 2,93)	-	-	-	-
CREDECENCE	63/2197 (2,9)	11,19	70/2200 (3,2)	12,34	1,11 (0,79 ; 1,56)	-	-	-	-

TTT : traitement, PA : patients-années, HR : hazard ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ^aLe HR est issu d'un modèle des risques proportionnels de Cox, dont la variable explicative est le traitement ; ^bLa valeur p d'interaction du traitement par étude est basée sur le modèle des risques proportionnels de Cox comprenant le traitement, l'étude et leur interaction ; ^cLa valeur p de Gail-Simon pour l'interaction du traitement par étude est fournie lorsque ^(b) est significative à 0,10 ; ^dLe Q de Cochran quantifie l'hétérogénéité des effets du traitement par rapport aux études dans une méta-analyse en deux étapes ; ^eI² estime la part de la variabilité de l'effet entre les études qui est due à l'hétérogénéités des études plutôt qu'au hasard.

Il semble qu'il existe des **preuves d'une hétérogénéité statistiquement significative entre les études** en ce qui concerne le risque d'amputation non traumatique, d'après la population « pendant l'étude ». Cette hétérogénéité n'a pas formellement été détectée dans la population « pendant le traitement », en raison des limites de la puissance (reflétant le nombre limité d'évènements dans l'analyse). **Par conséquent, les analyses sur la population « pendant le traitement » doivent être interprétées avec prudence.**

- **Incidence et localisation des amputations**

Le terme « amputation » désigne ici une amputation touchant un membre inférieur (orteil, trans-métatarse, cheville, sous le genou, ou au-dessus du genou).

Toutes les amputations recensées dans les 3 études étaient des amputations non traumatiques, à l'exception d'un cas d'amputation traumatique dans le groupe canagliflozine + TTT standard de l'étude CANVAS-R. Ce cas d'amputation traumatique n'a pas été inclus dans l'analyse.

La distribution globale des amputations selon la localisation anatomique était similaire entre les groupes : la majorité des événements était des amputations mineures (orteil et trans-métatarse). En comptabilisant tous les événements, l'orteil était le principal site d'amputation (incidence 4,55/1000 PA dans le groupe canagliflozine versus 3,39 dans le groupe traitement standard).

La distribution des amputations selon la localisation anatomique de plus haut niveau (où les patients ne sont comptés qu'une seule fois, quel que soit le nombre d'amputation) était similaire entre les groupes, à l'exception des amputations trans-métatarsiennes, dont l'incidence était légèrement plus élevée dans le groupe canagliflozine + TTT standard (IC95% excluant 0).

Tableau 61. Incidence des amputations, selon la localisation de plus haut niveau (population « pendant le traitement »)

	TTT standard (N=4344)		Canagliflozine + TTT standard (N=5790)		Canagliflozine + TTT standard vs TTT standard	
	n (%)	Incidence /1000 PA	n (%)	Incidence /1000 PA	Différence des incidences	IC _{95%}
Patient ayant eu un événement, n (%)	84 (1,3)	5,18	175 (2,2)	7,45	2,27	(0,70 ; 3,84)
Amputation mineure	62 (73,8)	3,82	136 (77,7)	5,79	1,97	(0,60 ; 3,33)
Orteil	55 (65,5)	3,39	107 (61,1)	4,55	1,16	(-0,09 ; 2,42)
Trans-métatarse	7 (8,3)	0,43	29 (16,6)	1,23	0,80	(0,23 ; 1,38)
Amputation majeure	22 (26,2)	1,36	39 (22,3)	1,66	0,30	(-0,48 ; 1,09)
Cheville	2 (2,4)	0,12	0	0,00	-0,12	-
Sous le genou	10 (11,9)	0,62	21 (12,0)	0,89	0,28	(-0,28 ; 0,84)
Au-dessus du genou	10 (11,9)	0,62	18 (10,3)	0,77	0,15	(-0,39 ; 0,69)

TTT : traitement standard, PA : patients-années, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Note : l'incidence est fondée sur le nombre de patients ayant subi au moins un événement, et non sur le nombre d'événements. Lorsqu'un patient avait eu plusieurs amputations, l'amputation de localisation de plus haut niveau (orteil < trans-métatarse < cheville < en dessous du genou < au-dessus du genou) était celle retenue.

- **Risque d'amputation et délai jusqu'à l'occurrence d'une amputation**

L'analyse principale (pendant le traitement) du temps écoulé avant la 1^{ère} amputation était fondée sur un modèle Cox à risques proportionnels stratifié, avec le traitement comme la variable explicative, et une stratification par étude. Le taux d'incidence des amputations non traumatiques était de 7,54 pour 1 000 patients-années dans le groupe canagliflozine combinée + TTT standard et de 5,21 pour 1 000 patients-années dans le groupe TTT standard, avec un HR de 1,59 (IC à 95 % : 1,22 ; 2,07).

Tableau 62. Hazard ratio de l'amputation : comparaison de l'association canagliflozine (combinée) + TTT standard au TTT standard seul (population « pendant le traitement »)

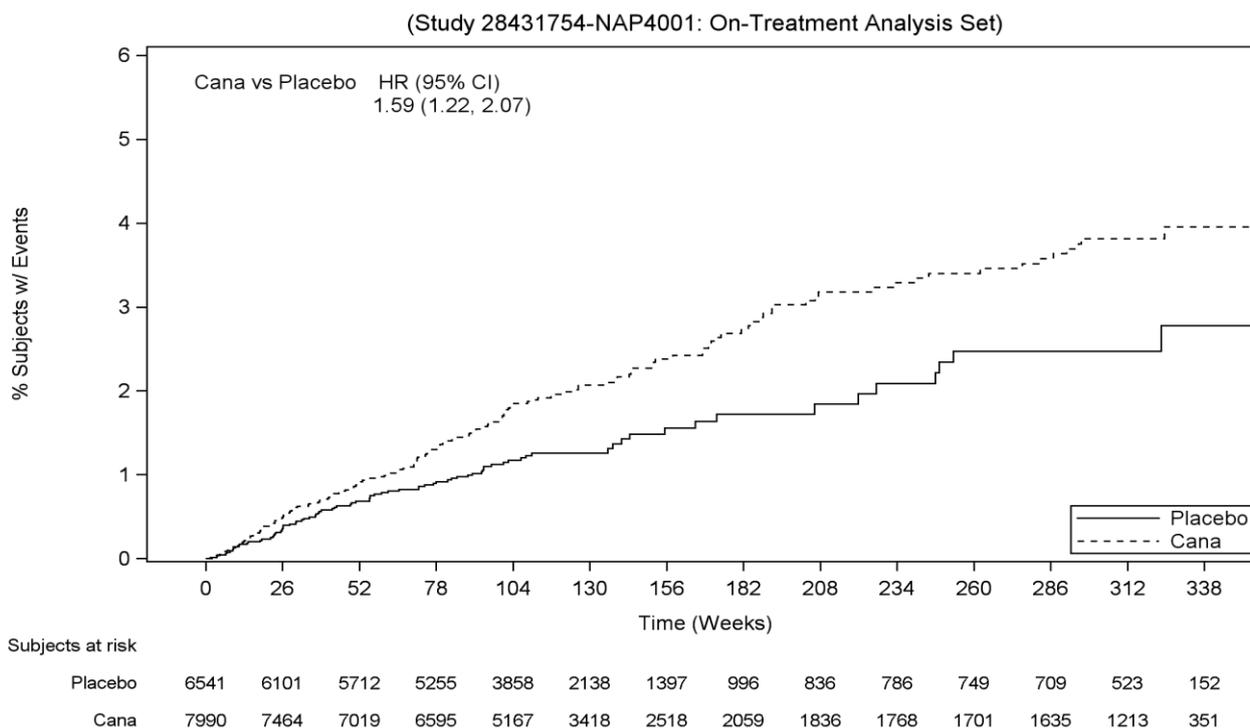
	TTT standard (N=6541)	Canagliflozine combinée + TTT standard (N=7990)
Patient ayant eu un événement, n (%)	84 (1,3)	175 (2,2)
Nombre d'événements	118	244
Patients-années d'exposition jusqu'au premier événement	16 134,5	23 210,9
Taux d'incidence /1000 PA	5,21	7,54
Différence des taux d'incidence /1000 PA	-	2,33 (0,75 ; 3,92)
HR (IC95%)	-	1,59 (1,22 ; 2,07)

Lorsque l'association de la canagliflozine 100mg + TTT standard est comparée au TTT standard seul, (études CANVAS et CREDENCE), les résultats sont similaires, avec un HR de 1,50 (IC à 95% : 1,09 ; 2,06).

Tableau 63. Hazard ratio de l'amputation : comparaison de l'association canagliflozine 100mg + TTT standard au TTT standard seul (population « pendant le traitement »)

	TTT standard (N=6541)	Canagliflozine combinée + TTT standard (N=7990)
Patient ayant eu un évènement, n (%)	62 (1,7)	175 (2,2)
Nombre d'évènements	87	244
Patients-années d'exposition jusqu'au premier évènement	10 731,1	11 383,1
Taux d'incidence /1000 PA	5,78	8,52
Différence des taux d'incidence /1000 PA	-	2,74 (0,51 ; 4,98)
HR (IC _{95%})	-	1,50 (1,09 ; 2,06)

Figure 10. Courbe de Kaplan Meier de la première occurrence d'une amputation au cours du temps (population « pendant le traitement »)



Cana : canagliflozine + TTT standard, Placebo : TTT standard, HR : hazard ratio, 95% CI : intervalle de confiance à 95%

Un modèle de Cox a été utilisé afin de rechercher les facteurs de risque d'amputation parmi les caractéristiques initiales des patients. Seul le taux initial de HbA1c est ressorti significatif ($p=0,0525$) : le risque d'amputation associé à la canagliflozine avait un HR de 1,08 IC_{95%} [0,66 ; 1,75] chez les patients ayant un taux d'HbA1c <8% et de 1,84 IC_{95%} [1,34 ; 2,53] chez les patients ayant un taux d'HbA1c \geq 8%. Cependant, aucune interaction du traitement par sous-groupe selon le taux d'HbA1c n'a été observée selon le test de Gail-Simon ($p=0,500$). Les analyses des facteurs de risque n'ont pas été ajustées en fonction de la multiplicité ; il est donc possible que les résultats puissent être attribués au hasard.

- **Evènements indésirables pouvant mener à une amputation**

Seuls les EI graves et les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été relevés dans les 3 études. Les patients ayant rapporté plusieurs évènements dans une même catégorie d'EI n'ont été comptabilisés qu'une seule fois.

Seuls les évènements liés au pied diabétique avaient une incidence statistiquement supérieure dans le groupe canagliflozine + TTT standard par rapport au groupe TTT standard seul (10,47 vs 8,94 évènements pour 1000 patients-années respectivement, avec un HR de 1,31 dont l'intervalle de confiance à 95% exclut 1).

Tableau 64. Hazard ratio et incidence des EI pouvant conduire à une amputation, par catégorie - EIG ou EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (population « pendant le traitement »)

	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		HR (IC _{95%})
	n/N (%)	Incidence /1000 PA	n/N (%)	Incidence /1000 PA	
El vasculaire	78/6541 (1,2)	4,81	142/7990 (1,8)	6,04	1,27 (0,96 ; 1,69)
El lié au pied diabétique	145/6541 (2,2)	8,94	246/7990 (3,1)	10,47	1,31 (1,07 ; 1,62)
Plaie et infection	22/6541 (0,3)	1,36	39/7990 (0,5)	1,66	1,25 (0,73 ; 2,12)
Troubles du système nerveux	6/6541 (0,1)	0,37	7/7990 (0,1)	0,30	0,96 (0,32 ; 2,89)
Déplétion volémique	18/6541 (0,3)	1,11	13/7990 (0,2)	0,55	0,53 (0,26 ; 1,10)
Exposition totale en patients-années	16 227,3	-	23 502,9	-	-

Afin d'éliminer l'effet confondant de l'amputation sur l'analyse des événements précurseurs, les analyses ont été répétées chez les patients n'ayant pas subi d'amputation pendant le traitement, au cours des 3 études. En effet, si la canagliflozine devait augmenter les événements pouvant conduire à une amputation, alors l'incidence de tels événements devrait être également plus élevée dans le groupe canagliflozine + TTT standard chez les patients n'ayant pas subi d'amputation. Aucune différence d'incidence n'a été observée entre les groupes, quelle que soit la catégorie d'EI, tous les IC à 95% du hazard ratio incluant 1.

