

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
23 avril 2014

### FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 34 009 266 498-0 7)

B/30 (CIP : 34 009 266 499-7 5) – conditionnement unitaire

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	Dapagliflozine
Code ATC (2014)	A10BX09 (antidiabétique oral)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) pour la boîte de 28 et de 30 <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) pour la boîte de 30
Indications concernées	<p>« <b>FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :</b></p> <p><b><u>Monothérapie</u></b> 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><b><u>Association thérapeutique</u></b> En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations). »</p> <p><b><i>Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription en monothérapie</i></b></p>

SMR	<p>Le service médical rendu par FORXIGA est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale</li> <li>- modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide</li> <li>- insuffisant en bithérapie en addition à l'insuline pour une prise en charge par la solidarité nationale.</li> <li>- modéré en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine</li> </ul>
ASMR	<p><u>Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline : sans objet</u></p> <p><u>Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide et trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :</u>  Compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la Commission ne peut reconnaître un progrès pour FORXIGA.</p> <p>Aussi, la Commission de la transparence considère que FORXIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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.</p>
Recommandations	-

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date (procédure centralisée) : 12 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classement ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques sauf insuline A10BX Autres antidiabétiques sauf insuline A10BX09 dapagliflozine

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription pour un nouvel antidiabétique oral, la dapagliflozine, dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, en bithérapie en association à des antidiabétiques oraux (ADO), en bithérapie en association à une insuline basale et en trithérapie en association à un ADO et une insuline basale. Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription en monothérapie.

La dapagliflozine est le 1<sup>er</sup> représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2). La dapagliflozine réduit la réabsorption rénale du glucose et favorise ainsi son excrétion urinaire. Elle présente la particularité d'agir de façon indépendante de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

### Monothérapie

Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

### Association thérapeutique

En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations). »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Monothérapie et association thérapeutique

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et son efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

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

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Sujets âgés (≥ 65 ans)

En général, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée.

#### Population pédiatrique

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

#### Mode d'administration

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3,4</sup>

---

Objectif du traitement dans le diabète de type 2 : réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Objectif glycémique : selon les recommandations de la HAS (2013), il doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif  $\leq 6,5\%$  est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge  $> 75$  ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée ( $< 5$  ans) ; longue durée d'évolution du diabète ( $> 10$  ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

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

### Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations récentes de la HAS, dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandée est la suivante :

- **monothérapie** par metformine

### Associations préconisées en bithérapie :

- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une **monothérapie par metformine**, l'association metformine+sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.
- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés:
  - association metformine+repaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire),

---

<sup>1</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>2</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>3</sup> ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

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

- association metformine+ inhibiteurs des alphaglucohydrolases (si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante),
  - association metformine+ inhibiteurs de la DPP-4/gliptines (si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes).
- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une **monothérapie par sulfamide hypoglycémiant** (metformine non tolérée ou contre indiquée) et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés:
- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucohydrolases,
  - association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

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

#### **Associations préconisées en trithérapie :**

- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucohydrolases
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4/gliptine.

#### **Associations préconisées avec l'insulinothérapie :**

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

- la metformine sera poursuivie,
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du repaglinide sera adaptée, si besoin, en fonction du schéma insulinique,
- les inhibiteurs de la DPP4 et les inhibiteurs des alphaglucohydrolases seront arrêtés,
- l'association insuline+analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé.

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

Les dernières recommandations nationales ou internationales ne citent pas formellement la place des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

## **06** COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

*Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué sont les médicaments disponibles et pouvant être prescrits au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.*

### **06.1** Médicaments

La dapagliflozine est le 1<sup>er</sup> représentant de la nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2. Il n'existe, par conséquent, pas d'autre médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités indiquées dans le traitement du diabète de type 2 **en association** :

- Chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de **metformine** en monothérapie associée à des mesures hygiéno-diététiques :
  - sulfamides hypoglycémiant
  - glinides
  - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
  - gliptines
  - analogues du GLP1 par voie injectable
  
- Chez des patients diabétiques de type 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 alphaglucosidases intestinales
  - analogues du GLP1 par voie injectable
  - gliptines
  
- Chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement par **insuline seule ou avec un traitement antidiabétique oral**, en association avec des mesures hygiéno-diététiques :
  - metformine
  - sulfamides
  - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
  - gliptines
  - analogues du GLP1

Les indications et les résultats des évaluations par la CT de l'ensemble de ces différentes spécialités sont présentés dans le tableau en annexe.

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

FORXIGA a été homologué par la FDA en janvier 2014.

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Dossier soumis	Evaluation en cours	Toutes les indications de l'AMM
Italie	Dossier soumis	En cours	Toutes les indications de l'AMM
Belgique	Dossier soumis	En cours	En association à la metformine/sulfamide
Danemark	Décembre 2012	Oui	Toutes les indications de l'AMM
UK	Janvier 2013	Oui	En association à la metformine/insuline
Suède	Juin 2013	Oui	En association à la metformine/sulfamide/insuline
Pays-Bas	Juillet 2013	Oui	En association à la metformine/insuline
Finlande	Août 2013	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Autriche	Août 2013	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Australie	Août 2013	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Norvège	Septembre 2013	Oui	En association à la metformine/sulfamide
Espagne	Septembre 2013	Oui	Toutes les indications de l'AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande d'inscription l'ensemble des études du développement clinique de la dapagliflozine qui comporte 11 études cliniques de phase III dont 7 études pivots et 4 études supports.

Les 7 études pivots sont les suivantes :

- 2 études en monothérapie chez des patients naïfs de traitement versus placebo (études MB102013<sup>5</sup> et MB102032 *hors posologie de l'AMM*)
- 4 études comparant la dapagliflozine à un placebo, en association avec un ou plusieurs autre(s) antidiabétique(s) :
  - 1 étude en association à la metformine (étude MB102014<sup>6,7</sup>)
  - 1 étude en association au glimépiride (étude D1690C00005<sup>8</sup>)
  - 1 étude en association à l'insuline ± 1 ou 2 antidiabétiques oraux-ADO (étude D1690C00006<sup>9</sup>)
  - 1 étude en association à la pioglitazone (étude MB102030), *non retenue par la Commission, les spécialités à base de pioglitazone n'étant plus disponibles en France*
- 1 étude de non infériorité versus glipizide, en association à la metformine (étude D1690C00004<sup>10</sup>).

Les 4 études supports sont :

- 2 études comparant l'association initiale de dapagliflozine + metformine à libération prolongée (LP) à la dapagliflozine seule et à la metformine LP seule, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique (*non retenue par la Commission car la dapagliflozine n'est pas indiquée en association avec la metformine chez les patients naïfs et la forme LP de metformine n'est pas commercialisée en France*)
- 1 étude comparant la dapagliflozine au placebo, en association au traitement antidiabétique préexistant, chez des diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée (*non retenue car l'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez ce type de patients*)
- 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 (étude D1690C00012<sup>11</sup>).

Deux études complémentaires de phase III ont été soumises en cours de procédure d'enregistrement d'AMM. Il s'agit de 2 études comparant la dapagliflozine à un placebo en association à un traitement par ADO et/ou insuline, chez des diabétiques de type 2 ayant une pathologie cardiovasculaire associée ou non à une hypertension artérielle (études D1690C00018 et D1690C00019).

---

<sup>5</sup> Ferrannini et al. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. *Diabetes Care* 33:2217–2224, Oct 2010.

<sup>6</sup> Bailey et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* June 2010.

<sup>7</sup> Bailey et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* Feb 2013

<sup>8</sup> Strojek et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 928–938, 2011.

<sup>9</sup> Wilding et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Ann Intern Med.* 2012;156:405-415

<sup>10</sup> Nauck et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin. *Diabetes Care* August 4, 2011

<sup>11</sup> Jan Bolinder et al. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):1020–1031



**Ainsi 8 études de phase III (5 études pivots en association dont 4 versus placebo, 1 versus comparateur actif, 1 étude support et 2 études complémentaires dans une population spécifique) seront décrites.**

Par ailleurs, dans l'ensemble des études, 3 posologies de dapagliflozine ont été testées: 2,5 mg/j, 5 mg/j et 10 mg/j. Seuls les résultats correspondant à la posologie de 10 mg/j, validée par l'AMM, seront présentés dans le présent document.

