

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**20 mars 2019**

*Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 octobre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 20 mars 2019.*

**ertugliflozine + sitagliptine**

**STEGLUJAN 5 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

B/90 (CIP : 34009 550 546 4 1)

B/30 (CIP : 34009 301 461 2 5)

**STEGLUJAN 15 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

B/90 (CIP : 34009 550 546 5 8)

B/30 (CIP : 34009 301 461 3 2)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>A10BD24 (association d'antidiabétiques oraux)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées <sup>1</sup>	<p>« <b>STEGLUJAN est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants de STEGLUJAN ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.</b></li> <li>• <b>chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés. »</b></li> </ul>

***Avis défavorable à la prise en charge dans les indications concernées***

<sup>1</sup> Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir en trithérapie avec la metformine.

<b>SMR</b>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>ISP</b>	STEGLUJAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de comparaison de STEGLUJAN par rapport à une association de comparateurs cliniquement pertinents, selon le stade de la stratégie thérapeutique du DT2 (bithérapie ou trithérapie) alors que cette comparaison était réalisable,</li> <li>- du bénéfice non démontré, à ce jour, en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire,</li> <li>- de la tolérance de l'ertugliflozine caractérisée par un risque accru d'infections génitales chez les patients exposés à l'ertugliflozine seule ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine,</li> <li>- des cas plus nombreux d'évènements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs chez les patients exposés à l'ertugliflozine seule ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine,</li> <li>- de l'incertitude sur un risque potentiel rare mais grave de gangrène de Fournier,</li> <li>- de la possible perte de chance pour le patient de recevoir l'association fixe STEGLUJAN (ertugliflozine + sitagliptine) au regard de l'existence de nombreux comparateurs au rapport efficacité/tolérance plus favorable,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence estime que STEGLUJAN n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/03/2018 Plan de gestion des risques : inclut une étude de sécurité post autorisation (PASS) sur les acidocétoses diabétiques (cf. paragraphe 08.6)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2019 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insulines A10BD Association de médicaments oraux réduisant la glycémie A10BD24 Sitagliptine et ertugliflozine

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités STEGLUJAN, association fixe ertugliflozine + sitagliptine, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités indiquées dans le traitement du diabète de type 2, pour lesquelles le laboratoire sollicite une prise en charge uniquement en trithérapie en association avec la metformine.

L'ertugliflozine est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant une glycosurie. Il s'agit du 4<sup>ème</sup> représentant de cette classe thérapeutique examiné par la Commission de la Transparence (avec la canagliflozine<sup>2</sup>, la dapagliflozine<sup>3</sup> et l'empagliflozine<sup>4</sup>).

L'ertugliflozine est également le principe actif de la spécialité STEGLATRO (ertugliflozine) et l'un des principes actifs d'une autre association fixe, SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine), qui font l'objet d'avis séparés.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES<sup>1</sup>

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

- lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants de STEGLUJAN ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.
- chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés. »

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence INVOKANA. 5 novembre 2014.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence FORXIGA. 23 avril 2014, 7 octobre 2015.

<sup>4</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE. 17 décembre 2014, 19 octobre 2016, 27 février 2019.

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine/100 mg de sitagliptine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose initiale, la dose peut être augmentée à 15 mg d'ertugliflozine/100 mg de sitagliptine une fois par jour, si le contrôle glycémique est insuffisant.

Pour les patients traités par l'ertugliflozine et passant à STEGLUJAN, la dose d'ertugliflozine peut être maintenue.

Lorsque STEGLUJAN est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP).

Chez les patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par STEGLUJAN (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de STEGLUJAN le même jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement par STEGLUJAN et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4).

Le traitement par STEGLUJAN doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou si la CICr reste de façon persistante < 45 mL/min.