Tableau 65. Hazard ratio et incidence des EI pouvant conduire à une amputation chez les patients n'ayant pas été amputés, par catégorie - EIG ou EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (population « pendant le traitement »)

	TTT standard		Canagliflozine + TTT standard		HR (IC _{95%})
	n/N (%)	Incidence /1000 PA	n/N (%)	Incidence /1000 PA	
El vasculaire	64/6457 (1,0)	4,00	103/7815 (1,3)	4,49	1,14 (0,83 ; 1,56)
El lié au pied diabétique	79/6457 (1,2)	4,93	107/7815 (1,4)	4,67	1,09 (0,81 ; 1,46)
Plaie et infection	13/6457 (0,2)	0,81	25/7815 (0,3)	1,09	1,45 (0,74 ; 2,87)
Troubles du système nerveux	6/6457 (0,1)	0,37	7/7815 (0,1)	0,31	0,97 (0,32 ; 2,91)
Déplétion volémique	17/6457 (0,3)	1,06	13/7815 (0,2)	0,57	0,57 (0,27 ; 1,18)
Exposition totale en patients-années	16017,7	-	22917,9	-	-

7.4.1.3 JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Il s'agit d'un rappel des données de la Commission sur l'étude EMPA-REG OUTCOME versus placebo (extraits des avis de la Commission du 19/10/2016 et du 27/02/2019)

L'incidence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG) et des EI menant à un arrêt du traitement était plus faible dans les groupes empagliflozine en comparaison au placebo. L'incidence des EI jugés comme reliés au traitement (selon l'investigateur) était plus élevée dans les groupes empagliflozine en comparaison au placebo.

Tableau 66 : Tolérance générale (Population TS)

	Placebo N=2333		EMPA 10 mg N=2345		EMPA 25 mg N=2342	
	n (%)	Incidence*	N (%)	Incidence*	N (%)	Incidence*
El	2139 (91,7)	178,67	2112 (90,1)	150,34	2118 (90,4)	148,36
EIG	988 (42,3)	22,34	876 (37,4)	18,20	913 (39,0)	19,39
El relié	549 (23,5)	11,33	666 (28,4)	14,15	643 (27,5)	13,38
El arrêt**	453 (19,4)	8,26	416 (17,7)	7,28	397 (17,0)	6,89

*taux pour 100 patients-années ; ** EI menant à un arrêt de traitement, EIG : évènement indésirable grave

Les EI reliés au traitement étaient le plus souvent des hypoglycémies confirmées (13,9% versus 13,5%) et des infections urinaires (4,8% versus 5,1%)

Les infections génitales, EI connu pour l'empagliflozine, étaient rapportées avec une incidence plus importante dans les groupes empagliflozine en comparaison au placebo : 6,3 % pour empagliflozine 10 mg, 6,5 % pour empagliflozine 25 mg et 1,8 % pour le placebo. Ces infections sont survenues en majorité chez les femmes.

L'incidence des EI graves (fatals et non fatals) était légèrement plus faible dans les groupes empagliflozine que dans le groupe placebo (38,2% versus 42,3%). Ces EIG étaient majoritairement des évènements cardiaques (13,9% versus 17,1%).

7.4.2 Données d'utilisation issues d'études sur bases de données

7.4.2.1 Etude sur bases de données américaines comparant la canagliflozine versus les autres traitements anti-hyperglycémiques sur le risque d'amputation

Référence	Comparison of Canagliflozin vs. Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Below Knee Lower Extremity Amputation for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation with Established Cardiovascular Disease
Clinicaltrials.gov	EU PAS Register number : EUPAS27670
Objectif principal de l'étude	Déterminer si : <ul style="list-style-type: none"> - la canagliflozine et les autres inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) sont associés à un risque d'amputation en dessous du genou, par rapport aux agents anti-hyperglycémiques non-iSGLT2, détectable dans les bases de données de santé ; - le risque d'amputation en dessous du genou est différent entre les patients traités par canagliflozine et ceux traités par un autre iSGLT2.
Type de l'étude	Etude de cohorte, observationnelle, rétrospective, comparative (cohorte cible vs cohorte comparative), réalisée à partir de 4 bases de données administratives américaines : <ul style="list-style-type: none"> - IBM MarketScan Commercial Claims and Encounters Database (CCAЕ¹²³) - IBM MarketScan Multi-state Medicaid (MDCD¹²⁴) - IBM MarketScan Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database (MDCR¹²⁵) - Optum's Clinformatics Extended Data Mart - Socio-Economic Status (Optum¹²⁶) Chaque base de données contient les dossiers d'admission des patients hospitalisés, les soins aux patients externes, les médicaments sur ordonnance, le statut d'admissibilité et les coûts des soins.
Date et durée de l'étude	Date de début de collection des données : 09 janvier 2019 Date de fin de collection des données : 01 mai 2019 Date du rapport final des résultats de l'étude : 24 juillet 2019
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients nouvellement exposés à un traitement entre le 1^{er} avril 2013 et le 15 mai 2017 (12 cohortes) : <ul style="list-style-type: none"> o Canagliflozine o Autres iSGLT2 (empagliflozine et dapagliflozine) o Empagliflozine o Dapagliflozine o Tous les agents anti-hyperglycémiques non iSGLT2 (tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1, thiazolidinédione, sulfonurée, insuline ou autre agent anti-hyperglycémique défini) o Les agents anti-hyperglycémiques non iSGLT2 définis (tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1, ou autre agent anti-hyperglycémique défini) o Les mêmes 6 cohortes mais spécifiques à la population de patients avec maladie cardiovasculaire documentée

¹²³ CCAE: Commercial Claims and Encounters Database

¹²⁴ MDCD: Multi-state Medicaid

¹²⁵ MDCR: Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database

¹²⁶ Optum: Extended Data Mart - Socio-Economic Status

	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 365 jours d'observation avant l'instauration du traitement - Au moins un cas de « diabète de type 2 » à tout moment au cours de la période d'observation (≥ 365 jours), avant l'exposition au traitement - Aucun cas de « diabète de type 1 » ou « diabète secondaire » au cours de la période d'observation (≥ 365 jours), avant la période d'exposition au traitement - La sous population de patients à haut risque cardiovasculaire était définie de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> o Au moins <u>un cas de « pathologie indiquant une maladie cardiovasculaire établie »</u> (selon les codes diagnostics : « maladie vasculaire artériosclérotique », « maladie cérébrovasculaire », « infarctus du myocarde », « angine de poitrine », « occlusion artérielle précérébrale », « cardiopathie ischémique chronique », « cardiopathie ischémique aiguë », « hémorragie intracrânienne », « occlusion coronaire », « occlusion d'une artère cérébrale », « maladie vasculaire périphérique », ou « trouble circulatoire périphérique associé au diabète de type 2 », ou o Au moins un cas <u>d'intervention indiquant une maladie cardiovasculaire établie</u> (selon les codes de procédure : « intervention chirurgicale sur une artère coronaire », « intervention chirurgicale sur l'artère d'un membre », et surtout : « angioplastie coronaire transluminale percutanée », « pontage aortocoronarien » ou « revascularisation ») <p>Aucune restriction quant à l'âge des patients ou à l'environnement médical n'a été appliquée.</p>																		
Traitements étudiés	<p><u>Cohortes cibles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Canagliflozine - Autres iSGLT2 <p><u>Cohortes de comparaison (pour la canagliflozine) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Empagliflozine - Dapagliflozine - Empagliflozine ou dapagliflozine - Tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1 ou autre agent anti-hyperglycémiant (AAH) - Tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1, thiazolidinédione, sulfonylurée, insuline ou autre AAH défini <p><u>Cohortes de comparaison (pour les autres iSGLT2) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1 ou autre AAH - Tout inhibiteur DDP-4, agoniste GLP-1, thiazolidinédione, sulfonylurée, insuline ou autre AAH défini 																		
Critère de jugement principal	<p>Evènement d'amputation affectant un membre inférieur, en-dessous du genou, défini comme toute nouvelle intervention d'amputation au niveau d'un membre inférieur, sous le genou, à l'exclusion des reprises récentes (moins de 30 jours)</p>																		
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostéomyélite du membre inférieur • Ulcère du membre inférieur • Gangrène • Maladie occlusive périphérique <p><u>Autres critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation pour insuffisance cardiaque 																		
Taille de l'échantillon	<p>S'agissant d'une étude rétrospective, il n'y a pas eu d'estimation <i>a priori</i> de la puissance pour cette étude. Cependant, le nombre total d'évènements et la taille des échantillons nécessaire pour détecter une augmentation du risque relatif selon un certain risque alpha et une certaine puissance ont été calculés.</p> <p>Tableau 67. Estimation du nombre d'évènements et du nombre total de patients nécessaires à la détection d'un risque relatif associé à un agent anti-hyperglycémiant</p> <table border="1" data-bbox="336 1839 1444 2063"> <thead> <tr> <th>Risque alpha unilatéral</th> <th>Puissance</th> <th>Augmentation du RR</th> <th>Taux d'incidence dans le groupe contrôle (/1000 PA)</th> <th>Nombre total d'évènements nécessaires*</th> <th>Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)*</th> <th>Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">0,025</td> <td rowspan="2">80%</td> <td rowspan="2">50% (RR=1,5)</td> <td>1,0</td> <td>191</td> <td>90 752</td> <td>117 844</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>191</td> <td>60 544</td> <td>78 610</td> </tr> </tbody> </table>	Risque alpha unilatéral	Puissance	Augmentation du RR	Taux d'incidence dans le groupe contrôle (/1000 PA)	Nombre total d'évènements nécessaires*	Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)*	Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)**	0,025	80%	50% (RR=1,5)	1,0	191	90 752	117 844	1,5	191	60 544	78 610
Risque alpha unilatéral	Puissance	Augmentation du RR	Taux d'incidence dans le groupe contrôle (/1000 PA)	Nombre total d'évènements nécessaires*	Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)*	Estimation du nombre total de sujets (appariement 1:1)**													
0,025	80%	50% (RR=1,5)	1,0	191	90 752	117 844													
			1,5	191	60 544	78 610													

				3,5	191	26 021	33 772					
				75% (RR=1,75)	1,0	101	43 635	56 660				
					1,5	101	29 114	37 799				
					3,5	101	12 518	16 244				
				100% (RR=2,0)	1,0	66	26 144	33 946				
					1,5	66	17 445	22 648				
					3,5	66	7 504	9 737				
				90%	50% (RR=1,5)	1,0	256	121 636	157 984			
						1,5	256	81 148	105 362			
						3,5	256	34 877	45 264			
					75% (RR=1,75)	1,0	135	58 324	75 734			
						1,5	135	38 914	50 524			
						3,5	135	16 732	21 713			
					100% (RR=2,0)	1,0	88	34 858	45 261			
						1,5	88	23 260	30 198			
						3,5	88	10 005	12 892			
					<p><i>RR : risque relatif, PA : patients-années ; *En supposant 3 années d'inclusion et 3,25 années maximum de durée de suivi, en tenant compte d'un taux d'arrêt annuel de 15 % . ; **En supposant une durée maximum de 3 ans.</i></p>							
					Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères évalués</u>						
						<p>Pour contrôler les risques de confusion dus à un déséquilibre des covariables à l'inclusion entre la cohorte cible et la cohorte de comparaison, des scores de propension (SP) ont été calculés et utilisés comme stratégie analytique. Le SP est la probabilité qu'un patient reçoive le traitement cible par rapport au traitement de comparaison, compte tenu d'un ensemble de covariables observées avant le début du traitement.</p>						
				<p>Des analyses en sous-groupe ont également été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec antécédent d'amputation sous le genou (oui/non) ; - Patients avec maladie artérielle périphérique (oui/non) ; - Patients traités par des diurétiques de l'anse (oui/non) ; - Patients avec neuropathie (oui/non) ; - Patients traités en association avec la metformine (oui/non) ; - Patients atteints de maladie rénale chronique (oui/non). 								
<p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Les deux populations d'analyses évaluées dans cette étude correspondent aux périodes à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population « pendant le traitement » : évalue le risque au cours de la période pendant laquelle le patient est exposé au traitement (du premier au dernier jour d'exposition) - Population ITT : évalue le risque global après l'initiation du traitement (du premier jour d'exposition au dernier jour de suivi du patient) 												
Aucun amendement au protocole n'a été réalisé.												

Résultats

► Effectifs

Au total, 142 800, 110 897 et 463 217 patients nouveaux utilisateurs d'un traitement par canagliflozine, par un autre iSGLT2 et par un agent anti-hyperglycémiant non-iSGLT2 respectivement ont été identifiés au travers des 4 bases de données administratives américaines.