On dispose également des résultats d'une comparaison indirecte pour l'indication en association à l'insuline.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes versus placebo

#### 8.1.1.1. En monothérapie (étude MB102013)

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance, pendant 24 semaines, de la dapagliflozine à la posologie de 2,5 mg/j, 5 mg/j et 10 mg/j, par rapport à un placebo, en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 avec un taux d'HbA1c  $\geq 7,0\%$  et  $\leq 10,0\%$ , naïfs de tout traitement et insuffisamment équilibrés par les mesures hygiéno-diététiques.

**Les résultats de cette étude sont présentés. Cependant il convient de rappeler que l'inscription de dapagliflozine 10mg/j en monothérapie n'est pas sollicitée par le laboratoire.**

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement à l'inclusion. La majorité des patients était âgée de moins de 65 ans, l'âge moyen étant de 50,6 ans dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j (n=75) et 52,6 ans dans le groupe placebo (n=70). Le poids moyen des patients était de 94 kg dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j et de 89 kg dans le groupe placebo. Plus de 90% des patients étaient en surpoids ( $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ ), 73% des patients du groupe dapagliflozine et 64% des patients du groupe placebo étaient obèses ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ). L'ancienneté moyenne du diabète était d'un peu plus de 2 ans dans les deux groupes, le taux moyen d'HbA1c était de 8,0% dans le groupe dapagliflozine et de 7,8% dans le groupe placebo.

Résultats sur le critère principal de jugement : variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale

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],  $p < 0,0001$ ).

Note : 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 effet, les patients inclus étaient tous naïfs de traitement.

#### 8.1.1.2. En association

Tableau 1 : présentation des études

Etudes	<b>MB102014</b> Dapagliflozine + metformine	<b>D1690C00005</b> Dapagliflozine + sulfamide	<b>D1690C00006</b> Dapagliflozine + insuline
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine, en association à la metformine, par rapport à un placebo, chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés par un traitement par metformine seule à une posologie $\geq 1\ 500$ mg/jour associé à des mesures hygiéno-diététiques.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine, en association à un sulfamide (le glimépiride), par rapport à un placebo, chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés par un traitement par glimépiride seul à une posologie de 4 mg/jour associé à des mesures hygiéno-diététiques.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine, par rapport à un placebo, en association à l'insuline ( $\pm 1$ ou 2 ADO) chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés avec un traitement par insuline ( $\pm 1$ ou 2 ADO) associé à des mesures hygiéno-diététiques.
Méthodologie	Etude de phase III, randomisée 1 :1 :1 :1, en double aveugle, versus placebo, en association à la metformine. Phase d'extension ayant pour objectif principal l'évaluation de la tolérance	Etude de phase III, randomisée 1 :1 :1 :1, en double aveugle, versus placebo, en association au glimépiride. Phase d'extension ayant pour objectif principal l'évaluation de la tolérance	Etude de phase III, randomisée 1 :1 :1 :1, en double aveugle, stratifiée selon la prise d'ADO ou non, versus placebo, en association à l'insuline associée ou non à 1 ou 2 ADO. Phase d'extension ayant pour objectif principal l'évaluation de la tolérance
Durée de l'étude	24 semaines + extension de 78 semaines	24 semaines + extension de 24 semaines	24 semaines + extensions de 24 et 56 semaines
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge de 18 à 77 ans</li> <li>- Diabète de type 2 avec HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> et <math>\leq 10,0\%</math></li> <li>- Patients recevant un traitement antidiabétique à dose stable depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion par metformine (posologie <math>\geq 1\ 500</math> mg/j)</li> <li>- Indice de masse corporelle (IMC) <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge <math>\geq 18</math> ans</li> <li>- Diabète de type 2 avec HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> et <math>\leq 10,0\%</math></li> <li>- Patients traités par sulfamide hypoglycémiant à posologie <math>\geq \frac{1}{2}</math> dose maximale recommandée</li> <li>- IMC <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge de 18 à 80 ans</li> <li>- Diabète de type 2 avec HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> et <math>\leq 10,5\%</math></li> <li>- Patients recevant un traitement antidiabétique à dose stable moyenne depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion par insuline <math>\geq 30</math> UI /j <math>\pm 1</math> ou 2 ADO à dose stable depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion (metformine <math>\geq 1\ 500</math> mg/j ou dose maximale tolérée ou autre ADO à une posologie <math>\geq \frac{1}{2}</math> dose maximale recommandée</li> <li>- IMC <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète de type 1, diabète insipide, diabète induit par des corticostéroïdes</li> <li>-Diabète mal contrôlé symptomatique (présence de symptômes tels que polyurie et polydipsie marquées associées à une baisse de poids &gt; 10% dans les 3 mois précédant l'inclusion dans les études et/ou une acidocétose)</li> <li>-Créatininémie <math>\geq 1,5</math> mg/dL (133 <math>\mu</math>mol/L) pour les hommes et <math>\geq 1,4</math> mg/dL (124 <math>\mu</math>mol/L) pour les femmes</li> <li>-ASAT ou ALAT &gt; 3 fois la limite supérieure de la normale</li> <li>-Hypertension artérielle sévère non contrôlée (PAS <math>\geq 180</math>mmHg et/ou PAD <math>\geq 110</math>mmHg)</li> <li>-Antécédent cardiovasculaire majeur dans les 6 mois précédant l'étude</li> <li>-Insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV)</li> <li>Pathologie hépatique ou rénale active ou instable</li> </ul>		
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metformine + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5mg/j ou 10 mg/j</li> <li>- metformine + placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glimépiride 4 mg + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5 mg/j ou 10 mg/j</li> <li>- glimépiride 4 mg + placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuline <math>\pm 1</math> ou 2 ADO + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5 mg/j ou 10 mg/j</li> <li>- insuline <math>\pm 1</math> ou 2 ADO + placebo</li> </ul>
Critère principal de jugement	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale		

Principaux critères secondaires de jugement (dans l'ordre de l'analyse séquentielle hiérarchisée)	variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion variation du poids depuis l'inclusion proportion de patients atteignant un taux HbA1c < 7%	variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion variation du poids depuis l'inclusion variation de la dose moyenne quotidienne d'insuline depuis l'inclusion pourcentage de patients avec une réduction ≥ 10% de la dose moyenne quotidienne d'insuline proportion de patients atteignant un taux HbA1c < 7%
Calcul du nombre de sujets nécessaires	136 patients devaient être inclus dans chaque groupe de traitement pour détecter une réduction des moyennes du taux d'HbA1c de 0,5%, à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, avec un écart-type commun de 1,1% et une puissance de 90%	161 patients devaient être inclus dans chaque groupe de traitement pour détecter une réduction des moyennes du taux d'HbA1c de 0,5%, à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, avec un écart-type commun de 1,2% avec une puissance de 90%
Méthode d'analyse statistique	<p><u>Concernant le critère principal de jugement :</u> une méthode pour contrôler le risque d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre.</p> <p><u>Concernant les critères secondaires de jugement :</u> une analyse statistique séquentielle hiérarchisée prévue au protocole, a été implémentée indépendamment pour chaque dose de dapagliflozine, afin de contrôler le risque alpha.</p>	

## Résultats des études :

### Etude MB102014 : dapagliflozine en association à la metformine

Un total de 546 patients a été randomisé dans l'étude, parmi lesquels 135 patients dans le groupe metformine + dapagliflozine 10 mg/j et 137 patients dans le groupe metformine + placebo.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. L'âge moyen était de 52,7 ans dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j et de 53,7 ans dans le groupe placebo et près de 85% des patients étaient âgés de moins de 65 ans. Le poids moyen des patients était de 86 kg dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j et de 88 kg dans le groupe placebo, plus de 9 patients sur 10 étaient en surpoids (IMC  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>) et respectivement 56% et 58% étaient obèses (IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté moyenne du diabète était d'environ 6 ans dans les 2 groupes. Le taux d'HbA1c moyen était de 8,0% dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j et de 8,1% dans le groupe placebo.

Les patients étaient traités par une dose moyenne de metformine de 1 800mg/j dans chaque groupe.

#### Résultats d'efficacité à 24 semaines, 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],  $p < 0,0001$ ).

Le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 8ème semaine puis l'effet s'est maintenu jusqu'à la 24ème semaine dans le groupe dapagliflozine.