L'association à dose fixe d'ertugliflozine et de sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse. Il n'est pas attendu que l'ertugliflozine soit efficace chez ces patients.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose de STEGLUJAN n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. STEGLUJAN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation de la dose de STEGLUJAN n'est recommandée en fonction de l'âge. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale. Des anomalies de la fonction rénale pouvant survenir après l'initiation de l'ertugliflozine, et la sitagliptine étant éliminée en grande partie par le rein, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment chez les patients âgés. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). L'expérience avec STEGLUJAN est limitée chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de STEGLUJAN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

STEGLUJAN doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. »

## 05 BESOIN MEDICAL

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus fréquente du diabète. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires (système oculaire, système nerveux, fonction rénale, etc.) mais également macrovasculaires (cardiovasculaires et cérébrovasculaires), première cause de décès chez les patients ayant un DT2. L'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, notamment par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct.

L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

D'après les recommandations de la HAS<sup>5</sup>, l'objectif glycémique des patients ayant un DT2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. La cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients.

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 notamment en cas d'antécédent de complication macrovasculaire ; d'insuffisance rénale chronique ; de comorbidité grave avérée ; d'espérance de vie limitée ( $< 5$  ans) ; de longue durée d'évolution du diabète ( $> 10$  ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

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

- non évoluée, un objectif  $\leq 7\%$  est recommandé,
- évoluée<sup>6</sup>, un objectif  $\leq 8\%$  est recommandé.

Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1<sup>ère</sup> intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamide hypoglycémiant en 1<sup>ère</sup> intention. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint sous bithérapie, une trithérapie sera recommandée en privilégiant une association d'antidiabétiques oraux (ajout par exemple d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4). En cas d'écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie associant metformine + insuline ou une trithérapie associant metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline peut être envisagée.

Les autres inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine<sup>2</sup>, dapagliflozine<sup>3</sup>, empagliflozine<sup>4</sup>), précédemment évalués par la Commission ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie et pas commercialisés en France.

Le besoin médical dans le diabète de type 2 est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire.

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

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

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des spécialités indiquées en association (bithérapie ou trithérapie) dans le traitement du diabète de type 2, en complément des mesures hygiéno-diététiques. En fonction du stade de la stratégie thérapeutique et de l'écart à l'objectif d'HbA1c, ces médicaments sont les sulfamides hypoglycémifiants, le répaglinide, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du transporteur SGLT-2 (gliflozines) ou l'insuline.

Les comparateurs de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 figurent dans le tableau 1 et les autres comparateurs sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 1 : Comparateurs de la classe des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2)**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FORXIGA 10 mg, comprimé  (dapagliflozine)  AstraZeneca	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : <u>Monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>Association thérapeutique</u> En association avec d'autres médicaments hypoglycémifiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	23/04/2014          07/10/2015	<b>Modéré :</b> Bithérapie : +metformine ou +sulfamide Bithérapie : + metformine Trithérapie : +insuline +metformine Trithérapie : + metformine + Sulfamide  <b>Insuffisant :</b> Monothérapie Bithérapie : + insuline Trithérapie : + metformine + sitagliptine	ASMR V dans la prise en charge	Non
XIGDUO 5mg/1000mg  (dapagliflozine/metformine)  Astra Zeneca	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, - en association avec d'autres médicaments hypoglycémifiants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments, - chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine	07/10/2015	<b>Modéré :</b> - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, - en association avec un sulfamide hypoglycémifiant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à un sulfamide hypoglycémifiant, - en association avec l'insuline chez les	ASMR V dans la prise en charge	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
	et metformine sous la forme de comprimés séparés.		patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à l'insuline, - chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.  <b>Insuffisant</b> : en association avec la sitagliptine chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à la sitagliptine		
INVOKANA 100 mg, 300 mg, comprimé  (canagliflozine)  <i>Janssen-Cilag</i>	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014	<b>Important</b> : Bithérapie : + metformine Trithérapie : +metformine +sulfamide  <b>Modéré</b> : Trithérapie : +metformine + insuline  <b>Insuffisant</b> : Monothérapie Bithérapie : +sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non
VOKANAMET 50/1000 mg, 150/1000 mg (canagliflozine/metformine)  <i>Janssen-Cilag</i>	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : ● chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée. ● chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. ● chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.	05/11/2014	<b>Important</b> : -chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associée à un sulfamide hypoglycémiant ; - en substitution de l'association libre de canagliflozine et de metformine, aux mêmes doses.  <b>Modéré</b> : chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non
JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé  (empagliflozine)	Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne	27/02/2019	Insuffisant	-	Non

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Boehringer Ingelheim	permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.				