Tableau 68. Effectifs des patients inclus dans chacune des bases de données administratives américaines et effectif total de l'étude (population « pendant le traitement » et population ITT)

Cohorte	Nombre de patients inclus par base de données administrative et au total				
	CCAE	MDCD	MDCR	Optum	Total
Population « pendant le traitement »					
Canagliflozine	78 299	7 462	11 412	45 255	142 428
Autre iSGLT2	80 242	1 625	5 534	23 267	110 668
Empagliflozine	35 506	545	2 820	14 359	53 230
Dapagliflozine	48 129	1 102	2 904	10 081	62 216
Tous les AAH non iSGLT2	222 581	42 930	44 011	151 523	461 045
AAH non-iSGLT2 définis	173 174	23 514	37 588	112 002	346 278
Population ITT					
Canagliflozine	78 414	7 467	11 663	45 256	142 800
Autre iSGLT2	80 295	1 625	5 707	23 270	110 897
Empagliflozine	35 532	545	2 955	14 361	53 393
Dapagliflozine	48 161	1 102	2 949	10 082	62 294
Tous les AAH non iSGLT2	222 856	43 293	45 288	151 780	463 217
AAH non-iSGLT2 définis	173 438	23 555	38 640	112 009	347 642

ITT : intention de traiter, iSGLT2 : inhibiteur du SGLT2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2), AAH : agent anti-hyperglycémiant,

► Caractéristiques des patients

La composition des populations exposées variait entre les différentes bases de données. Par exemple, l'âge médian dans la cohorte de patients nouvellement traités par canagliflozine était de 55 ans dans CCAE et Optum, 50 ans dans MDCD et 70 ans dans MDCR. Dans les 4 bases de données (avant appariement des scores de propension), les patients commençant le traitement par canagliflozine avaient, dans l'ensemble, été traités par d'autres AAH hors metformine, dont le glimépiride (21 à 29%), le glipizide (20 à 26%), la pioglitazone (13 à 25%) et l'insuline glargine (13 à 28%).

Les patients débutant un traitement par la canagliflozine avaient une prévalence plus élevée d'hyperlipidémie et d'hypertension et, par conséquent, une utilisation antérieure plus importante de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et d'hypolipidémiants. Ils avaient une prévalence plus faible d'insuffisance rénale et de maladie CV établie (y compris cardiopathie ischémique et maladie cérébrovasculaire), comparativement à l'ensemble des patients initiant un AAH non-SGLT2i.

Dans toutes les comparaisons, l'appariement des scores de propension a permis d'équilibrer les covariables observées à l'inclusion, y compris les antécédents de maladie CV et les facteurs de risque d'amputation, même si un certain déséquilibre (différence standardisée > 0,1) après l'appariement des SP persiste concernant l'utilisation antérieure d'un AAH, dont la metformine.

► Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal reposait sur l'analyse d'évènement d'amputation affectant un membre inférieur, en-dessous du genou, défini comme toute nouvelle intervention d'amputation au niveau d'un membre inférieur, sous le genou, à l'exclusion des reprises récentes (moins de 30 jours). Le taux d'incidence brut d'amputation variait entre les bases de données :

- Pour la canagliflozine, de 1,4 à 5,9 évènements pour 1 000 patients-années dans la population « pendant le traitement », et de 1,5 à 4,5 évènements pour 1 000 patients-années dans la population ITT ;
- Pour les autres iSGLT2, de 1,2 à 3,1 évènements pour 1 000 patients-années dans la population « pendant le traitement », et de 1,4 à 4,2 évènements pour 1 000 patients-années dans la population ITT ;
- Pour l'ensemble des antidiabétiques non-iSGLT2, de 1,5 à 4,1 évènements pour 1 000 patients-années dans la population « pendant le traitement », et de 1,5 à 5,0 évènements pour 1 000 patients-années dans la population ITT.

Les taux d'incidence étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

Dans la population « pendant le traitement », les hazard ratio variaient de 0,62 à 3,69. Tous les intervalles de confiance à 95% incluait 1, à l'exception du HR comparant la canagliflozine aux AAH non-iSGLT2 définis (HR : 3,69 ; IC95% : 1,43 ; 10,1 (p=0,01), uniquement dans la base de données MDCD.

Dans la population ITT, les hazard ratio variaient de 0,78 à 2,00 et la totalité des intervalles de confiance à 95% incluait 1. Ainsi, dans la population ITT, on peut conclure que :

- La canagliflozine n'était pas associée à un sur-risque d'amputation :
 - o Par rapport à l'ensemble des AAH non-iSGLT2,
 - o Par rapport aux AAH non-iSGLT2 définis,
 - o Par rapport aux autres iSGLT2 (empagliflozine et dapagliflozine),
 - o Par rapport à l'empagliflozine,
 - o Par rapport à la dapagliflozine,
- Les autres iSGLT2 (empagliflozine et dapagliflozine) n'étaient pas associés à un sur-risque d'amputation :
 - o Par rapport à l'ensemble des AAH non-iSGLT2,
 - o Par rapport aux AAH non-iSGLT2 définis.

Dans la sous-population de patients atteints d'une maladie CV, 43 043 patients étaient traités par canagliflozine, 31 011 par un autre iSGLT2, et 142 484 par un AAH non-iSGLT2. Dans cette sous-population de patients, aucune augmentation homogène du risque d'amputation n'a été observée dans les différentes bases de données chez les patients traités par un iSGLT2 par rapport à ceux traités par un AAH non-iSGLT2, ni chez les patients traités par canagliflozine par rapport à ceux traités par un autre iSGLT2.

La comparaison du risque d'évènements pouvant potentiellement conduire à une amputation, entre les patients traités par différents AAH n'a pas non plus montré de façon probante et cohérente entre les bases de données d'augmentation du risque chez les patients traités par iSGLT2 par rapport à ceux traités par AAH non-SGLT2i, ni chez les patients traités par canagliflozine par rapport à ceux traités par un autre iSGLT2.

Ces résultats reposant sur 4 bases de données américaines reflètent la pratique clinique aux Etats-Unis. Aucune des analyses n'était suffisamment puissante pour exclure la possibilité d'un effet modeste. S'agissant de données américaines, la transposabilité à la population française est limitée.

7.4.2.2 Etudes sur base de données américaines évaluant la survenue de gangrène de Fournier

Trois études observationnelles américaines^{94,95,96} réalisées à partir de bases de données administratives de santé américaines ont évalué la possible association entre l'utilisation des SGLT2 et la survenue des gangrènes de Fournier.

Dans une étude⁹⁴ observationnelle réalisée à partir de bases de données administratives d'assurances américaines (Optum de juillet 2013 à septembre 2017, IBM MarketScan d'avril 2013 à décembre 2016, Medicare fee-for-service data d'avril 2013 à décembre 2016), soit 138 158 patients traités par des inhibiteurs de SGLT-2 et 360 685 patients traités par inhibiteurs de DPP-4, le taux d'incidence ajusté d'hospitalisation pour une gangrène de Fournier n'était pas statistiquement différent entre ces deux classes d'antidiabétiques : HR = 1,73 (IC95% : [0,87 ; 3,42]).

Dans une étude⁹⁵ à partir de base de données administratives d'assurances américaines (Horizon Blue Cross Blue Shield du New Jersey) entre 2014 et 2017, soit 67 994 patients recevant différentes classes d'antidiabétiques sans antécédent de gangrène de Fournier ou de fasciite nécrosante du périnée, il **n'a pas été mis en évidence de sur-risque de survenue d'une gangrène de Fournier chez les utilisateurs d'inhibiteurs de SGLT-2 par rapport aux autres classes** : RR = 0,99 (IC95% : [0,35 ; 2,81]), respectivement RR = 0,96 (IC95% : [0,06 ; 15,32] par rapport aux sulfamides hypoglycémisants, RR = 0,47 (IC95% : [0,04 ; 5,13]) par rapport aux analogues du GLP-1 et RR = 1,81 (IC95% : [0,16 ; 19,96]) par rapport aux DPP-4.

Dans une étude⁹⁶ à partir de base de données administratives d'assurance de santé américaine (IBM MarketScan) de 2012 à 2017, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de survenue d'une gangrène de Fournier sous inhibiteurs de SGLT2 (N= 93 197) par rapport aux inhibiteurs de

DPP-4 (N=94 322) : HR entre 0,25 (IC 95% : [0.04 ;1.74] et 1,14 (0,86 ;1,51), NS en fonction de la définition du critère utilisée.

7.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine ne font plus partie des médicaments sous surveillance renforcée de l'EMA^{127,128}. Dans cette liste figurent l'empagliflozine/linagliptine (GLYXAMBI), ainsi que les spécialités à base d'ertugliflozine seule (STEGLATRO) ou associée à la metformine (SEGLUROMET) et à la sitagliptine (STEGLUJAN), en tant que nouvelle substance active.

7.4.3.1 FORXIGA (dapagliflozine)

	Avis CT du 7/10/2015	Version 17 du 17 Décembre 2018
Risques importants identifiés	Infections urinaires Infections génitales	Infections urinaires Acidocétose diabétique incluant des évènements de présentation atypique Altération de la fonction rénale
Risques importants potentiels	Lésions hépatiques Cancer de la vessie Cancer du sein Cancer de la prostate Hypoglycémie Hypovolémie Conséquences cliniques de l'augmentation de l'hématocrite Altération de la fonction rénale/insuffisance rénale Fractures osseuses Réaction d'hypersensibilité	Lésions hépatiques Cancer de la Vessie Cancer du Sein Cancer de la Prostate Amputations des Membres Inférieurs
Informations manquantes	-	-

7.4.3.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

	Avis CT du 7/10/2015	Version 11 du 17 décembre 2018
Risques importants identifiés	Infections urinaires Infections génitales	Infections urinaires (liées à l'association à la dapagliflozine) Acidocétose diabétique incluant des évènements de présentation atypique (liées à l'association à la dapagliflozine) Acidose lactique (liée a l'association à la metformine) Altération de la fonction rénale (liées à l'association à la dapagliflozine)
Risques importants potentiels	Lésions hépatiques Cancer de la vessie Cancer du sein Cancer de la prostate Hypoglycémie Hypovolémie	Lésions hépatiques (liées à l'association à la dapagliflozine) Cancer de la vessie (lié à l'association à la dapagliflozine) Cancer de la prostate (lié à l'association à la dapagliflozine)-

¹²⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

¹²⁸ Les médicaments sous surveillance renforcée sont signalés par la présence d'un triangle noir inversé dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit.

	Avis CT du 7/10/2015	Version 11 du 17 décembre 2018
	Conséquences cliniques de l'augmentation de l'hématocrite Altération de la fonction rénale/insuffisance rénale Fractures osseuses Réaction d'hypersensibilité	Cancer du sein (lié à l'association à la dapagliflozine) Amputation des membres inférieurs (liées à l'association à la dapagliflozine)
Informations manquantes	-	-

7.4.3.3 INVOKANA (canagliflozine)

	Avis CT du 5/11/2014	Version V8.5 du 28 mai 2020
Risques importants identifiés	Déplétion volémique Fracture osseuse Candidoses vulvo-vaginales Balanites/balanoposthites Infections urinaires Hypoglycémies (en cas d'association à l'insuline ou un ADO)	Déplétion volémique Fracture osseuse Atteinte de la fonction rénale / Maladie rénale Acidocétose diabétique avec tableau atypique Amputation des membres inférieurs
Risques importants potentiels	Insuffisance rénale Augmentation de l'hématocrite Photosensibilité Hypoglycémies (en monothérapie) Mésusage	Conséquences cliniques d'une augmentation de l'hématocrite Photosensibilité Pancréatite
Informations manquantes	Efficacité cardio-vasculaire à long terme Utilisation chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance hépatique sévère , chez les femmes enceintes ou allaitantes, les patients entre 10 et 18 ans, et au-delà de 85 ans.	Données de sécurité à long terme pour le cancer de la vessie Utilisation pendant la grossesse Utilisation pendant l'allaitement

7.4.3.4 JARDIANCE (empagliflozine)

	Version actualisée en décembre 2017 - Avis CT du 27/02/2019	Version V13.1 du 2 novembre 2018
Risques importants identifiés	Infections urinaires Infections génitales Acidocétose diabétique de présentation atypique Déplétion volémique Hypoglycémie (lors de l'association à l'insuline ou aux sulfamides hypoglycémifiants)	Infections urinaires compliquées Infections génitales Acidocétose diabétique de présentation atypique
Risques importants potentiels	Cancer du tractus urinaire Atteinte hépatique Fracture osseuse Risque d'amputation Utilisation hors AMM (perte de poids)	Carcinogénicité des voies urinaires Atteinte hépatique Fracture osseuse Risque d'amputation Pancréatite
Informations manquantes	Patient pédiatrique Patients âgés (> 85 ans) Grossesse Allaitement	Grossesse Allaitement

	Version actualisée en décembre 2017 - Avis CT du 27/02/2019	Version V13.1 du 2 novembre 2018
	Patients avec insuffisance hépatique sévère	

En complément des activités de pharmacovigilance de routine, des études de sécurité ou d'utilisation additionnelles sont également menées par le laboratoire afin de mieux caractériser certains risques. Concernant les risques importants potentiels, les études mises en place sont les suivantes :

- PASS 1245.96 pour évaluer les risques d'infections urinaires et génitales, d'atteintes hépatiques et rénales aiguës et d'acidocétose diabétique conduisant à une hospitalisation par rapport à des patients traités par d'autres médicaments antidiabétiques,
- PASS 1245.97 pour évaluer les risques de cancer rénal et vésical en comparaison avec des patients traités par d'autres médicaments antidiabétiques,
- PASS 1245.146 pour évaluer le risque d'acidocétose diabétique,
- PASS 1245.171 méta-analyse des études 1245.110, 1245.121 et 1245.25 pour évaluer le risque d'amputation.