##### Les principaux critères secondaires de jugement (selon l'ordre de l'analyse hiérarchisée) :

Après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe metformine + dapagliflozine 10 mg/j par rapport au groupe metformine + placebo, a été observée pour l'ensemble des principaux critères secondaires :

- glycémie à jeun : -23,5 mg/dL dans le groupe dapagliflozine versus -6,0mg/dL dans le groupe placebo (différence entre les 2 groupes : -17,5 mg/dL, IC95% [-25,0 ; -10,0],  $p < 0,001$ ),
- poids : - 2,86 kg versus -0,89 kg (différence entre les 2 groupes : -1,97 kg, IC95% [-2,63 ; -1,31],  $p < 0,001$ ),
- Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c  $< 7\%$  : 40,6% (58/132) versus 25,9% (33/134) (différence entre les 2 groupes : 14,7%, IC95% [4,2 ; 25,3],  $p = 0,0062$ ).

#### Résultats d'efficacité à 102 semaines :

Les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement avec ou sans traitement de secours (pioglitazone ou acarbose) étaient éligibles à une phase de suivi, en double aveugle, de 78 semaines supplémentaires. Ont été concernés 95 patients du groupe dapagliflozine 10 mg/j et 73 patients du groupe placebo.

A 102 semaines, le taux d'HbA1c a augmenté de 0,02% dans le groupe placebo et a diminué de 0,78% dans le groupe dapagliflozine.

## **Étude D1690C00005 : dapagliflozine en association au glimépiride**

Un total de 596 patients a été randomisé dans l'étude, parmi lesquels 151 patients dans le groupe glimépiride + dapagliflozine 10 mg/j et 146 patients dans le groupe glimépiride + placebo.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement. A l'inclusion, l'âge moyen était de 58,9 ans dans le groupe dapagliflozine et de 60,3 ans dans le groupe placebo et respectivement 75% et 63% des patients étaient âgés de moins de 65 ans. Le poids moyen des patients était de 81 kg dans les 2 groupes ; plus de 80% des patients étaient en surpoids ( $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ ) et environ 45% étaient obèses ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ). Environ 80% des patients avaient des antécédents de pathologie cardiovasculaire.

L'ancienneté moyenne du diabète était supérieure à 7 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1% dans le groupe dapagliflozine et de 8,2% dans le groupe placebo.

Le glimépiride a été administré à la posologie de 4 mg/j. La dose de glimépiride pouvait, à la discrétion de l'investigateur, être diminuée en cas de survenue d'hypoglycémies répétées. La posologie moyenne et médiane de glimépiride a été de 4 mg/jour.

### **Résultats d'efficacité à 24 semaines, 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],  $p < 0,0001$ ).

Le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement puis s'est stabilisé jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine dans le groupe dapagliflozine.

#### **Les principaux critères secondaires de jugement (dans l'ordre de l'analyse hiérarchisée) :**

Après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe glimépiride + dapagliflozine par rapport au groupe glimépiride seul a été observée sur l'ensemble des critères secondaires principaux, en particulier :

- glycémie à jeun : -28,5 mg/dL versus -2,0mg/dL (différence entre les 2 groupes : -26,5 mg/dL, IC95% [-33,5 ; -19,5],  $p < 0,0001$ )
- poids : - 2,26 kg dans le groupe dapagliflozine versus -0,72 kg dans le groupe placebo (différence entre les 2 groupes : -1,54 kg, IC95% [-2,17 ; -0,92],  $p < 0,0001$ )
- pourcentage de patients ayant atteint un taux HbA1c < 7%: 31,7% versus 13,0%, différence entre les 2 groupes : 18,7%, IC95% [9,7 ; 27,6],  $p < 0,0001$ ).

### **Résultats de la phase d'extension à 48 semaines**

Les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement avec ou sans traitement de secours (metformine ou pioglitazone ou rosiglitazone) étaient éligibles à une phase de suivi, en double aveugle, de 24 semaines supplémentaires.

A 48 semaines, le taux d'HbA1c a diminué de 0,04% dans le groupe placebo (n=127) et de 0,73% dans le groupe dapagliflozine (n=133).

## **Étude D1690C00006 : dapagliflozine en association à l'insuline**

Un total de 807 patients a été randomisé dans l'étude, parmi lesquels 196 patients dans le groupe insuline ± ADO + dapagliflozine 10 mg/j et 197 patients dans le groupe insuline ± ADO + placebo.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 59,3 ans dans le groupe dapagliflozine 10 mg/j et de 58,8 ans dans le groupe placebo et 75% des patients dans les 2 groupes étaient âgés de moins de 65 ans. Le poids moyen des patients était de 94,5 kg dans les 2 groupes ; 98% des patients dans le groupe dapagliflozine et 94% des patients dans le groupe placebo étaient en surpoids (IMC  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>), et respectivement 73% et 66% étaient obèses (IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté moyenne du diabète était d'environ 14 ans dans les 2 groupes. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,6% dans le groupe dapagliflozine et de 8,5% dans le groupe placebo.

Les patients étaient traités par insuline depuis environ 6 ans en moyenne dans les 2 groupes. La dose moyenne d'insuline était de 78UI/jour dans le groupe dapagliflozine et de 74UI/jour dans le groupe placebo et respectivement 21% et 18% des patients étaient traités par une dose  $\geq$  100 UI/jour.

Le schéma d'administration de l'insuline était le suivant :

- insuline basale : 16% des patients du groupe dapagliflozine et 23% des patients du groupe placebo ;
- insuline en schéma basal/bolus : 84% des patients du groupe dapagliflozine et 77% des patients du groupe placebo, administrée seule chez respectivement 34% et 31% des patients ou associée à de l'insuline basale chez respectivement 50% et 46% des patients.

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) ou de metformine associée à un sulfamide (4% et 7% des patients dans les 2 groupes, respectivement).

### **Résultats d'efficacité à 24 semaines, concernant :**

#### **Le critère principal de jugement :**

Après 24 semaines de traitement, une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine en association à l'insuline ± ADO (-0,90%) par rapport à l'insuline seule ± ADO (-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]),
- 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]).

Le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement puis s'est stabilisé jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine.

#### **Les principaux critères de jugement secondaires :**

Après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe dapagliflozine en association à l'insuline ± ADO par rapport au groupe insuline seule ± ADO a été observée sur l'ensemble des critères secondaires principaux, en particulier :

- Glycémie à jeun : -21,7 mg/dL dans le groupe dapagliflozine versus 3,3mg/dL dans le groupe placebo (différence entre les 2 groupes : -25,0 mg/dL, IC95% [-34,3 ; -15,8], p<0,0001).
- Poids : -1,67 kg versus 0,02 kg (différence entre les 2 groupes : -1,68 kg, IC95% [-2,19 ; -1,18], p<0,0001),

- Dose moyenne d'insuline : -1,16 UI/jour versus 5,08 UI/jour (différence entre les 2 groupes : -6,23 UI/jour, IC95% [-8,84 ; -3,63] p<0,0001),
- Pourcentage de patients avec une réduction d'au moins 10% de la dose moyenne quotidienne d'insuline : 19,6% versus 11,0% (différence entre les 2 groupes : 8,7%, IC95% [1,6 ; 15,8], p=0,0168),
- Significativement plus de patients ont atteint un taux d'HbA1c < 7% dans le groupe dapagliflozine 10 mg/jour plus insuline ± antidiabétique oral que dans le groupe placebo plus insuline ± antidiabétique oral : 21,5% versus 8,7% (différence entre les 2 groupes : 12,8%, IC95% [5,9 ; 19,8], p=0,0003).

### Résultats des phases d'extension à 104 semaines

Les patients ayant achevé les 24 semaines de traitement étaient éligibles pour un suivi à long terme, en double aveugle, avec deux phases d'extension, une 1<sup>ère</sup> de 24 semaines suivie d'une 2<sup>nde</sup> de 56 semaines.

Au moment de l'analyse à 104 semaines, 142 patients du groupe dapagliflozine 10 mg/jour et 108 patients du groupe placebo étaient en cours de suivi et recevaient le traitement en double aveugle. Le taux d'HbA1c a diminué de 0,06% dans le groupe placebo et de 0,71% dans le groupe dapagliflozine.

Le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 32<sup>ème</sup> semaine puis a augmenté jusqu'à la 104<sup>ème</sup> semaine.