**Tableau 2 : Autres comparateurs cliniquement pertinents**

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Insulinosécréteurs (voie orale)</b>					
sulfamides hypoglycémiants (carbutamide, glibenclamide, glibomuride, gliclazide, glipizide et glimépiride)			Important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	Important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	Important		Oui
<b>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (injectable)</b>					
albiglutide	EPERZAN (GlaxoSmithKline)	Dossier retiré	Faible en bithérapie + metformine Insuffisant : en monothérapie, en bithérapie : + insuline basale ou + sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant ou + metformine + insuline basale.	V -	Non
dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	29/04/2015	Important en bithérapie : + metformine, en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + insuline	V -	Oui



DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine, en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant	-	Oui
exénatide	BYDUREON 2 mg (AstraZeneca)	22/10/2014 19/09/2018	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline ± metformine	V -	Oui
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	15/04/2015 18/03/2015 15/04/2015	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + insuline Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V V IV	Oui
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi-Aventis)	07/01/2015	Insuffisant	-	Non
sémaglutide	OZEMPIC (Novo Nordisk)	20/02/2019	Important en bithérapie + metformine, en trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en monothérapie, en bithérapie + sulfamide hypoglycémiant, en bithérapie + insuline basale, en trithérapie + metformine + insuline basale	V -	Non
<b><i>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</i></b>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	Important en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	Oui
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine Faible en trithérapie : + insuline + metformine	V	Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012 20/03/2013	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Modéré en trithérapie : + insuline + metformine Insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V V -	Non
<b>Insulines d'action intermédiaire et analogue à longue durée d'action (injectable)</b>					
Insuline NPH	INSULATARD (Novo Nordisk)	03/02/2016	Important	-	Oui
Insuline NPH	NSUMAN BASAL (Sanofi-Aventis)	19/03/2014	Important	-	Oui
Insuline NPH	UMULINE NPH (Lilly)	20/02/2013	Important	-	Oui
Insuline détémir	LEVEMIR (Novo Nordisk)	21/09/2016	Important	V	Oui
Insuline glargine	LANTUS 100 unités/ml (Sanofi-Aventis)	07/05/2014	Important	V	Oui
Insuline glargine	ABASAGLAR 100 unités/ml (Lilly)	23/09/2015	Important	V	Oui
Insuline glargine	TOUJEO 300 unités/ml (Sanofi-Aventis)	07/10/2015	Important	V	Oui
Insuline dégludec	TRESIBA (Novo Nordisk)	22/11/2017	Important	V	Oui

Le lixisénaïde (LYXUMIA, SMR insuffisant), l'albiglutide (EPERZAN, dossier retiré) et l'empagliflozine (JARDIANCE, SMR insuffisant) ne sont pas retenus comme comparateur cliniquement pertinent.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**En bithérapie ou trithérapie, les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, excepté le lixisénaïde, l'albiglutide et l'empagliflozine.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau 3 : Prise en charge de STEGLUJAN en Europe et aux Etats-Unis

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Si non pourquoi
Royaume-Uni et Espagne	Non	Pas de demande de prise en charge
Allemagne et Etats-Unis	Oui	
Italie	Evaluation en cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire s'appuie sur les données de 3 études cliniques de phase III réalisées chez des patients adultes dont le diabète de type 2 était non contrôlé et traités par ertugliflozine en bi ou trithérapie sous forme d'association libre (études déposées dans le cadre de l'évaluation de STEGLATRO (ertugliflozine)) dans la mesure où aucune étude n'a été réalisée avec l'association fixe. Il s'agit des études :

- en bithérapie avec la sitagliptine versus placebo : étude VERTIS SITA,
- en trithérapie avec la metformine et la sitagliptine dans 2 études, versus metformine + sitagliptine +/- placebo : étude VERTIS SITA2<sup>7</sup> et VERTIS FACTORIAL.