7.4.3.5 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Plan de gestion des risques version 10.1 du 03 Décembre 2019

Risques importants identifiés	- Infections du tractus urinaire compliquées - Infections génitales - Acidocétose diabétique à présentation atypique - Acidose lactique
Risques importants potentiels	- Cancer du tractus urinaire - Atteinte hépatique - Fracture osseuse - Risque d'amputation - Pancréatite
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse / allaitement

7.4.4 Données issues des PSUR

7.4.4.1 FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

Depuis la dernière réévaluation par la HAS en octobre 2015 du dossier d'extension d'indication et réévaluation du SMR de FORXIGA (dapagliflozine), les PBRERs annuels 5, 6, 7, 8 et 9 ont été soumis aux autorités.

Durant la période couverte par le PSUR 5 (5 octobre 2014 au 4 octobre 2015), le PRAC de l'EMA a engagé l'évaluation européenne de l'impact du risque d'acidocétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des iSGLT2 et de leur association à la metformine. En effet, 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. L'analyse des cas a révélé parfois un profil atypique de survenue, avec la présence de glycémies seulement modérément élevées.

Durant la période couverte par le PSUR 6 (5 octobre 2015 au 4 octobre 2016), suite à l'examen de toutes les données disponibles sur le risque d'acidocétose diabétique avec les inhibiteurs du SGLT-2, le PRAC a émis le 12 février 2016 un certain nombre de recommandations sur l'identification de symptômes non spécifiques en lien avec un risque d'acidocétose diabétique, sur les mesures à prendre chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique. Les RCP et les informations figurant dans la notice à l'intention des patients des iSGLT2 ont été actualisées en conséquence. Une lettre d'information destinée aux professionnels de santé a été distribuée dans les pays où les iSGLT2 étaient commercialisés.

Durant la période couverte par le PSUR 8 (5 octobre 2017 au 4 octobre 2018), des échanges ont eu lieu entre les autorités réglementaires (FDA/EMA) et les laboratoires pharmaceutiques

commercialisant des spécialités iSGLT2 concernant une possible relation de causalité entre les iSGLT2 et la survenue de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) à la suite de notifications de pharmacovigilance après leur mise sur le marché. A la date de clôture de ce PBRER, des discussions entre les laboratoires et les Autorités réglementaires se poursuivaient afin d'assurer l'implémentation de ces recommandations.

Durant la période couverte par le PSUR 9 (5 octobre 2018 au 4 octobre 2019) et pour donner suite aux recommandations du PRAC de 2018, une mise à jour des Mentions Légales de FORXIGA (dapagliflozine) a été soumise le 1^{er} février 2019 à l'EMA afin d'inclure la survenue de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) comme effet indésirable avec une fréquence mentionnée comme « très rare ». Parallèlement, une lettre d'information concernant le risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) lors de la prise de iSGLT2 a été diffusée aux professionnels de santé en janvier 2019. Durant la période couverte par ce PSUR et pour donner suite à une demande du PRAC, le laboratoire a également mis à jour la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des Mentions Légales le 19 novembre 2019 afin de mentionner le risque d'acidocétose chez les patients hospitalisés pour une intervention chirurgicale.

7.4.4.2 INVOKANA (canagliflozine)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR/PBRER de la canagliflozine couvrant la période du 29 mars 2018 au 28 mars 2019. Un nouvel évènement indésirable a été identifié sur la base d'une observation post-commercialisation : la gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante du périnée.

7.4.4.3 JARDIANCE (empagliflozine)

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER concernant l'empagliflozine soumis à l'EMA couvrant la période du 18 avril 2018 au 17 avril 2019 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

7.4.4.4 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

Le laboratoire a fourni 6 PBRERs : couvrant la période allant du 27 mai 2015 au 17 octobre 2015, la période allant du 18 octobre 2015 au 17 avril 2016, la période allant du 18 avril 2016 au 17 octobre 2016, la période allant du 18 octobre 2016 au 17 avril 2017, la période allant du 18 avril 2017 au 17 avril 2018, la période allant du 18 avril 2018 au 17 avril 2019.

Il n'a pas été relevé d'augmentation du signal concernant les évènements figurant comme risques importants identifiés dans le PGR.

7.4.5 Données issues du RCP

7.4.5.1 FORXIGA (dapagliflozine)

« Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique 5.1 du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. »

Description de certains effets indésirables

Études cliniques dans le diabète de type 2

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine.

Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type II et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

Hypoglycémie

[...]

Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des 41 réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IEC/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement.

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG_e ≥ 30 et <60 mL/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo).

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFG_e a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFG_e moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFG_e moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. »

7.4.5.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

« Dapagliflozine associée à la metformine

Résumé du profil de sécurité

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 poolée pré-spécifiée des 13 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo [...]. 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 poolée 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. »

7.4.5.3 INVOKANA (canagliflozine)

« Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 18 248 patients atteints de diabète de type 2, dont 11 078 patients traités par canagliflozine et 7 170, par un comparateur, ayant reçu un médicament lors de 14 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle. Au total, 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires dédiées, exposés en moyenne pendant 149 semaines (exposition en moyenne pendant 223 semaines dans l'essai CANVAS et 94 semaines dans l'essai CANVAS-R) et 8 114 patients ont été traités lors de 12 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle et suivis pendant une moyenne de 49 semaines.

L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez ≥ 0,5 % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées versus placebo et versus comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

Acidocétose diabétique

Dans une étude du devenir de la fonction rénale à long terme chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, les taux d'incidence des événements avérés d'acidocétose diabétique (ACD) étaient de 0,21 (0,5 %, 12/2 200) et de 0,03 (0,1 %, 2/2 197) pour 100 patients années de suivi avec la canagliflozine 100 mg et le placebo, respectivement ; parmi les 14 patients atteints d'ACD, 8 (7 sous canagliflozine 100 mg et 1 sous placebo) avaient un DFGe avant traitement, compris entre 30 et < 45 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.4 du RCP).

Amputation des membres inférieurs

Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à presque un doublement du risque d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme intégré CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, de longue durée, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer 10 134 patients. Le déséquilibre s'est produit dès les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 5,7 et 2,1 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, le risque d'amputation était supérieur chez les patients ayant un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à l'amputation du programme intégré CANVAS sont présentés par le tableau 3 du RCP.

Il n'y avait pas de différence de risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation de canagliflozine 100 mg par rapport au placebo (1,2 contre 1,1 événements pour 100 patients-années, respectivement [RR : 1,11 ; IC 95 % 0,79, 1,56]) dans l'étude CREDENCE, une étude du devenir de la fonction rénale à long terme de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans d'autres études sur le diabète de type 2 portant sur la canagliflozine, incluant une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence n'a été observée par rapport au contrôle vis-à-vis du risque d'amputation des membres inférieurs.

Dans le programme CANVAS, chez les sujets ayant subi une amputation, l'orteil et le médio pied représentaient les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (tableau 3 du RCP). Des amputations multiples (certaines impliquant les deux membres inférieurs) ont été observées peu fréquemment et dans des proportions similaires au sein des deux groupes de traitement.

Les infections des membres inférieurs, ulcères du pied diabétique, artériopathies périphériques et gangrènes étaient les événements médicaux les plus fréquemment associés à la nécessité d'une amputation au sein des deux groupes de traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs.

Dans l'une des études cardiovasculaires de longue durée dédiées (CANVAS), dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les taux d'incidence des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,3 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 2,9 avec canagliflozine 300 mg et 1,9 avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 12 441) a été menée chez des patients provenant de 13 études de phase 3 et

de phase 4 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les taux d'incidence ont été de 5,0 évènements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg et 5,7 avec canagliflozine 300 mg, contre 4,1 évènements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m², les taux d'incidence ont été de 5,2 évènements pour 100 patients-années d'exposition avec canagliflozine 100 mg et 5,4 avec canagliflozine 300 mg, contre 3,1 évènements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les taux d'incidence ont été de 5,3 avec canagliflozine 100 mg et 6,1 avec canagliflozine 300 mg, contre 2,4 évènements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volémique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine.

Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline

[...]

Infections mycosiques génitales

Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale. La durée des symptômes était comparable entre le traitement par canagliflozine et le placebo (voir rubrique 4.4). Dans le programme CANVAS, les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risques de maladie cardiovasculaire ont subi une durée d'infection plus longue (voir rubrique 4.4). Dans le programme CANVAS, la durée médiane de l'infection était plus longue dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo.

Une balanite candidosique ou une balanoposthite a affecté les hommes selon un taux de, respectivement, 2,98 et 0,79 évènements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 2,4 % ont présenté plus d'une infection. L'arrêt de la canagliflozine chez les hommes en raison d'une balanite candidosique ou d'une balanoposthite s'est produit selon un taux de 0,37 évènements pour 100 patients-années. Des phimosis ont été rapportés selon un taux de, respectivement, 0,39 et 0,07 évènements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Une circoncision a été réalisée respectivement à des taux de 0,31 et 0,09 évènements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo (voir rubrique 4.4).

Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 %, et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les patients ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) de 4 327 patients traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,6, 1,8 et 1,1 évènements pour 100 patients-années de suivi, respectivement sous 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans une deuxième

étude cardiovasculaire (CANVAS-R) de 5 807 patients traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,1 et 1,3 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclut une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,2 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans une analyse poolée de 13 études contrôlées *versus* placebo et contrôlées *versus* comparateur actif, le profil de sécurité de canagliflozine chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,4 et -4,7 ml/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (4.2 ml/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale

Les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir sections 4.2 et 4.4 du RCP).

Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, avec des taux d'incidence, respectivement, de 4,9, 6,1 et 5,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, une augmentation de la créatinine sérique de 9,2 µmol/l et de l'azote uréique du sang d'environ 1,0 mmol/l aux deux doses de canagliflozine a été observée. Les taux d'incidence de plus fortes diminutions du DFGe (> 30 %), à tout moment du traitement, étaient respectivement de 7,3, 8,1 et 6,5 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la dernière valeur post-référence, les taux d'incidence de ces diminutions étaient de 3,3 pour les patients traités par canagliflozine 100 mg, 2,7 pour canagliflozine 300 mg et 3,7 événements pour 100 patients-années d'exposition pour le placebo (voir rubrique 4.4).

Quel que soit leur DFGe de référence, chez les patients traités par canagliflozine, le DFGe moyen a commencé par chuter. Par la suite, le DFGe s'est maintenu ou a progressivement augmenté durant la suite du traitement. Le DFGe moyen est revenu à la valeur de référence après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques peuvent jouer un rôle dans ces modifications de la fonction rénale. »

7.4.5.4 JARDIANCE (empagliflozine)

« Résumé du profil de sécurité

Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables » du RCP). »

Extraits du paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP

« Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.

Si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par empagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant de débiter un traitement par empagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose diabétique incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des patients ayant un diabète de type 2, avec un faible taux de peptide C, ayant un diabète auto-immun de l'adulte [LADA] ou des antécédents de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline ont été réduites et ceux dont les besoins en insuline sont accrus en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Chez ces patients, les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être utilisés avec prudence.

La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT-2 chez des patients pour lesquels un antécédent d'acidocétose diabétique est survenu en cours de traitement par inhibiteur du SGLT-2, n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 1 n'ont pas été établies et l'empagliflozine ne doit pas être utilisée pour traiter des patients diabétiques de type 1. Les données limitées issues des études suggèrent que l'acidocétose diabétique survient plus souvent quand des patients diabétiques de type 1 sont traités par un inhibiteur du SGLT-2.

Insuffisance rénale

JARDIANCE ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr <60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance de la fonction rénale

[...]

Risque d'hypovolémie

Du fait du mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2, la diurèse osmotique qui accompagne la glycosurie thérapeutique peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Par conséquent, une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

Dans le cas d'affections pouvant entraîner une perte hydrique (par ex. les maladies gastro-intestinales), une surveillance attentive de l'état volémique (par ex. examen physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant de l'empagliflozine. L'interruption temporaire du traitement par empagliflozine doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée.

Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état d'hydratation du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparé au placebo (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC). L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2 du RCP).

Infections urinaires

Dans un ensemble d'études en double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 18 à 24 semaines, la fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme évènement indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8 du RCP).