## 8.1.2 Etudes versus comparateur actif

Etude D1690C00004	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association metformine + dapagliflozine comparées à celles de l'association metformine + glipizide chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule à une posologie ≥ 1 500 mg/j associé à des mesures hygiéno-diététiques.
<b>Méthode</b>	Etude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, comparant la dapagliflozine au glipizide, en association à la metformine.
<b>Durée de l'étude</b>	52 semaines Extension avec évaluation de la tolérance à 52 semaines et 104 semaines
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• âge ≥ 18 ans</li> <li>• diabète de type 2 avec HbA1c ≥ 6,5% et ≤ 10,0%</li> <li>• Patients recevant un traitement antidiabétique à dose stable de metformine ≥ 1 500 mg/jour depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion. Les patients pouvaient également être traités par un antidiabétique en plus de la metformine, à condition que ce soit à une dose ne dépassant pas la moitié de la dose maximale autorisée</li> <li>• glycémie à jeun ≤ 270 mg/dL</li> <li>• IMC ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glipizide 5 mg/j ou 10 mg/j ou 20 mg/j + dapagliflozine 2,5 mg/j ou 5 mg/j ou 10 mg/j +</li> <li>• glipizide 5 mg/j ou 10 mg/j ou 20 mg/j + metformine</li> </ul> Les doses de dapagliflozine et de glipizide pouvaient être réduites en cas de situation médicalement justifiée (ex : hypoglycémies récurrentes).
<b>Critère I de jugement</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 52 semaines par rapport à la valeur initiale
<b>Critères II de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation de la glycémie à jeun depuis l'inclusion</li> <li>• Variation du poids depuis l'inclusion</li> <li>• Pourcentage de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie</li> <li>• Pourcentage de patients atteignant les objectifs glycémiques (taux d'HbA1c &lt;7%)</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	373 patients devaient être inclus pour établir la non-infériorité avec une puissance de 90%, en prenant en compte un écart-type de 1,25% et un risque α = 0,025
<b>Analyse statistique</b>	La non infériorité devait être établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence en termes de variation du taux d'HbA1c à 52 semaines observée entre metformine + dapagliflozine et metformine + glipizide était inférieure à 0,35%.

### Caractéristiques des patients inclus :

Un total de 814 patients a été randomisé dans l'étude, parmi lesquels 406 patients dans le groupe dapagliflozine et 408 patients dans le groupe glipizide.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 58 ans et la majorité des patients (73%) étaient âgés de moins de 65 ans. Le poids moyen des patients était de 88 kg dans les 2 groupes de traitement, 95% des patients du groupe dapagliflozine et 91% des patients du groupe glipizide étaient en surpoids ( $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ ) et respectivement 57% et 55% étaient obèses ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ).

L'ancienneté moyenne du diabète était de 6,3 ans, le taux d'HbA1c moyen de 7,7% dans les deux groupes de traitement.

Au moment de la randomisation, environ 45% des patients recevaient une posologie de metformine comprise entre 1 500 et 2 000 mg/j, 55% recevaient une posologie  $\geq 2 000$  mg/j et seulement 1 patient dans chaque groupe recevaient une posologie  $< 1 500$  mg/j.

A l'inclusion, 83,8% des patients dans le groupe glipizide, 86,9% sous dapagliflozine recevaient de la metformine à une posologie  $> 1 500$  mg.

A la fin de la phase d'adaptation posologique, 86,9% des patients du groupe dapagliflozine étaient traités par la posologie de 10mg/jour et 72,5% des patients du groupe glipizide par la posologie de 20mg/jour. Après cette période, seulement 0,5% des patients traités par dapagliflozine 10 mg/jour ont nécessité une diminution de la dose du traitement, contre 5,1% parmi ceux traités par glipizide.

### Résultat d'efficacité sur le critère principal de jugement :

Tableau 2 : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines (ANALYSE PP, LOCF)

	metformine associée à	
	dapagliflozine	glipizide
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>		
n/N randomisés	360/406	353/408
Moyenne initiale (ET)	7,71 (0,87)	7,74 (0,89)
Moyenne Semaine 52 (ET)	7,16 (0,76)	7,18 (1,08)
Variation par rapport à l'état initial		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>	-0,55 (0,04)	-0,56 (0,04)
IC 95%	[-0,64 ; -0,47]	[-0,64 ; -0,47]
Différence par rapport au glipizide		
<b>Moyenne ajustée (ES)</b>	<b>0,00 (0,06)</b>	
IC 95%	[-0,12 ; 0,12]	

n : nombre de patients en per-protocole, ET = Ecart-type de la moyenne, ES = Erreur-type de la moyenne, PP

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la borne supérieure de l'IC 95% étant inférieure au seuil de non infériorité prédéfini (0.35%), la non infériorité de l'association metformine + dapagliflozine par rapport à l'association metformine + sulfamide (glipizide) a été démontrée.

Ce résultat a été confirmé 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<sup>ème</sup> semaine,
- chez les patients du groupe metformine + glipizide, il a été observé une diminution jusqu'à la 18<sup>ème</sup> semaine puis une augmentation continue jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine.

### Sur les principaux critères secondaires de jugement (selon l'ordre de l'analyse hiérarchisée)

Après 52 semaines de traitement une différence statistiquement significative en faveur du groupe metformine + dapagliflozine par rapport au groupe metformine + glipizide a été observée pour l'ensemble de ces critères :

- poids : - 3,22 kg versus 1,44 kg (différence entre les 2 groupes : -4,65 kg, IC95% [-5,14 ; -



4,17], p<0,0001),

- % de patients avec au moins un épisode d'hypoglycémie: 3,5% versus 40,8% (différence entre les 2 groupes : -37,2%, IC95% [-42,3 ; -32,2], p<0,0001).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de variation de glycémie à jeun et de % de patients atteignant l'objectif thérapeutique.

#### Résultats d'efficacité à 104 semaines

Les patients ayant terminé les 52 semaines de traitement étaient éligibles à une phase de suivi, en double aveugle, de 52 semaines supplémentaires.

Le taux d'HbA1c a diminué de 0,32% dans le groupe metformine + dapagliflozine (n=228) et de 0,14% dans le groupe metformine + glipizide (n=204).

#### Résultats d'efficacité à 208 semaines

Les patients ayant achevé les 104 semaines de traitement du étaient éligibles à une 2<sup>ème</sup> phase de suivi, en double aveugle, de 104 semaines supplémentaires.

Le taux d'HbA1c a diminué de 0,10% dans le groupe metformine + dapagliflozine (n=161) et a augmenté de 0,20% dans le groupe metformine + glipizide (n=141).

### 8.1.3 Etudes dans une population particulière

Etudes D1690C00018 et D1690C00019	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité de la dapagliflozine versus placebo, en association à 1 ou 2 ADO et/ou de l'insuline, chez des patients diabétiques de type 2 ayant une pathologie cardiovasculaire et une hypertension artérielle, insuffisamment équilibrés avec un traitement de la pratique courante associé à des mesures hygiéno-diététiques.
<b>Méthode</b>	Etudes de phase III, randomisées, en double aveugle, versus placebo  De plus, afin d'équilibrer le risque d'événements cardiovasculaires ultérieurs entre les groupes de traitement, la randomisation a été également stratifiée selon l'ancienneté de l'événement cardiovasculaire le plus récent justifiant l'inclusion dans l'étude. Un total de 8 strates ont été formées dans le but de la randomisation pour chaque combinaison de ces 3 facteurs de stratification (les traitements antidiabétiques (Oui et Non), l'ancienneté de l'événement cardiovasculaire le plus récent et âge (<65 ans et ≥ 65 ans), et pour chacune de ces strates, les patients devaient être randomisés (1 :1) et assignés à l'un des 2 groupes (dapagliflozine ou placebo).
<b>Durée de l'étude</b>	24 semaines Phase de suivi à long terme de 28 semaines
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ≥ 45 ans pour les hommes et ≥ 50 ans pour les femmes</li><li>• Diabète de type 2 avec HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 10,0%</li><li>• Patient recevant 1 ou 2 ADO (metformine, pioglitazone, sulfamide, gliptine) seuls ou associés à de l'insuline</li><li>• Patient avec une pathologie cardiovasculaire définie par :<ul style="list-style-type: none"><li>o un antécédent de pathologie coronaire : infarctus du myocarde, ou revascularisation coronaire ou sténose coronaire &gt;50%, ou épreuve d'effort anormale compatible avec une ischémie ou avec un antécédent d'infarctus du myocarde</li><li>o ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire,</li><li>o ou un antécédent de maladie artérielle périphérique traitée par revascularisation.</li></ul></li><li>• Dans l'étude D1690C00018, les patients devaient également présenter une hypertension artérielle, non traitée ou traitée par un ou plusieurs antihypertenseurs</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• dapagliflozine 10 mg /jour + ADO ± insuline</li><li>• placebo + ADO ± insuline</li></ul> <p>Les traitements antidiabétiques et antihypertenseurs devaient avoir été administrés sans interruption depuis, respectivement, au moins 12 et 8 semaines avant la randomisation et à doses stables depuis, respectivement, 8 et 4 semaines avant la randomisation.</p>
<b>Critère I de jugement</b>	<u>Co-critères principaux de jugement</u> - Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

	<p>- % de patients vérifiant un critère composite défini par l'association des 3 items suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Réduction absolue du taux d'HbA1c d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur initiale</li> <li>o Réduction relative du poids d'au moins 3 % par rapport à la valeur initiale</li> <li>o Réduction absolue de la pression artérielle systolique d'au moins 3mmHg par rapport à la valeur initiale</li> </ul> <p>Ces 2 objectifs principaux devaient être démontrés dans la population totale ainsi que dans chaque sous-groupes définis en fonction de l'âge (&lt; 65 ans et ≥ 65 ans).</p>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>181 sujets dans chaque tranche d'âge (stratification sur l'âge des patients : &lt; 65 ans et ≥ 65 ans) pour détecter une différence de % de patients vérifiant le critère composite de 15% entre le groupe dapagliflozine 10 mg/jour et le groupe placebo, avec une puissance de 90%</p> <p>Etude D1690C00018 :</p> <p>Nombre de sujets nécessaires : (population ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozine 10 mg/jour + ADO ± insuline: 455 sujets dont 192 sujets âgés d'au moins 65 ans</li> <li>• placebo + ADO ± insuline: 459 sujets dont 196 sujets âgés d'au moins 65 ans</li> </ul> <p>Etude D1690C00019 :</p> <p>Nombre de sujets nécessaires : (population ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozine 10 mg/jour + ADO ± insuline: 480 sujets dont 227 sujets âgés d'au moins 65 ans</li> <li>• placebo + ADO ± insuline: 482 sujets dont 224 sujets âgés d'au moins 65 ans</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Une méthode d'ajustement du risque alpha du fait des comparaisons multiples (2 critères principaux de jugement, analyses en sous-groupes) a été mise en œuvre<sup>12</sup>.</p>

### Caractéristiques des patients de l'étude

#### ➤ Etude D1690C00018 :

Un total de 922 patients a été randomisé dans l'étude, 460 patients dans le groupe dapagliflozine 10 mg/jour et 462 patients dans le groupe placebo.

#### ➤ Etude D1690C00019 :

Un total de 965 patients a été randomisé, 482 patients dans le groupe dapagliflozine 10 mg/jour et 483 patients dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux études ainsi que dans les différents groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 63-64 ans et 42% à 47% des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Le poids moyen des patients était de 93-94 kg dans les deux études, plus de 9 patients sur 10 étaient en surpoids (IMC ≥ 25kg/m<sup>2</sup>) et 65% à 69% étaient obèses (IMC ≥ 30kg/m<sup>2</sup>). L'ancienneté moyenne du diabète était de 12 à 13 ans, le taux d'HbA1c moyen était de 8,1% et la glycémie à jeun moyenne était de l'ordre de 160 mg/dL.

Les traitements antidiabétiques reçus par les patients au moment de leur inclusion différaient dans les deux études : les patients de l'étude D1690C00019 recevaient moins souvent un traitement par ADO sans insuline (40% versus 48%) et plus souvent de l'insuline en association au traitement ADO (41% versus 35%) par rapport aux patients de l'étude D1690C00018.

L'ADO le plus prescrit était la metformine dans 35 à 40% des cas suivant l'étude. La metformine était prescrite en association à un autre ADO pour 33% à 40% des patients inclus parmi lesquels 30% ne recevaient pas d'insuline.

La maladie cardiovasculaire la plus fréquente était une coronarite (respectivement 75% et 77%

<sup>12</sup> Une analyse statistique séquentielle hiérarchisée sur les 2 critères principaux, prévue initialement au protocole, a été implémentée sur la population totale puis sur les sous-groupes d'âge afin de garantir un niveau de significativité α de 5%. Chaque test sur la population totale, a été effectué avec un niveau de significativité α de 0,025 (bilatéral) en utilisant une correction de Bonferroni. Si la significativité du critère d'efficacité était prouvée sur la population totale, une correction supplémentaire de Bonferroni était appliquée afin que chaque comparaison des critères principaux dans chacune des strates d'âge soit effectuée avec un niveau de significativité α de 0,0125 (bilatéral).

des patients des études D1690C00018 et D1690C00019). Un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire était la 2<sup>ème</sup> maladie cardiovasculaire la plus observée (respectivement 21% et 20% des patients des études D1690C00018 et D1690C00019). Ces pathologies cardiovasculaires étaient présentes depuis plus d'un an chez respectivement 82% et 85% des patients. Enfin, 13% des patients de l'étude D1690C00018 et 16% des patients de l'étude D1690C00019 avaient une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude D1690C00019 la totalité des patients étaient hypertendus (en cohérence avec les critères d'inclusion) et 96% d'entre eux recevaient un traitement antihypertenseur. L'hypertension artérielle était diagnostiquée depuis au moins 3 ans chez environ 90% des patients et bien contrôlée (pression artérielle systolique moyenne : 135mmHg et pression artérielle diastolique moyenne : 78mmHg).

Dans l'étude D1690C00018, bien que l'hypertension artérielle n'était pas un critère d'inclusion, plus de 93% des patients étaient hypertendus et 99% d'entre eux recevaient un traitement antihypertenseur. L'hypertension artérielle était diagnostiquée depuis au moins 3 ans chez environ 87% des patients et bien contrôlée (pression artérielle systolique moyenne : 133mmHg et pression artérielle diastolique moyenne : 77mmHg).

Globalement, dans chaque étude, les populations des 2 sous-groupes liés à l'âge n'étaient pas différentes de la population globale. Cependant, certaines caractéristiques des patients ont été sensiblement différentes entre les deux strates d'âge<sup>13</sup>.

#### Résultats d'efficacité sur les co-critères principaux de jugement :

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 :

- *étude D1690C00018* : -0,38% versus 0,08% (différence entre les 2 groupes : -0,46%, IC95% [-0,56 ; -0,37], p<0,0001). Des résultats comparables ont été observés dans les deux strates d'âge<sup>14</sup>
- *étude D1690C00019* : -0,33% versus 0,07% (différence entre les 2 groupes : -0,40%, IC95% [-0,50 ; -0,30], p<0,0001). Des résultats comparables ont été observés dans les deux strates d'âge<sup>15</sup>.

Après 24 semaines de traitement, la dapagliflozine en association à un traitement par ADO ± insuline a permis l'atteinte du critère composite (en % de patients répondeurs) chez un nombre de patients significativement plus important par rapport au traitement par ADO ± insuline :

- *étude D1690C00018* : 11,7% (52/444) versus 0,9% (4/451) (différence entre les 2 groupes : 9,9%, IC95% [7,0 ; 12,9], p<0,0001). Des résultats comparables ont été observés dans les deux strates d'âge<sup>16</sup>
- *étude D1690C00019* : 10,0% (47/468) versus 1,9% (9/469) (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<sup>17</sup>.

Le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine puis a augmenté jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine.

<sup>13</sup> Chez les patients de moins de 65 ans, la pathologie cardiovasculaire, le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle étaient diagnostiqués depuis moins longtemps que chez ceux de plus de 65 ans. Les patients de moins de 65 ans recevaient plus souvent un traitement par antidiabétique oral associé à l'insuline, alors que les plus de 65 ans recevaient plus souvent un traitement par insuline seule.

<sup>14</sup> Moins de 65 ans : -0,40% versus 0,02% (différence entre les 2 groupes : -0,42%, IC95% [-0,54 ; -0,29], p<0,0001), 65 ans ou plus : -0,37% versus 0,16% (différence entre les 2 groupes : -0,53%, IC95% [-0,67 ; -0,39], p<0,0001),

<sup>15</sup> Moins de 65 ans : -0,40% versus 0,06% (différence entre les 2 groupes : -0,46%, IC95% [-0,60 ; -0,32], p<0,0001), 65 ans ou plus : -0,27% versus 0,07% (différence entre les 2 groupes : -0,34%, IC95% [-0,47 ; -0,21], p<0,0001).