Depuis la mise sur le marché, des cas d'infection des voies urinaires avec des complications incluant des pyélonéphrites et des urosepsis, ont été signalés chez les patients traités par empagliflozine. Une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet évènement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Jardiance doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme menées avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds. Insuffisance cardiaque L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV. Au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME, 10,1 % des

patients présentait à l'inclusion une insuffisance cardiaque. La réduction des décès de causes cardiovasculaires chez ces patients était cohérente avec la population globale de l'étude. »

7.4.5.5 SYNJARDY (empagliflozine/metformine)

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été une hypoglycémie associée à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline et des symptômes gastrointestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans les études cliniques portant sur l'empagliflozine associée à la metformine par rapport aux effets indésirables des substances individuelles. »

7.4.6 Autres données

7.4.6.1 Conclusion du PRAC sur le risque d'amputation

En février 2017, le PRAC a achevé la réévaluation du risque d'amputation des orteils observé avec la canagliflozine, utilisée dans le traitement du diabète de type 2.

Le PRAC a attiré l'attention sur le fait qu'une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (touchant principalement les orteils) a été observée chez des patients prenant la canagliflozine dans 2 essais cliniques, CANVAS et CANVAS-R, par comparaison aux patients traités par placebo.

Les patients atteints de diabète (en particulier ceux avec un diabète mal contrôlé et des antécédents d'affections cardiovasculaires) sont exposés à un risque accru de mal perforant plantaire avec risque d'infections et d'ulcérations, qui peuvent mener à des amputations.

Le mécanisme par lequel la canagliflozine peut en elle-même augmenter le risque d'amputation n'est pas encore totalement élucidé, même si plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment celle d'une hypovolémie périphérique. Un risque accru n'a pas été observé dans les essais cliniques menés avec la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Cependant, sur la base des données disponibles, le PRAC a recommandé d'inclure une mise en garde sur le risque d'amputation des membres inférieurs dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ensemble des médicaments inhibiteurs du SGLT 2, en soulignant l'importance des soins préventifs systématiques des pieds.

7.4.6.2 Conclusion du PRAC sur les gangrènes de Fournier ("Final assessment report" (2018)

Le PRAC a rendu ses conclusions en novembre 2018. Sur 52 signalements (27 avec la canagliflozine, 16 avec la dapagliflozine, 9 avec l'empagliflozine), le PRAC avait finalement retenu 16 cas de gangrène de Fournier (dont 5 cas sous canagliflozine, 8 cas sous dapagliflozine et 3 cas sous empagliflozine)¹²⁹. **Le PRAC a conclu à un effet de classe, et a recommandé d'inclure ce risque dans le RCP des produits concernés** (aux rubriques 4.4 et 4.8), de rajouter dans le PGR les gangrènes de Fournier en tant que risque important identifié ; et d'accompagner d'une mesure de réduction du risque, à savoir la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication ou DHPC). »

7.4.6.3 Conclusion du PRAC sur le risque d'acidocétose diabétique chez les patients opérés (2019)

L'objet de cette évaluation était notamment d'évaluer si un **délai entre l'arrêt du traitement par inhibiteur du SGLT2 et l'opération chirurgicale** devait être mis en place en prenant en compte la demi-vie d'élimination et le mécanisme d'action et ceci afin de prévenir le risque d'acidocétose diabétique. Il devait également être évalué si l'élimination des inhibiteurs de SGLT2 est prolongée en situation de jeûne et de stress telle que la chirurgie.

¹²⁹ EMA. Updated signal assessment report on Fournier's gangrene with SGLT2i: Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin - INVOKANA, FORXIGA, JARDIANCE, STEGLATRO. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 24 September 2018, accessible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin>

Dans le RCP, les patients en situation de jeûne ou ceux nécessitant une intervention chirurgicale étaient déjà mentionnées comme situations à risque de présenter une acidocétose diabétique mais il n'était pas donné de recommandation spécifique sur l'évaluation de l'acidocétose. Les données de la littérature ont montré que les SGLT2 pourraient diminuer l'élimination des corps cétoniques dans les urines rendant la mesure des corps cétoniques dans les urines moins fiable qu'un dosage sanguin.

Le signal a été finalisé en septembre 2019 par l'EMA et le PRAC a sollicité une mise à jour de la rubrique 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » des RCP de l'ensemble de la classe des médicaments inhibiteurs de la SGLT2 qui précise que le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par [la molécule inhibiteur de SGLT2] ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

7.4.6.4 Données de la littérature

Une méta-analyse⁹⁷ (Donnan et al) publiée en 2019 a recherché les essais cliniques randomisés, par rapport à un comparateur actif ou un placebo, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 adultes avec les inhibiteurs de SGLT-2 dont canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ipragliflozine ou d'autres SGLT2 en cours de développement sur la période de recherche.

L'objectif de cette méta-analyse était d'identifier le risque de survenue, par rapport aux comparateurs, d'événements indésirables faisant l'objet de signaux auprès des autorités, à savoir insuffisance rénale aiguë, acidocétose diabétique, infections urinaires, fractures osseuses et amputations des membres inférieurs. L'hétérogénéité statistique a été calculé selon le I², avec une hétérogénéité considérée comme significative si I²>50%.

Un total de 109 articles correspondant à 112 populations randomisées a été pris en compte dans cette méta-analyse, dont 20 études sur la canagliflozine, 34 études sur la dapagliflozine, 25 études sur l'empagliflozine.

Les résultats ont montré :

- Concernant l'**insuffisance rénale aiguë** (11 études cliniques randomisées dont 8 versus placebo), il a été rapporté un effet rénal protecteur des inhibiteurs de SGLT-2 statistiquement significatif par rapport aux comparateurs (RR = 0,59 ; IC95% : [0,39 ; 0,89], I²=0%. Ce résultat était largement influencé par les résultats propres à l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG OUTCOME. Le résultat sans cette étude était NS avec RR = 0,48; IC95% [0,14 ; 1,64], I²=0.0%.
- Concernant l'**acidocétose diabétique** (26 études cliniques randomisées dont 18 versus placebo et 8 versus comparateur actif), il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre les inhibiteurs de SGLT-2 et le placebo (RR = 0,73 ; IC95% : [0,25 ; 2,16] ; I²=0.0%, 7 études).
- Concernant les **infections urinaires** (110 essais), il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre les inhibiteurs de SGLT-2 et le placebo (RR = 1,02 ; IC95% : [0,95 ; 1,09]). Des analyses en sous-groupe ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative des infections urinaires chez les utilisateurs de dapagliflozine (RR = 1,21 ; IC95% : [1,02 ; 1,43]) mais pas pour les autres molécules, dont l'empagliflozine et la canagliflozine.
- Concernant les **fractures osseuses** (63 études, dont 47 versus placebo et 14 versus comparateur actif), il n'a pas été retrouvé de différence statistique entre les inhibiteurs de SGLT-2 par rapport au placebo (RR = 0,87; IC95% : [0,69 ; 1,09]), ni par rapport à la metformine (RR = 0,69; IC95% : [0,19 ; 2,51]; I²=0.0%; 6 essais), ni par rapport aux sulfonyles (RR = 1,15; IC95% : [0,66 ; 2,00]; I²=0.0%; 3 essais) ni par rapport aux incrétine (RR = 1,38; IC95% : [0,31 ; 6,17]; I²=0.0%; 3 essais). Une analyse en sous-groupe n'a pas mis en évidence de différence de la canagliflozine versus placebo avec RR = 1,02; IC95% [0,63 ; 1,65], I²=0.0%; 12 études.
- Concernant les **amputations des membres inférieurs**, un cas d'amputation a été identifié dans l'étude NCT01422876 chez un patient du groupe empagliflozine 25 mg, et aucun cas

rapporté dans les autres groupes. Une seconde étude du programme CANVAS a mis évidence un taux d'amputation chez les utilisateurs de canagliflozine (100 mg – 300 mg) de 6,3 pour 1000 patients-années versus 3,4 pour 1000 patients-années dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Une 3^{ème} étude a mis en évidence 1 cas d'amputation dans chaque groupe ertugliflozine (1/888) versus glimépiride (1/437).

Une analyse poolée des études DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME et CANVAS¹³⁰ suggère que le sur-risque d'**amputation** de cette classe (HR = 1,26 [1,06,1,51], $p = 0,0096$) serait tiré par la canagliflozine.

Diverses publications attribuent le risque augmenté d'**amputations** à l'exposition à canagliflozine^{131,132}.

Deux études observationnelles publiées réalisées sur base de données américaine¹³³ ou scandinave¹³⁴ (étude examinée par la CT dans l'avis de JARDIANCE (empagliflozine) du 27/02/2019), portant des nouveaux patients exposés aux iSGLT2 montrent un **sur-risque d'amputation** lié à l'utilisation des iSGLT2.

Deux études observationnelles sur bases de données portant des nouveaux patients exposés aux iSGLT2 montrent un sur-risque d'amputation présent uniquement pour certains comparateurs médicamenteux sans cohérence entre les comparateurs pertinents^{135,136}.

D'autres études observationnelles portant sur des nouveaux patients exposés aux iSGLT2 montrent l'absence de sur-risque d'amputation en vie réelle, voir un risque diminué comparativement à certaines classes^{137, 138, 139, 140, 141, 142,143}.

Une méta-analyse publiée en 2018 de 14 essais cliniques randomisés¹⁴⁴ (N>26 000 patients) n'avait pas retrouvé d'association entre l'utilisation des médicaments de la classe des SGLT2 et le risque d'amputation (OR = 1,40 ; IC95% : [0,81 ; 2,41]).

¹³⁰ Zelniker, T. A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 393, 31–39 (2019).

¹³¹ Katsiki, N. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) use and risk of amputation: an expert panel overview of the evidence. *Metab. Clin. Exp.* **96**, 92–100 (2019).

¹³² Khouri, C., Cracowski, J.-L. & Roustit, M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* **20**, 1531–1534 (2018).

¹³³ Udell, J. A. et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* **137**, 1450–1459 (2018).

¹³⁴ Ueda, P. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* k4365 (2018) doi:10.1136/bmj.k4365.

¹³⁵ Chang, H.-Y., Singh, S., Mansour, O., Baksh, S. & Alexander, G. C. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* **178**, 1190–1198 (2018).

¹³⁶ Yang, J. Y. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and risk of lower-extremity amputation: Evolving questions, evolving answers. *Diabetes Obes Metab* **21**, 1223–1236 (2019).

¹³⁷ Adimadhyam, S. et al. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab* **20**, 2792–2799 (2018).

¹³⁸ Yuan, Z. et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* **20**, 582–589 (2018).

¹³⁹ Yu OHY, Dell'Aniello S, Shah BR, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Risk of Below-Knee Amputation: A Multicenter Observational Study [published online ahead of print, 2020 Aug 5]. *Diabetes Care*. 2020;dc200267. doi:10.2337/dc20-0267.

¹⁴⁰ Ryan, P. B. et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* **20**, 2585–2597 (2018).

¹⁴¹ Dawwas, G. K., Smith, S. M. & Park, H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **21**, 28–36 (2019).

¹⁴² Sanjoy, P., Deepak, L. B. & Olga, M. Amputation Risk in Patients Treated with Anti-Diabetic Drugs Including Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitor and Incretins: A Comparative Real-World Outcome Study. *J Am Coll Cardiol* **73**, 1703 (2019).

¹⁴³ Dicembrini, I. et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice* **153**, 138–144 (2019).

¹⁴⁴ Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2018;44:410–4.

07.5 Données d'utilisation

Le faible recul d'utilisation de FORXIGA (dapagliflozine) et de XIGDUO (dapagliflozine/metformine), commercialisé début 2020, ne permet pas d'analyser de données d'utilisation nationales.

INVOKANA (canagliflozine), JARDIANCE (empagliflozine) et SYNJARDY (empagliflozine/metformine) ne sont pas commercialisés en France, il n'y a donc pas de données d'utilisation nationales.

07.6 Programme d'études

7.6.1 FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

Une étude DAPA-CKD a pour objectif d'évaluer l'efficacité et de la tolérance de la dapagliflozine 10 mg une fois par jour dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, contrôlée en double aveugle et en groupe parallèle. L'étude comporte 2 groupes : dapagliflozine 10 mg ou 5mg 1 fois par jour versus placebo, tous deux associés à la prise en charge optimisée de l'insuffisance rénale chronique (rapport d'étude disponible en octobre 2020).

7.6.2 INVOKANA (canagliflozine)

Aucune étude clinique n'est en cours actuellement.

7.6.3 JARDIANCE (empagliflozine)

Les études en cours sont :

- Dans l'insuffisance cardiaque ((avec ou sans diabète de type 2) : 1245.110 EMPEROR HF-Preserved, "Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction", étude randomisée, en double aveugle, versus placebo en groupe parallèle, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine 10 mg versus placebo en association au traitement standard recommandé chez des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée. Fin de la phase III : novembre 2020.

1245-0204 EMPULSE, étude randomisée, en double aveugle, versus placebo en groupe parallèle, évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'empagliflozine 10 mg chez des patients hospitalisés pour IC aiguë (de novo ou décompensation d'une IC chronique) et après stabilisation initiale.