<sup>16</sup> Moins de 65 ans : 11,2% versus 0,4% (différence entre les 2 groupes : 10,0%, IC95% [6,2 ; 13,7], p<0,0001), 65 ans ou plus : 12,4% versus 1,6% (différence entre les 2 groupes : 9,9%, IC95% [5,1 ; 14,7], p<0,0001),

<sup>17</sup> Moins de 65 ans : 10,9% versus 1,6% (différence entre les 2 groupes : 7,8%, IC95% [4,0 ; 11,5], p<0,0001), 65 ans ou plus : 9,1% versus 2,3% (différence entre les 2 groupes : 6,2%, IC95% [2,1 ; 10,3], p=0,0023).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues du RCP

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

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

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline.

#### Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Dans une étude en association au glimépiride, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et de glimépiride (6,0%) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1%). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement, aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par le placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline.

#### Déplétion volémique

Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 0,8% et 0,4% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des 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).

#### Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aigüe (telle qu'une maladie gastro-intestinale).

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

Pour les patients recevant la dapagliflozine, en cas de conditions intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

#### Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 4,8% et 0,9% des patients ayant reçu 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 (6,9% et 1,5% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

#### Infections des voies urinaires

Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,3% versus 3,7% ; 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.

#### Hormone parathyroïdienne (PTH)

De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement d'un an.

#### Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,47%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,35%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation<sup>18</sup>.

---

<sup>18</sup> Il s'agit notamment d'un des objectifs du PGR

### Patients âgés (≥ 65 ans)

Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 2,5% des patients traités par dapagliflozine et 1,1% des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,5% et 0,4% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 4.4). »

## **8.2.2 Données issues des études**

Au total, le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 61,5% (734/1 193) dans le groupe dapagliflozine 10 mg et de 56,9% dans le groupe placebo (792/1 393). Cet événement a conduit à l'arrêt du traitement chez 38 patients sous dapagliflozine et 35 sous placebo. Il était considéré comme lié au traitement pour 18,1% des patients du groupe dapagliflozine et 13,3% des patients du groupe placebo. L'analyse de la tolérance à long terme n'a pas identifié de signal particulier ou nouveau par rapport aux périodes d'évaluation plus courte.

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, a évalué l'effet de la dapagliflozine en association à la metformine, versus placebo, sur la variation du poids corporel (critère principal de jugement) chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment équilibrés avec un traitement par la metformine seule à une posologie ≥ 1 500 mg/jour associé à des mesures hygiéno-diététiques.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 61 ans et la majorité des patients (68%) étaient âgés de moins de 65 ans. Le poids moyen était de 91 kg, 99% des patients étaient en surpoids (IMC ≥ 25kg/m<sup>2</sup>) et 67% étaient obèses (IMC ≥ 30kg/m<sup>2</sup>). L'ancienneté moyenne du diabète était de 5,8 ans et le taux d'HbA1c moyen était de 7,2%. La dose moyenne de metformine était d'environ 2 000mg/j dans les 2 groupes de traitement, 45% des patients étaient traités par une dose de metformine comprise entre 1 500 et 2 000 mg/j et 55% par une dose de 2 000mg/j ou plus.

Après 24 semaines de traitement, une réduction statistiquement significative du poids a été observée dans le groupe metformine + dapagliflozine 10 mg/j (-2,96 kg) par rapport au groupe metformine + placebo (-0,88 kg), soit une différence entre les 2 groupes de -2,08 kg (IC95% [-2,84 ; -1,31], p<0,0001).

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires adjugés a été réalisée sur la base des 19 études incluant 8 682 patients au total (5 498 dans le groupe dapagliflozine et 3 184 dans le groupe comparateur). Sur l'ensemble de ces patients, près de 70% avaient une hypertension artérielle à l'inclusion, près de 35% des antécédents de maladie cardiovasculaire autre que l'hypertension, et environ 5% une insuffisance cardiaque congestive.

Le critère composite principal était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi les suivants : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour angor instable, et le critère composite secondaire était le délai de survenue du premier événement parmi les événements du critère principal auxquels étaient ajoutées revascularisation coronaire non planifiée et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Aucune différence n'a été mise en évidence.

## **8.2.3 Les données de pharmacovigilance (1<sup>er</sup> PSUR - période du 5 octobre 2012 au 4 avril 2013)**

L'exposition à la dapagliflozine a été estimée à 8 850 patients jusqu'au 31 mars 2013 (en dehors des études cliniques). Cette estimation a été effectuée à partir de données collectées par Cegedim Strategic Data et IMS dans plusieurs pays européens et disponibles à la date du PSUR.

Dans ce premier rapport, sur la base des données cliniques et post-marketing, les conclusions ont été les suivantes :

- aucune nouvelle information sur des risques potentiels ou identifiés, importants ou non, n'a été mise en évidence durant cette période.
- Une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque de la dapagliflozine a été effectuée sur cette période de référence. Celle-ci indique que les patients traités par dapagliflozine 10mg/j, selon des sous-groupes d'âge prédéfinis (< 65 ans et ≥ 65 ans), ont présenté des améliorations significatives des taux d'HbA1c ainsi que d'autres bénéfices cliniques, comparativement au placebo. Sous dapagliflozine 10mg/j, comparativement au placebo, une amélioration significative du poids a été observée dans les deux sous-groupes et une réduction significative de la pression artérielle systolique a été observée dans le sous-groupe des patients de moins de 65 ans.
- Les infections génitales et urinaires ont été généralement légères à modérées, répondant facilement à un traitement médical conventionnel et ne nécessitant pas d'arrêt de traitement. Ces infections n'ont pas été associées à des événements médicaux plus sérieux ou sévères, tels que pyélonéphrite ou septicémie.
- Les données issues de la surveillance post-marketing sont encore limitées, mais n'ont pas indiqué de nouveau signal de tolérance.

#### 8.2.4 Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR prévoit :

- un programme d'études pharmaco-épidémiologiques sur une période s'étendant jusqu'en 2023 avec des analyses intermédiaires afin d'estimer, chez les patients traités par dapagliflozine, et de comparer par rapport aux patients traités par d'autres antidiabétiques :
  - o l'incidence des consultations aux urgences et des hospitalisations liées aux complications sévères des infections des voies urinaires (MB102103)
  - o l'incidence des hospitalisations liées à une insuffisance rénale aiguë (MB102110)
  - o l'incidence des hospitalisations liées à une insuffisance hépatique aiguë (MB102104)
  - o l'incidence de survenue d'un cancer du sein ou de la vessie (MB102118).
- un programme d'études cliniques (en cours d'analyse ou planifiées) :
  - o deux études chez des patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire, incluant des patients avec une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ainsi que des sujets âgés de 65 ans et plus (D1690C00018 et D1690C00019)
  - o une étude évaluant l'effet de dapagliflozine sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ischémiques) chez des patients diabétiques de type 2 ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète (D1693C00001)
- une étude d'utilisation visant à évaluer les prescriptions de dapagliflozine en dehors de l'AMM et ayant pour objectif principal de décrire les caractéristiques des patients européens recevant une prescription de dapagliflozine selon l'âge, le sexe, la dose de dapagliflozine, le pays, certaines co-morbidités associées et certains traitements concomitants associés.

Les événements indésirables suivants seront suivis dans le cadre du PGR car :

- identifiés au cours du développement préclinique ou clinique (métabolisme osseux)
- appréhendés sur la base du mécanisme d'action de dapagliflozine (infections génitales, infections des voies urinaires, tolérance rénale, déplétion volémique, augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine)
- identifiés chez les patients diabétiques et/ou au cours de leur traitement (tolérance cardiovasculaire, hypoglycémie)
- inattendus (tumeurs).

Une relation de causalité entre les cancers du sein, de la vessie et de la prostate et la dapagliflozine semble peu probable. Cependant, ces cancers ont été identifiés comme risque potentiel de la dapagliflozine et seront suivis dans le cadre du PGR.

### **08.3 Autre donnée : comparaison indirecte dans l'indication en association à l'insuline**

Le développement clinique de dapagliflozine 10mg/jour a notamment permis de générer des données de comparaison directe en association à l'insuline versus placebo. Une comparaison indirecte de la dapagliflozine 10mg/jour par rapport aux autres classes thérapeutiques a ainsi été réalisé dans le traitement des patients diabétiques de type 2 ayant une glycémie non contrôlée sous insuline (avec ou sans ADO associé).

L'objectif de cette comparaison indirecte était de déterminer l'efficacité et la tolérance relative de la dapagliflozine 10mg/jour par rapport à d'autres classes thérapeutiques, en particulier les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4 ou gliptines) chez des patients diabétiques de type 2 ayant une glycémie non contrôlée sous insuline (avec ou sans ADO associé).

#### Méthode

Une revue systématique de la littérature des publications d'essais cliniques randomisés disponibles sur les bases de données MEDLINE, EMBASE, CENTRAL et celles des principaux congrès de diabétologie pour l'ensemble des molécules des deux classes thérapeutiques pertinentes dans l'indication en association à l'insuline : gliptines, analogues GLP-1. La comparaison indirecte a utilisé la méthode de Bucher et des méta-analyses bayésiennes en réseau.

Les critères de jugement ont été :

- critères d'efficacité : variation moyenne par rapport à l'état initial du taux d'HbA1c, du poids et pourcentage de patients ayant connu au moins un épisode d'hypoglycémie
- critères de tolérance : pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable grave, pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable à l'origine de l'arrêt du traitement.

Une analyse de sensibilité a été réalisée.

#### Résultats

La revue systématique a permis d'identifier 6 essais pertinents avec un suivi à 24 semaines (4 essais avec des gliptines et 1 essai avec un analogue du GLP1, le lixisénatide), ainsi qu'un 7<sup>ème</sup> essai sur l'exénatide avec un suivi à 30 semaines. Les critères d'inclusion dans ces essais étaient similaires. Les patients avaient une moyenne d'âge allant de 57 à 60,4 ans et une ancienneté du diabète de 11,8 ans à 14,2 ans. Pour 6 essais, la dose d'insuline restait stable au cours du suivi mais elle pouvait être modifiée dans le 7<sup>ème</sup> essai sur l'exénatide pour maintenir un niveau glycémique.

Aucune différence n'a été observée en termes de variation du taux d'HbA1c (critère principal de jugement de toutes les études) entre dapagliflozine et analogues du GLP1 ou gliptines.

Concernant les autres critères exploratoires, aucune différence n'a été observée en termes de variation de poids entre dapagliflozine et analogue du GLP1, entre dapagliflozine et analogues du GLP1 et gliptines en termes d'hypoglycémies, d'événements indésirables graves, d'événements indésirables à l'origine de l'arrêt du traitement.

#### Commentaires :

- dans cette comparaison indirecte, toutes les alternatives disponibles ont été prises en considération ;
- une recherche systématique et exhaustive a été réalisée ;
- il existe des différences entre les études sélectionnées pour la comparaison indirecte en termes de durée de traitement, de critère principal de jugement, de traitements antérieurs



- l'hypothèse d'échangeabilité n'a pas été discutée (les facteurs d'interaction n'ont pas été évalués), ni la comparabilité des études en termes de quantité d'effet ;
- la méthode bayésienne d'analyse utilisée n'est pas validée au niveau statistique (on ne sait pas si les *a priori* étaient informatifs ou non, l'indépendance des résultats par rapport aux *a priori* n'a pas été vérifiée).

## 09 RESUME & DISCUSSION

---

L'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/jour ont été évaluées 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],  $p < 0,0001$ ).

Concernant les critères secondaires, après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe metformine + dapagliflozine 10 mg/j par rapport au groupe metformine + placebo, a été observée pour l'ensemble des principaux critères secondaires (différence entre les 2 groupes en termes de variation de glycémie à jeun de -17,5 mg/dL, IC95% [-25,0 ; -10,0],  $p < 0,001$  ; différence entre les 2 groupes en termes de poids : -1,97 kg, IC95% [-2,63 ; -1,31],  $p < 0,001$ ) ; pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7% : 40,6% (58/132) versus 25,9% (33/134).

### 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).

Concernant les critères secondaires, après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe glimépiride + dapagliflozine 10 mg/j par rapport au groupe glimépiride + placebo, a été observée pour l'ensemble des principaux critères secondaires (différence entre les 2 groupes en termes de variation de glycémie à jeun de -26,5 mg/dL, IC95% [-33,5 ; -19,5], p<0,0001; différence entre les 2 groupes en termes de poids : -1,54 kg, IC95% [-2,17 ; -0,92], p<0,0001) ; pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7% : 31,7% versus 13,0%).

#### - 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  $0 \pm 0,06\%$  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<sup>ème</sup> semaine,
- chez les patients du groupe metformine + glipizide, il a été observé une diminution jusqu'à la 18<sup>ème</sup> semaine puis une augmentation continue jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine.

Après 52 semaines de traitement une différence statistiquement significative en faveur du groupe metformine + dapagliflozine par rapport au groupe metformine + glipizide a été observée pour les critères secondaires variation du poids (différence entre les 2 groupes : -4,65 kg, IC95% [-5,14 ; -4,17], p<0,0001) et % de patients avec au moins un épisode d'hypoglycémie: (différence entre les 2 groupes : -37,2%, IC95% [-42,3 ; -32,2], p<0,0001).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de variation de glycémie à jeun et de % de patients atteignant l'objectif thérapeutique (27% dans le groupe dapagliflozine et 32% dans le groupe glipizide).

#### 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 ± ADO + dapagliflozine (-0,90%) par rapport au groupe insuline ± 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*.

Après 24 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe dapagliflozine en association à l'insuline ± ADO par rapport au groupe insuline seule ± ADO a été observée sur l'ensemble des critères secondaires principaux (glycémie à jeun : différence entre les 2 groupes : -25,0 mg/dL, IC95% [-34,3 ; -15,8],  $p < 0,0001$  ; poids : différence entre les 2 groupes : -1,68 kg, IC95% [-2,19 ; -1,18],  $p < 0,0001$ ) ; % de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7% : 21,5% dans le groupe insuline ± ADO + dapagliflozine et 8,7% dans le groupe insuline ± ADO + placebo).

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 critères de jugement principaux intermédiaires et non cliniques.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous dapagliflozine par rapport à un placebo ont été hypoglycémie, infections (génitales et urinaires) et déplétion volémique, effet qui entraîne une précaution d'emploi<sup>19</sup> notamment chez les patients sous antihypertenseur ou ayant une pathologie cardiovasculaire ce qui correspond à peu près à l'ensemble des patients diabétiques.

Une réduction du poids de l'ordre de 1,5 kg à 2 kg a été observée sous dapagliflozine par rapport au placebo, dans les études. Dans l'étude de non infériorité versus glipizide, cette réduction est de l'ordre de 4,65 kg. Ces différences ne sont pas pertinentes sur le plan clinique, la majorité des patients inclus dans l'ensemble des études étant en surpoids ou obèses.

L'ensemble des études (sauf l'étude de non-infériorité versus glipizide) n'a pas inclus de patients à risque cardiovasculaire.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre la dapagliflozine et les traitements comparateurs des études (placebo ou traitement actif) dans une méta-analyse ayant évalué les événements cardiovasculaires chez 8 682 patients.

Les événements indésirables suivants seront suivis dans le cadre du PGR : métabolisme osseux, infections génitales, infections des voies urinaires, tolérance rénale, déplétion volémique, augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine, tolérance cardiovasculaire, hypoglycémie, tumeurs.

Une relation de causalité entre les cancers du sein, de la vessie et de la prostate et la dapagliflozine semble peu probable. Cependant, ces cancers ont été identifiés comme risque potentiel de la dapagliflozine et seront également suivis dans le cadre du PGR.

---

<sup>19</sup> Le RCP précise les précautions d'utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique. En effet, en raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle, qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées. L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse ou ayant une déplétion volémique (par exemple en raison d'une maladie aigüe telle qu'une maladie gastro-intestinale). Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

## 010 PROGRAMME D'ETUDES

---

Les études en cours sont celles prévues dans le cadre du PGR.

## 011 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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.

*Cf paragraphe 012.1*

## 012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 012.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ FORXIGA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Il s'agit d'un médicament à visée curative.

#### ▀ **Rapport efficacité/effets indésirables :**

##### En monothérapie

Dans cette indication, l'efficacité de FORXIGA versus placebo est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c (-0,66%) au vu de la réduction observée avec des comparateurs comme metformine et sulfamides (de l'ordre de -1 à -1,5%) ayant par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité<sup>20</sup>.

On ne dispose pas de données versus comparateur actif, notamment les sulfamides.

D'après le libellé d'indication de l'AMM, FORXIGA serait destiné à des patients intolérants à la metformine. Or, dans l'étude réalisée par la firme, il n'y avait pas de patients inclus prétraités par metformine.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de FORXIGA, en monothérapie, ne peut être qualifié.