- Dans l'insuffisance rénale (avec ou sans diabète de type 2, avec ou sans protéinurie) : 1245.137 EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin), étude randomisée, en double-aveugle, versus placebo, en groupe parallèle évaluant l'effet de l'empagliflozine en association au traitement optimal standard sur les événements cardio-rénaux chez des patients insuffisants rénaux. Fin de la phase III : S1 2022 à S4 2022 selon résultats de l'analyse intermédiaire. Calendrier non fourni par le laboratoire.

- Dans post-infarctus du myocarde (avec ou sans diabète de type 2) 1245-0202 (EMPACT-MI) étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupe parallèle, explorant l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine chez des patients adultes hospitalisés avec une IC aiguë. Calendrier non fourni par le laboratoire.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications souvent insidieuses telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC.

L'information du patient et de ses proches est également un enjeu important en favorisant une décision partagée qui tient compte des préférences du patient. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient est majeur. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques. Le contrôle de l'HbA1c n'est pas l'unique marqueur d'une prise en charge adéquate du diabète de type 2, qui doit intégrer la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

08.1 Dans le diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, les gliflozines ont fait l'objet de recommandations européennes et américaines¹⁴⁵ qui précisent que le risque cardiovasculaire du patient doit être pris en compte et orienter le choix du traitement, indépendamment de la valeur basale de l'HbA1c ou de la cible d'HbA1c. Selon ces recommandations, le traitement de première intention du diabète de type 2 reste la metformine associée aux mesures hygiéno-diététiques.

Selon le consensus des Sociétés Savantes Américaine et Européenne du diabète ADA/EASD mis à jour en décembre 2019¹⁴⁵, chez le patient DT2 à haut risque, le choix de prescrire un analogue du GLP1 ou un inhibiteur du SGLT2 pour réduire le MACE, le décès CV, l'insuffisance cardiaque, la maladie rénale, devraient être pris en compte.

En mars 2019, la Société Savante Américaine du diabète (ADA) a publié une mise à jour de ses recommandations pour renforcer le niveau de preuve disponible à la place des SGLT-2 dans la prise en charge médicamenteuse proposée¹³⁶. Chez les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, le traitement de seconde ligne est un agoniste du GLP-1 ou une gliflozine ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. Le choix peut se porter sur l'une ou l'autre de ces classes lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une maladie athéromateuse, en tenant compte des préférences du patient, mais aussi du coût plus élevé des agonistes du GLP-1.

¹⁴⁵ Buse, J. B. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 43, 487–493 (2020).

En France, la Société Francophone du Diabète (SFD), a publié en 2017 une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2^{146,147}. En 2017, la SFD n'avait pas positionné les inhibiteurs de SGLT2 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

En 2019, la SFD a publié une prise de position sur l'évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2¹⁴⁸ qui mentionnait notamment dans sa conclusion « Cette nouvelle option thérapeutique a démontré des effets protecteurs incontestables au niveau CV et rénal, reproduits de façon très constante, à la fois dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et dans les études d'observation versus comparateurs actifs. Leur positionnement préférentiel est d'ores et déjà reconnu chez les patients DT2 en prévention CV secondaire, avec insuffisance cardiaque ou avec atteinte rénale, dans la prise de position ADA-EASD 2018 et dans de nombreuses autres recommandations internationales ».

Les recommandations de la HAS⁵⁸ sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

08.2 Dans la sous entité des patients diabétiques avec une maladie rénale chronique

En France, la prévention primaire et secondaire de la maladie rénale chronique chez les patients avec un diabète de type 2 consiste en⁶¹ :

- une information et une éducation du patient ;
- un contrôle rigoureux de la glycémie. Il est nécessaire de définir une cible glycémique en fonction des comorbidités du patient et de son espérance de vie ;
- une optimisation de la tension artérielle dans le but de prévenir l'apparition de la maladie ou de ralentir sa progression ;
- un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

Le traitement de la MRC dépend de l'existence ou non d'une hypertension artérielle et/ou d'une albuminurie. Actuellement, les traitements à privilégier sont les IEC ou les ARA II (si les IEC sont mal tolérés ou contre-indiqués).

La Société Francophone de Diabétologie a préconisé en 2019 l'utilisation en 1^{ère} intention des inhibiteurs de SGLT2 chez les patients atteints d'une MRC et d'un diabète de type 2¹⁴⁹.

Au niveau européen et international, les recommandations les plus récentes préconisent l'utilisation des nouvelles classes thérapeutiques pour le traitement de la MRC chez le patient diabétique de type 2. Suite à un consensus¹⁵⁰, concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients, il est recommandé par les sociétés savantes européenne (EASD : European Association for the Study of Diabetes) et américaine (ADA : American Diabetes Association) d'utiliser en première intention les inhibiteurs de SGLT2 (avec ou sans maladie cardiovasculaire), afin de ralentir la progression de la maladie rénale. En cas d'intolérance ou de contre-indication, un agoniste des récepteurs GLP-1 peut être prescrit.

¹⁴⁶ Darmon, P. et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 11, 577–593 (2017).

¹⁴⁷ « Le groupe de travail a fait le choix de ne pas attribuer de grade aux propositions qui seront faites dans ce document car ces propositions sont, dans la majorité des cas, fondées sur des avis d'experts pour ce qui relève des stratégies thérapeutiques ».

¹⁴⁸ Bauduceau, B. et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 13, 195–209 (2019).

¹⁴⁹ Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, et al, pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2019 - Vol. 13 - N°2*

¹⁵⁰ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2018;41(12):2669-2701.

Place d'INVOKANA 100 mg (canagliflozine), de FORXIGA 10 mg (dapagliflozine), de XIGDUO (dapagliflozine/metformine), de JARDIANCE 10 mg, 25 mg (empagliflozine) et de SYNJARDY (empagliflozine/metformine) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines sont la classe la plus récente des antidiabétiques de type 2.

Les représentants de cette classe bloquent en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant son excrétion urinaire. A ce jour, cette classe comporte 4 molécules ayant une AMM en France : la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, et l'ertugliflozine ; cette dernière molécule n'ayant actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, le SMR des spécialités concernées étant insuffisant^{12,14}.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine.

Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II

La canagliflozine à la posologie de 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie dans l'étude CREDENCE sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire ». INVOKANA 100 mg (canagliflozine) est utilisé en 1^{ère} intention, après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines, en association à ce traitement standard.

Dans la mesure où la canagliflozine abaisse la volémie, la surveillance de la fonction rénale est importante, en particulier en cas de coprescription avec un diurétique.

Les associations fixes d'un inhibiteur de SGLT2 et de metformine qui s'administrent en deux prises quotidiennes, à savoir les spécialités XIGDUO 5 mg/1000 mg (dapagliflozine/metformine) et SYNJARDY 5 mg ou 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine/metformine) ont une place dans la stratégie thérapeutique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité 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 son association à un autre antidiabétique oral,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,

- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine/de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. 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.

L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation ; dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine dans le programme CANVAS, ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe. Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par la gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite

La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont également susceptibles d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par INVOKANA (canagliflozine) doit immédiatement être arrêté.

- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier.

- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par INVOKANA (canagliflozine) doit être interrompu et un traitement rapide (comportant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Il existe des incertitudes sur le profil de tolérance d'INVOKANA (canagliflozine), compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude CREDENCE.

Conformément à leur AMM, les spécialités à base de canagliflozine, de dapagliflozine et d'empagliflozine font l'objet d'une prescription initiale restreinte à certains spécialistes (diabétologue, endocrinologue, médecin interniste ainsi que néphrologue pour la canagliflozine) ; leur renouvellement est possible par tout prescripteur. La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.

Compte tenu de leur profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par l'une de ces molécules nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de sur-risque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les Plans de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doivent respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Enfin, la Commission souligne que des études^{151,152,153,154} récentes ont été publiées sur l'efficacité de gliflozines dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques et non diabétiques et dans la maladie rénale. Ces études, qui n'ont pas encore été intégrées à l'AMM des spécialités concernées, n'ont pas été prises en compte car en dehors du champ de la présente réévaluation dans le diabète de type 2.

¹⁵¹ M. Packer, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. published on August 29, 2020, at NEJM.org

¹⁵² Faiez Zannad, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020; 396: 819–29.

¹⁵³ Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. September 24, 2020, at NEJM.org.

¹⁵⁴ John J V McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

09 ANNEXE 1 : RESULTATS SUR LA VARIATION D'HbA1c

09.1 FORXIGA (dapagliflozine)

9.1.1 Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec FORXIGA (dapagliflozine)

Dans son avis du 23/04/2014, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/jour dans le diabète de type 2 notamment dans 8 études de phase III (5 études pivots en association à la metformine, ou un sulfamide ou à l'insuline dont 4 versus placebo, 1 versus comparateur actif ; 1 étude support dont l'objectif était d'évaluer l'effet sur la réduction du poids et 2 études complémentaires dans une population spécifique).

En monothérapie

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo, a inclus 145 patients diabétiques de type 2 depuis un peu plus de 2 ans, naïfs de tout traitement et insuffisamment équilibrés par les mesures hygiéno-diététiques, âgés en moyenne de 52 ans, en majorité obèses avec un taux moyen d'HbA1c de 8,0% dans le groupe dapagliflozine et de 7,8% dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement, une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j (-0,89%) en monothérapie **par rapport au groupe placebo** (-0,23%), soit une différence entre les 2 groupes de **-0,66% (IC95% [-0,96 ; -0,36], p<0,0001)**.

Cette étude ne correspond pas à la population de l'indication retenue par l'AMM. Aucun patient intolérant à la metformine n'a été inclus dans l'étude.

En bithérapie en association à la metformine

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine, en association à la metformine, par rapport à un placebo, chez 546 patients diabétiques de type 2 depuis environ 6 ans, âgés en moyenne de 52,7 ans dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j (n=135) et de 53,7 ans dans le groupe placebo avec près de 85% des patients âgés de moins de 65 ans, en majorité en surpoids ou obèses, avec un taux moyen d'HbA1c de 8,0% et insuffisamment équilibrés par un traitement par metformine seule à une dose moyenne de 1 800mg/j associé à des mesures hygiéno-diététiques.

Concernant le critère principal de jugement, **après 24 semaines de traitement**, une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe metformine + dapagliflozine 10 mg/j (-0,84%) **par rapport au** groupe metformine + **placebo** (-0,30%), soit une différence entre les 2 groupes de **-0,54% (IC95% [-0,74 ; -0,34], p < 0,0001)**.

En bithérapie en association à un sulfamide

- Etude versus placebo en association au glimépiride

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine, en association à un sulfamide (le glimépiride), par rapport à un placebo, chez 596 patients diabétiques de type 2 depuis plus de 7 ans, âgés en moyenne de 59 ans dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j (n=151) et de 60 ans dans le groupe placebo (n=146), en majorité en surpoids, avec un taux moyen d'HbA1c de 8,1% et insuffisamment équilibrés par un traitement par glimépiride à une dose moyenne de 4 mg/j associé à des mesures hygiéno-diététiques. Environ 80% des patients avaient des antécédents de pathologie cardiovasculaire.

Concernant le critère principal de jugement, **après 24 semaines de traitement**, une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe glimépiride + dapagliflozine (-0,82%) par rapport au groupe glimépiride + placebo (-0,13%), soit une différence entre les 2 groupes de **-0,68% (IC95% [-0,86 ; -0,51], p<0,0001)**.

- Etude versus glipizide en association à la metformine

Une étude randomisée, de non-infériorité, a comparé en double aveugle, pendant 52 semaines, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j à un sulfamide, le glipizide administré pour 72,5% à une posologie de 20mg/j, en bithérapie en association à la metformine, chez 814 patients diabétiques de type 2. A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans et en majorité en surpoids ou obèses. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 6,3 ans, le taux moyen d'HbA1c de 7,7% et 83,8% des patients dans le groupe glipizide, 86,9% sous dapagliflozine recevaient de la metformine à une posologie > 1 500 mg.

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre dapagliflozine et glipizide en termes de réduction du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de **0±0,06% IC95% [-0,12 ; 0,12]**. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant supérieure au seuil fixé (0,35%), la non-infériorité de la dapagliflozine par rapport au glipizide a été établie. Ce même résultat est retrouvé dans la population ITT.

Le profil d'évolution de l'HbA1c au cours des 52 semaines a été différent entre les 2 groupes de traitement :

- chez les patients traités par metformine + dapagliflozine, la réduction du taux d'HbA1c a été principalement observée durant les 12 premières semaines de traitement, puis le taux d'HbA1c a continué à diminuer progressivement jusqu'à la 52^{ème} semaine,
- chez les patients du groupe metformine + glipizide, il a été observé une diminution jusqu'à la 18^{ème} semaine puis une augmentation continue jusqu'à la 52^{ème} semaine.

En bithérapie en association à l'insuline et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine 10 mg/j, par rapport à un placebo, en association à l'insuline (\pm 1 ou 2 ADO) chez 807 patients diabétiques de type 2 depuis environ 14 ans, avec un taux moyen d'HbA1c de 8,5%, âgés en moyenne de 59 ans, en majorité en surpoids ou obèses, insuffisamment équilibrés avec un traitement par insuline (\pm 1 ou 2 ADO) associé à des mesures hygiéno-diététiques. La moitié des patients dans les 2 groupes était traitée par insuline seule, l'autre moitié par insuline + ADO. Il s'agissait le plus souvent de metformine seule (43% des patients dans le groupe dapagliflozine et 40% dans le groupe placebo).

Après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe insuline \pm ADO + dapagliflozine (-0,90%) par rapport au groupe insuline \pm ADO + placebo (-0,3%), soit une différence entre les 2 groupes de **-0,60%, IC95% [-0,74 ; -0,45] p<0,0001**.

Une analyse complémentaire, prévue au protocole, portant sur la réduction de l'HbA1c selon la présence ou non d'un ADO associé à l'insuline, a montré après 24 semaines de traitement :

- dans le groupe dapagliflozine en association à l'insuline + ADO : une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c par rapport au groupe insuline + ADO : - 0,94% versus -0,28% (différence entre les 2 groupes : -0,66%, IC95% [-0,86 ; -0,46]), indication en trithérapie en association à l'insuline + metformine
- dans le groupe dapagliflozine + insuline : une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c par rapport au groupe insuline seule : -0,86% versus -0,33% (différence entre les 2 groupes : -0,53%, IC95% [-0,74 ; -0,33]), indication en bithérapie en association à la metformine.

Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité de la dapagliflozine versus placebo, en association à 1 ou 2 ADO (la metformine le plus souvent) et/ou de l'insuline (prescrite dans environ 40% des cas), chez un total de 1 887 patients diabétiques de type 2 depuis 12 à 13 ans, avec un taux d'HbA1c à l'inclusion de 8,1%, âgés en moyenne de 63-64 ans, en majorité en surpoids ou obèses, ayant une pathologie cardiovasculaire, la plus fréquente étant une maladie coronaire, et une hypertension artérielle. Cette étude a évalué 2 co-critères principaux de jugement (variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale, % de patients vérifiant un critère composite défini par l'association des 3 items suivants : réduction absolue du taux d'HbA1c d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur initiale, réduction relative du poids d'au moins 3 % par rapport à la valeur initiale, réduction absolue de la pression artérielle systolique d'au moins 3mmHg par rapport à la valeur initiale). **Après 24 semaines de traitement**,

- une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine en association à un ADO ± insuline (qui comportait au moins une bithérapie chez 2/3 des patients) par rapport au traitement par ADO ± insuline :

-0,38% versus 0,08% dans une étude (différence entre les 2 groupes : **-0,46%, IC95% [-0,56 ; -0,37], p<0,0001**)

-0,33% versus 0,07% dans la seconde étude (différence entre les 2 groupes : **-0,40%, IC95% [-0,50 ; -0,30], p<0,0001**).

- la dapagliflozine en association à un traitement par ADO ± insuline a permis l'obtention du critère composite (en % de patients répondeurs) chez un nombre de patients significativement plus important par rapport au traitement par ADO ± insuline :

11,7% (52/444) versus 0,9% (4/451) dans une étude (différence entre les 2 groupes : 9,9%, IC95% [7,0 ; 12,9], p<0,0001).

10,0% (47/468) versus 1,9% (9/469) dans l'autre étude (différence entre les 2 groupes : 7,0%, IC95% [4,3 ; 9,8], p<0,0001).

Des résultats comparables ont été observés dans les deux strates d'âge (< 65 ans, > 65 ans).

Les dates de développement de la dapagliflozine, des gliptines et des analogues du GLP1, n'auraient pas permis de comparaison directe avec ces traitements. Le laboratoire a ainsi fourni les résultats d'une comparaison indirecte entre la dapagliflozine et les incrétines (gliptines et analogues du GLP1) pour l'indication en association à l'insuline. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette comparaison indirecte pour hiérarchiser les traitements entre eux.

Globalement, l'effet de la dapagliflozine en termes de réduction du taux d'HbA1c est très modeste (il a varié selon les études de -0,55% à -0,68%) et proche du seuil de pertinence clinique de -0,5%. On ne dispose que d'une étude versus comparateur actif (étude de non-infériorité). Il n'y a pas de comparaison directe et de bon niveau de preuve versus les bithérapies ou trithérapies recommandées. L'indication en bithérapie en association à l'insuline a été évaluée chez 50% des patients de l'étude, celle en trithérapie en association à l'insuline + metformine chez environ 45% des patients. Dans cette étude, un groupe de comparaison avec un schéma optimisé d'insulinothérapie aurait été utile pour discerner l'intérêt de l'ajout de la dapagliflozine.

Le pourcentage de patients répondeurs (atteinte de l'objectif de taux d'HbA1c < 7%), lorsqu'il a été évalué, a varié de 20% à 40% dans le groupe dapagliflozine et de 10% à 25% dans le groupe placebo.

Les résultats des 2 études réalisées dans des populations spécifiques de patients avec hypertension artérielle ne sont pas suffisants pour conclure en termes de morbidité au vu des cocritères de jugement principaux intermédiaires et non cliniques.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

Dans son avis de réévaluation et d'extension d'indication (en trithérapie) du 7 octobre 2015, la Commission a évalué 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 hypoglycémifiants 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 hypoglycémifiant, 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.

09.2 XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

9.2.1 Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec XIGDUO (dapagliflozine/metformine)

Dans son avis du 7 octobre 2015, la Commission a examiné les données d'une étude de bioéquivalence, d'une étude de pharmacocinétique et de 6 études cliniques de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine ou par la sitagliptine (±metformine) ou l'insuline (± 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 systématiques¹⁶ 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 ± 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.

09.3 INVOKANA (canagliflozine)

9.3.1 Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec INVOKANA (canagliflozine)

La demande initiale de prise en charge des spécialités INVOKANA (canagliflozine) 100 mg et 300 mg s'appuyait sur les données d'études cliniques de phase III réalisées chez des patients diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat et traités par canagliflozine (avis du 5/11/2014) :

- En monothérapie versus placebo : étude DIA3005¹⁵⁵,
- En bithérapie avec la metformine dans deux études, versus les associations :
 - metformine/placebo dans l'étude DIA3006¹⁵⁶,
 - metformine/glimépiride (sulfamide) dans l'étude DIA3009¹⁵⁷,
- En trithérapie avec l'association metformine/sulfamide dans deux études, versus :
 - la trithérapie metformine/sulfamide/placebo dans l'étude DIA3002¹⁵⁸,
 - la trithérapie metformine/sulfamide/sitagliptine dans l'étude DIA3015¹⁵⁹,
- En trithérapie avec l'association metformine/pioglitazone dans l'étude DIA3012, versus la trithérapie metformine/pioglitazone/placebo ; en raison de la suspension de l'utilisation de la pioglitazone en France en 2011, l'étude DIA3012 n'est pas retenue par la Commission.

Ainsi que 3 études de phase III réalisées dans des populations particulières, ayant comparé l'association de la canagliflozine au placebo, en monothérapie ou en association à un autre antidiabétique :

- Etude DIA3010¹⁶⁰ chez les patients âgés de 55 à 80 ans,
- Etude DIA3008 chez les patients avec un facteur de risque cardiovasculaire : il s'agit d'une étude de tolérance comportant deux sous-études : l'une réalisée chez les patients traités par sulfamide, et l'autre chez les patients traités par insuline ;
- Etude DIA3004¹⁶¹ chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ; ce critère étant une contre-indication à l'initiation de la canagliflozine (cf.posologie), cette étude n'a pas été retenue.

Le dossier comportait également une méta-analyse de comparaison indirecte évaluant l'efficacité relative de la canagliflozine par rapport aux analogues du GLP1.

Le critère de jugement principal utilisé dans toutes ces études était la variation d'HbA1c, sur des périodes prédéfinies.

Etude en monothérapie

L'étude DIA3005 a inclus 584 patients âgés en moyenne de 55 ans, avec un diabète de type 2 depuis environ 4 ans, et randomisés en 3 groupes : canagliflozine 100 mg, 300 mg et placebo ; la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg a été démontrée par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c à **26 semaines** chez des patients naïfs de traitement ou sous ADO en

¹⁵⁵ Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372-82.

¹⁵⁶ Lavalley-González F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013 56:2582–2592.

¹⁵⁷ Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase III non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.

¹⁵⁸ Wilding JP. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1267-82.

¹⁵⁹ Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013.36:2508-15.

¹⁶⁰ Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin Treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital Practice* 2013;41:72-84.

¹⁶¹ Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-73

monothérapie (48%). La différence intergroupe avec le placebo a été **-0,9 (± 0,1 ; IC95% [-1,1;-1,3])** pour la canagliflozine 100 mg ; et **-1,2 (± 0,1 ; IC95% [-1,3;-0,99])** pour la canagliflozine 300 mg. L'absence de comparaison de la canagliflozine à un autre antidiabétique oral, ainsi que la méconnaissance de l'antidiabétique oral administré précédemment à l'étude, ne permet pas de positionner et d'évaluer INVOKANA en monothérapie par rapport aux sulfamides, INVOKANA (canagliflozine) étant indiqué chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.

Etudes en bithérapie en association avec la metformine

Deux études cliniques avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec la metformine, l'une versus placebo (étude DIA3006) et l'autre versus un sulfamide, le glimépiride (DIA3009).

L'étude DIA3006 a inclus 1 284 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,9%. Ces patients ont été randomisés en 4 groupes selon un schéma 2 :2 :2 :1 (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo, sitagliptine 100 mg), sur une durée de 26 semaines. Le groupe sitagliptine a servi de comparateur actif à une analyse secondaire de non-infériorité se muant en étude de supériorité sur une période de 52 semaines.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de **-0,6 (± 0,1 ; IC95% [-0,8 ; -0,5])** pour la canagliflozine 100 mg et de **-0,8 (± 0,1 ; IC95% [-0,9 ; -0,6])** pour la canagliflozine 300 mg.

Il est à noter que la canagliflozine a été **non-inférieure à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines** avec une différence intergroupe en per protocole de 0,12% (± 0,06 ; IC95% [0,01;0,24]) pour la canagliflozine à 100 mg et de -0,03 % (± 0,06 ; IC95% [-0,15;0,09]) pour la canagliflozine 300 mg, en considérant une marge de non-infériorité de 0,30%. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage de 300 mg uniquement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été légèrement inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité **(-0,15 ; IC95% [-0,27;-0,03])**. Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (28% des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 35% du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

L'étude DIA3009 a inclus 1 452 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,8 %. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, glimépiride.

Cette étude a montré **la non-infériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 52 semaines par rapport au glimépiride**, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le groupe glimépiride de -0,01 (±0,05 ; IC95% [-0,11 ; 0,09]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,12 (±0,05 ; IC95% [-0,22 ; -0,02]) pour la canagliflozine 300 mg, respectant la borne supérieure de non-infériorité pour l'intervalle de confiance à 95% fixée à 0,30.

Au total, ces études ont montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg en association à la metformine à doses suffisantes par rapport au placebo, et la non-infériorité des deux dosages par rapport au glimépiride (sulfamide) en prenant une borne de non-infériorité de 0,30% en accord avec les recommandations. La non-infériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg a été démontrée dans un deuxième temps. Dans les deux études, la diminution d'HbA1c entre l'inclusion et 26 ou 52 semaines a été de 0,8 à 0,9% pour la canagliflozine, à partir d'une valeur moyenne du taux d'HbA1c à l'inclusion modérément élevée (7,8%).

Etudes en trithérapie en association avec metformine/sulfamide

Deux études avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec metformine/sulfamide, l'une contre placebo (étude DIA3002) et l'autre contre une gliptine, la sitagliptine (DIA3015).

L'étude DIA3002 a inclus 469 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 10 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de **-0,7 (± 0,1 ; IC95% [-0,9;-0,5])** pour la canagliflozine 100 mg et de **-0,9 (±0,1 ; IC95% [-1,1;-0,7])** pour la canagliflozine 300 mg.

L'étude DIA3015 a inclus 756 patients âgés en moyenne de 57 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Environ 33 % des patients sont sortis de l'étude, principalement en raison de la non atteinte des objectifs glycémiques au cours de l'étude. Ces patients ont été randomisés en deux groupes : canagliflozine 300 mg, sitagliptine 100 mg.