##### En bithérapie en association à l'insuline

Considérant :

- l'absence de recommandations pour la pratique clinique pour cette bithérapie et le fait que les seuls antidiabétiques recommandés en association à l'insuline et utilisés en pratique sont la metformine et les sulfamides (dans certaines situations),

---

<sup>20</sup> Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998, 352 , 854-65

- l'absence d'étude comparant l'association insuline + dapagliflozine versus insuline + metformine ou versus insuline + sulfamide qui aurait permis de quantifier l'intérêt et l'apport de cette bithérapie,
  - les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiaque, infectieux et carcinogène qui sont mal cernés,
- le rapport efficacité/effets indésirables de FORXIGA, en bithérapie en addition à l'insuline, ne peut être qualifié.

#### En bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine

Les méta-analyses et revues systématiques<sup>21</sup> relatives à la dapagliflozine ont retrouvé des résultats similaires à ceux des études cliniques, à savoir une différence versus placebo en termes de réduction du taux d'HbA1c de 0,66% et en termes de poids de 2 kg. Ces différences, versus placebo, sont très modestes. Elles ont des limites en termes de pertinence clinique compte tenu du profil des patients inclus et au vu du faible pourcentage de patients répondeurs.

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

#### **Place dans la stratégie thérapeutique :**

##### En monothérapie

FORXIGA, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en monothérapie. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques ayant une intolérance (ou une contre-indication) à la metformine, à savoir, principalement les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline en cas d'IR modérée, l'insuline en cas d'IR sévère. En cas d'échec d'une monothérapie correctement menée avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, le passage à une bithérapie peut être envisagé.

##### En bithérapie en association à l'insuline

La spécialité FORXIGA, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en bithérapie en association à l'insuline. En effet, en cas d'instauration de traitement par insuline, la metformine est le traitement de référence à associer. Dans une revue systématique<sup>22</sup> ayant inclus 23 essais, un total de 2 117 patients et ayant évalué la metformine associée à l'insuline versus l'insuline seule, l'association insuline + metformine a été associée, par rapport à l'insuline seule à une réduction du taux d'HbA1c plus importante (différence inter groupes de -0,60% IC95% [-0,89 ; -0,31] p<0,001). D'après les recommandations<sup>23,24</sup>, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées.

#### En bithérapie en association à la metformine, ou à un sulfamide et en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine

FORXIGA est un traitement pouvant être utilisé en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie après échec de l'association insuline / metformine.

C'est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

<sup>21</sup> D. Vasilakou and al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013;159:262-274

<sup>22</sup> Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

<sup>23</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

<sup>24</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Il existe des alternatives médicamenteuses.

#### ► **Intérêt de santé publique :**

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de chacune des indications de FORXIGA est aussi considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies<sup>25</sup>. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

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

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

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

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

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

- **insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale**
- **modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide**
- **insuffisant en bithérapie en addition à l'insuline pour une prise en charge par la solidarité nationale.**
- **modéré en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.**

## 012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- 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.

<sup>25</sup> Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

## 013 POPULATION CIBLE

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire a publié une actualisation des données française de prévalence du diabète à partir de la base de données du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram) pour la période 2006-2009. En 2009, la prévalence du diabète traité était estimée à 4,4%, et la population de patients diabétiques traités s'élevait à 2,9 millions de patients<sup>26</sup>. Entre 2006 et 2009, le taux de croissance annuel moyen (TCAM) s'élevait à 4,7%. En faisant l'hypothèse d'un TCAM constant après 2009, la population diabétique (type 1 et 2) traitée en France devait atteindre environ 3,5 millions de patients en 2013.

L'étude ENTRED 2007-2010 (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) estimait la proportion de patients avec un diabète de type 2 à 91,9%<sup>27</sup>, soit environ **3,20 millions de patients en 2013**.

La population cible de FORXIGA a été estimée selon les indications demandées au remboursement et admises par la Commission.

### Estimation de la population cible de dapagliflozine 10mg/jour en bithérapie (association avec la metformine ou un sulfamide)

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré un traitement par metformine (en cas d'intolérance ou contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant) ou sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée), et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c l'association Forxiga + metformine ou sulfamide hypoglycémiant peut être proposée. Dans les cas où un autre ADO associé à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant n'a pas permis d'atteindre l'objectif glycémique, Forxiga peut être proposé en alternative.

Dans l'étude ENTRED, 42% des patients étaient traités en monothérapie orale. Par ailleurs, d'après la distribution du taux d'HbA1c disponible, 26% des patients diabétiques de type 2 de l'échantillon avaient un HbA1c compris entre 7% et 8%.

Selon les avis rendus par la Commission de la transparence, la proportion de patients intolérants ou contre-indiqués à la metformine est estimée à 20%. Aucune donnée n'est disponible concernant la proportion de patients intolérants ou contre-indiqués aux sulfamides hypoglycémiant. En revanche, en 2006 la HAS estimait la proportion de patients sujets à des hypoglycémies sévères sous sulfamides hypoglycémiant à environ 8%.

Tableau : Population cible de Forxiga correspondant à l'indication en bithérapie

Populations considérées	Effectifs	Sources
Patients diabétiques de type 2 traités	3,20 millions	ENTRED
Patients traités par monothérapie orale (42%)	1,34 million	
Patients intolérants ou contre-indiqués aux SU (8%) <u>Ou</u> Patients intolérants ou contre-indiqués à la metformine (20%)	376 300	HAS
Sous population ayant un HbA1c entre 7% et 8% (26%)	97 800	ENTRED
<b>Population cible de Forxiga chez les patients non contrôlés en monothérapie</b>	<b>97 800</b>	

La population cible de Forxiga correspondant à l'indication en bithérapie orale est donc estimée à environ **97 800 patients**.

### Estimation de la population cible de dapagliflozine 10mg/jour en trithérapie (association à l'insuline + metformine)

<sup>26</sup> Ricci P, Blotière PO, Weill A et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? BEH 2010 ; 42-43 : 425-31

<sup>27</sup> Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques (ENTRED) 2007-2010. Disponible sur : [www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred\\_2007\\_2010/resultats\\_metropole\\_principaux.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm)



Tableau : Population cible de Forxiga correspondant à l'indication en trithérapie

Populations considérées	Effectifs considérés	Commentaires	Sources
<b>Patients traités par insuline en 2007 (23% des patients DT2 en 2007)</b>	358 000		HAS
- Dont insuline seule (39.0%)	139 620	14.1% des patients DT2 sont traités par insuline dont 5.5% par insuline seule	Etude ECODIA 2
- Dont insuline + ADO (61.0%)	218 380		
<b>Sous-population sous insuline+ADO</b>	218 380		Etude ECODIA 2
- 51.5% avec HbA1c >7%	112 465		
<b>Total population cible dans cette indication</b>	<b><u>112 465 patients</u></b>		

La population cible de Forxiga correspondant à l'indication en association à l'insuline est donc estimée à environ **113 000 patients**.

**Au total, la population cible de FORXIGA serait de l'ordre de 210 800 patients.**

## 014 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

- Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline :

Avis défavorable à l'inscription de la spécialité FORXIGA 10 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

- Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :

Avis favorable à l'inscription de la spécialité FORXIGA 10 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### ► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

### ► Taux de remboursement

30%

## Annexe :

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Biguanide</b>					
metformine et ses génériques	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
<b>Insulinosécréteurs</b>					
sulfamides hypoglycémiantes et leurs génériques			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
<b>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)</b>					
exénatide	BYETTA (Bristol-Myers Squibb)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	Pas d'ASMR	Oui
			<i>En cours d'évaluation en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec insuline + metformine</i>		
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	ASMR IV	Oui
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)		<i>En cours d'évaluation par la CT</i>		
<b>Gliptines</b>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie	Sans objet	
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	ASMR IV	Oui
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	ASMR V	Oui
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	Sans objet	Non
		18 juillet 2012	important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	ASMR V	Oui
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma) <sup>28</sup>	21 novembre 2012	insuffisant en monothérapie	Sans objet	
		10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	ASMR V	Oui
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA (Bristol-Myers Squibb) <sup>29</sup>	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	ASMR V	Oui
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	Sans objet ASMR V	Non Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA (Boehringer Ingelheim) <sup>30</sup>	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie important en bithérapie en association à la metformine	Sans objet ASMR V	Non
		20 mars 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	Sans objet	
			important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	ASMR V	

<sup>28</sup> Les spécialités à base de vildagliptine ont reçu le 20 septembre 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « en association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

<sup>29</sup> Non indiqué en monothérapie

<sup>30</sup> Non indiqué en bithérapie en association à un sulfamide