Cette étude a montré **la non-infériorité de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines**, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe par rapport à la sitagliptine de -0,21 en per protocole (IC95% [-0,34 ; -0,08]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITT modifiée. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance en ITT modifiée a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,37 ; IC95% [-0,50 ; -0,25]). Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (34 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 45 % du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

Au total, ces études ont montré la supériorité de la canagliflozine en association avec la metformine et un sulfamide (glimépiride) par rapport au placebo, ainsi que, pour le dosage de 300 mg uniquement, la non-infériorité en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations, puis la supériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg. Il est à noter qu'un tiers des patients a été exclus de l'étude de non-infériorité, principalement en raison de la non atteinte des objectifs glycémiques fixés. Il est regrettable que le dosage de 100 mg n'ait pas été évalué. La variation d'HbA1c avec la canagliflozine en trithérapie, par rapport à l'inclusion a été de 0,8 % pour la dose de 100 mg et de 1 % pour la dose de 300 mg (à 26 et 52 semaines) à partir d'une valeur d'HbA1c de 8,1 %.

Etudes en populations particulières (dont étude en association avec l'insuline)

Etude DIA3010 chez les patients âgés de 55 à 80 ans.

L'étude DIA3010 a inclus 714 patients âgés en moyenne de 64 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 12 ans. Ces patients ont été randomisés en trois groupes (canagliflozine 100mg, canagliflozine 300 mg, placebo).

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 26 semaines, seule ou en association à d'autres ADO (principalement metformine, et metformine/sulfamide en association pour 50 % d'entre eux) par rapport au placebo en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,6 (± 0,1 ; IC95% [-0,7;-0,4]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,7 (± 0,1 ; IC95% [-0,8;-0,6]) pour la canagliflozine 300 mg.

Etude DIA3008 chez les patients à risque cardio-vasculaire

Deux sous-études de l'étude de tolérance DIA3008 réalisée chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé ont évalué l'efficacité de la canagliflozine contre placebo, en association avec les sulfamides d'une part, et l'insuline d'autre part ; ces molécules pouvant elles-mêmes être associées à d'autres ADO.

Dans la sous-étude en association avec les sulfamides, le nombre de patients nécessaires n'a pas été atteint.

La sous-étude réalisée en association avec l'insuline (à une dose ≥20UI/j) a inclus 2 072 patients qui étaient randomisés en trois groupes (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo). Ces patients étaient âgés en moyenne de 63 ans et avaient un diabète de type 2 depuis un peu plus

de 16 ans, le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,3 %. Près de deux tiers des patients étaient en obésité.

A 18 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg en association à par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,6 ($\pm 0,1$; IC95% [-0,7;-0,5]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,7 ($\pm 0,1$; IC95% [-0,8;-0,7]) pour la canagliflozine 300 mg.

Au total, ces études ont démontré la supériorité de la canagliflozine contre placebo chez le patient âgé ainsi que chez le patient avec risque cardiovasculaire en association avec l'insuline, ainsi que dans la sous-population insuline/metformine. L'étude DIA3008 est la seule étude pourvoyeuse d'une évaluation de la canagliflozine en association avec les sulfamides ou l'insuline. Toutefois, l'évaluation en association avec les sulfamides, n'atteignant pas le nombre de patients nécessaires, ne peut être prise en compte.

La supériorité de la canagliflozine en association avec l'insuline a été évaluée sur une période plus courte (18 semaines) avec une quantité d'effets modérée. Le pourcentage de patients répondeurs apparaît faible et la différence avec le placebo est de 11,5% pour le dosage de 100 mg et de 17,5% pour le dosage de 300 mg.

Par ailleurs, ces évaluations ont été réalisées dans des populations avec une hétérogénéité de traitements ADO associés.

09.4 JARDIANCE (empagliflozine)

9.4.1 Rappel des résultats des études ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c avec JARDIANCE (empagliflozine)

Dans son avis d'inscription en date du 17/12/2014, la Commission avait évalué les données de 5 études de phase III, randomisées, contrôlées, en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement antidiabétique.

Les résultats sur le critère de jugement principal commun à toutes ces études, à savoir la variation d'HbA1c, sur des périodes prédéfinies figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 69 : résultats d'efficacité avec l'empagliflozine

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
Monothérapie (Etude 1245.20)	Patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques. HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$.	Placebo (n=228) Empagliflozine 10 mg (n=224) Empagliflozine 25 mg (n=224) Sitagliptine (n=223)	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée : entre empagliflozine 10 mg et placebo -0,74% (IC97,5% : [-0,90 ; -0,57], p<0,0001). entre empagliflozine 25 mg et placebo -0,85% (IC97,5% : [-1,01 ; -0,69], p<0,0001).
Bithérapie avec metformine (Etude 1245.28)	HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$ malgré une posologie quotidienne de metformine à la dose maximale tolérée ≥ 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines avant la randomisation	Glimépiride: dose initiale de 1 mg puis titration jusqu'à un maximum de 4 mg/jour, per os (n=780) Empagliflozine : 25 mg par jour, per os, (n=765) associé à la metformine à la dose stable d'inclusion	<u>A 104 semaines :</u> Différence moyenne ajustée - 0,11% (IC97,5% : [-0,20 ; -0,01] ; p<0,0001). Borne supérieure de l'IC97,5% entre les groupes < au seuil prédéfini de 0,3 : non-infériorité de la bithérapie empagliflozine+MET par rapport à la bithérapie glimépiride+MET (p<0,0001). (p supériorité = 0,0153)

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
Bithérapie avec metformine (Etude 1245.23a)	HbA1c \geq 7,0% et \leq 10% malgré une posologie de metformine à dose maximale tolérée \geq 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines, \pm sulfamide hypoglycémiant Les patients sélectionnés et qui avaient une HbA1c \geq 7,0% et \leq 10% étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement d'inclusion reçu, soit metformine seule (étude 1245.23a), soit metformine et sulfamide hypoglycémiant (étude 1245.23b).	Placebo (n=207) Empagliflozine 10 mg (n=217) Empagliflozine 25 mg (n=213) Associé à la metformine	A 24 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo: -0,57% (\pm 0,07%) ; IC97,5% : [-0,72 ; -0,42] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg -0,64% (\pm 0,07%) ; IC97,5% : [-0,79 ; -0,48] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
Trithérapie avec metformine+sulfamide hypoglycémiant (Etude 1245.23b)		Placebo (n=225) Empagliflozine 10 mg (n=225) Empagliflozine 25 mg (n=216) Associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	A 24 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo: -0,64% (\pm 0,07%) ; IC97,5% [-0,79 ; -0,49] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,59% (\pm 0,07%) ; IC97,5% [-0,74 ; -0,44] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.33)	HbA1c>7,0% et \leq 10% malgré une posologie stable d'insuline basale (glargine ou detemir \geq 20 UI/jour, ou NPH \geq 14 UI/jour) \pm antidiabétiques (metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant).	Placebo (n=170) Empagliflozine 10 mg (n=169) Empagliflozine 25 mg (n=155)	A 18 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo était de : -0,56% ; IC97,5% : [-0,78 ; -0,33] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,70% ; IC97,5% : [-0,93 ; -0,47] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.49)	HbA1c \geq 7,5% et \leq 10% malgré une posologie stable d'insuline basale/bolus associée ou non à la metformine (dose totale d'insuline >60 UI/jour).	Placebo (n=188) Empagliflozine 10 mg (n=186) Empagliflozine 25 mg (n=189)	A 18 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo de : -0,44% ; IC97,5% : [-0,61 ; -0,27] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,52% ; IC97,5% : [-0,69 ; -0,35] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Une étude a été réalisée dans l'indication en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques, mais qui n'avaient pas reçu de metformine. Or, en monothérapie, d'après le libellé de l'indication de l'AMM, JARDIANCE serait réservé aux patients intolérants à la metformine. Les résultats de cette étude ne peuvent donc être pris en compte.

En bithérapie avec un sulfamide, on ne dispose pas de données cliniques.

En association avec l'insuline seule (bithérapie), les populations incluses représentaient moins de 15% de l'effectif dans l'étude avec l'insuline basale et environ 30% de l'effectif dans celle avec l'insuline basale/bolus. Ces faibles effectifs ne permettent pas d'interpréter de façon fiable les résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline seule. Pour évaluer la quantité d'effet de l'empagliflozine en trithérapie avec l'insuline et la metformine, on ne dispose que de données d'études ayant inclus une population hétérogène de patients dont seulement 40% dans l'étude avec insuline basale et environ 70% dans l'étude avec insuline basale/bolus étaient non contrôlés sous une bithérapie insuline + metformine. Les résultats en termes de variation de l'HbA1c

dans ces populations de patients, issues d'analyses en sous-groupes non prévues à priori dans le protocole, n'ont qu'un caractère exploratoire et ne peuvent, par conséquent, pas être pris en compte. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline a été réalisée sur une durée courte de 18 semaines.

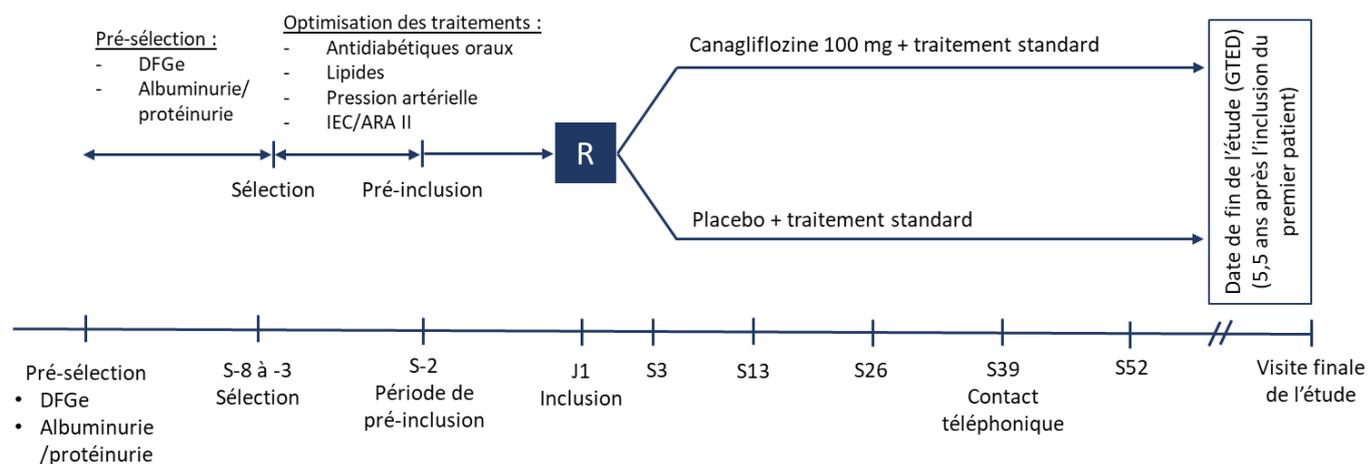
En bithérapie avec la metformine, l'étude versus placebo ne met pas en évidence une différence notable d'efficacité entre les 2 dosages d'empagliflozine.

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, une efficacité plus importante sur la variation d'HbA1c était observée par rapport au placebo avec 10 mg/jour d'empagliflozine qu'avec 25 mg/jour. L'effet de l'empagliflozine sur la baisse de l'HbA1c apparaît modeste dans cette étude. Au regard des résultats de ces 2 études, la Commission s'interroge sur la pertinence de l'utilisation d'une posologie de 25 mg/jour.

Dans l'étude en bithérapie avec la metformine réalisée versus un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, l'empagliflozine à la posologie de 25 mg/jour (soit la posologie maximale de l'AMM) a été comparée à une posologie journalière de glimépiride comprise entre 1 et 4 mg/jour (alors que la dose maximale de glimépiride recommandée par l'AMM est de 6 mg/jour). Dans ces conditions, même si les résultats statistiques mettent en évidence une supériorité de l'empagliflozine versus le glimépiride, il est nécessaire de moduler cette conclusion au regard des posologies utilisées dans les 2 groupes de cette étude.

Une étude conduite sur 24 semaines chez des patients insuffisant rénaux, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c [7,0;10,0]) sous traitement antidiabétique adéquat a mis en évidence une réduction modeste et de pertinence clinique discutable de l'HbA1c avec l'empagliflozine versus placebo de -0,42 % [-0,56, -0,28] ($p < 0,0001$) chez les patients avec insuffisance rénale modérée.

Chez des patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, hypertendus (pression artérielle systolique comprise entre 130 et 159 mmHg et pression artérielle diastolique comprise entre 80 et 99 mmHg), l'ajout de l'empagliflozine (quelle que soit la dose 10 mg et 25 mg) a permis de contrôler la glycémie, sur le critère du taux d'HbA1c à court terme (12 semaines), avec une différence versus placebo de -0,62 ou -0,65%. Dans les groupes empagliflozine (quelle que soit la dose), la pression artérielle systolique moyenne sur 24h a diminué.



S : semaine, J : jour, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, GTED : global trial end date, R : randomisation