Tableau 4 : Etudes cliniques de phase III évaluant l'association ertugliflozine (ERTU) + sitagliptine

Etudes	Groupes de traitements	Nombre de patients randomisés	Durée pour l'analyse principale	Durée totale de l'étude (avec la phase d'extension)
<b>Bithérapie : ertugliflozine + sitagliptine versus placebo</b>				
<b>VERTIS SITA P017/1047</b>	- Placebo ( <i>comparateur</i> ) - ERTU 15 mg + SITA 100 mg - ERTU 5 mg + SITA 100 mg	- n=97 - n=96 - n=98	26 semaines	26 semaines
<b>Trithérapie : ertugliflozine + metformine + sitagliptine versus placebo + metformine + sitagliptine</b>				
<b>VERTIS SITA2 P006/1015</b>	- MET + SITA 100 mg + Placebo ( <i>comparateur</i> ) - MET + SITA 100 mg + ERTU 15mg - MET + SITA 100 mg + ERTU 5mg	- n=153 - n=154 - n=156	26 semaines	52 semaines
<b>Trithérapie : ertugliflozine + metformine + sitagliptine versus bithérapie sitagliptine + metformine</b>				
<b>VERTIS FACTORIAL P005/1019</b>	- MET + SITA 100 mg ( <i>comparateur</i> ) - MET + ERTU 15mg ( <i>comparateur</i> ) - MET + ERTU 15 mg + SITA 100 mg - MET + ERTU 5mg ( <i>comparateur</i> ) - MET + ERTU 5 mg + SITA 100 mg	- n=247 - n=248 - n=250 - n=245 - n=243	26 semaines	52 semaines

Une étude de bioéquivalence entre l'association fixe STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine) et l'association libre de deux comprimés (ertugliflozine et sitagliptine) utilisée dans les études cliniques a été conduite et a démontré la bioéquivalence entre ces deux associations<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):530-40.

<sup>8</sup> EMA. CHMP assessment report - Steglujan ; 25 January 2018

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Points de méthodologie communs aux 3 études

	Etudes VERTIS SITA, SITA2 et FACTORIAL
Méthode	Etude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle
Population étudiée	Patients adultes diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (<math>\geq 18</math> ans*) ayant un DT2 (critères de l'American Diabetes Association)</li> <li>- Les patients sous antidiabétiques oraux en monothérapie devaient interrompre le traitement au second screening jusqu'à la fin de l'étude.</li> <li>- Taux d'HbA1c (variable selon les études)</li> <li>- IMC <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup> et <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents de DT1 ou d'acidocétose ou évalué par l'investigateur comme présentant un potentiel diabète de type 1 confirmé par un peptide C &lt; 0,7 ng/mL</li> <li>- Antécédent d'un autre type de diabète (endocrinopathie, syndrome génétique, pancréatique secondaire)</li> </ul>
Critère de jugement principal	<b>Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la randomisation</b>
Parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de la glycémie à jeun</li> <li>- Variation du poids</li> <li>- Proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c &lt; 7%</li> <li>- Variation de la pression artérielle systolique et diastolique</li> <li>- Proportion de patients ayant recours à un traitement de secours glycémique et délai d'initiation de ce traitement</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Population d'analyse d'efficacité (Population FAS, Full Analysis Set : ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels une mesure est disponible avant et après la randomisation).</p> <p>Population d'analyse de la tolérance : ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement (population ASaT, All Subjects as Treated).</p> <p>Les critères de jugements principal et secondaires des études étaient évalués à 26 semaines sous une hypothèse de supériorité. Chaque test a été effectué selon un risque alpha à 0,05 et se sont poursuivis jusqu'à ce que le 1<sup>er</sup> « p » soit <math>\geq 0,05</math>.</p> <p>L'analyse des critères secondaires a été effectuée selon une procédure hiérarchisée.</p> <p>Les critères principal et secondaires étaient évalués pour tous les patients ayant adhéré au traitement sans administration d'un traitement de secours glycémique.</p>

### 8.1.2 Etude en bithérapie avec la sitagliptine : ertugliflozine + sitagliptine versus placebo (VERTIS SITA)

#### ► Méthodes

Pour être éligibles, les patients devaient avoir un taux d'HbA1c compris entre 8% et 10,5% s'ils étaient sous mesures hygiéno-diététiques seules ou entre 7,5% et 10% lors de la sélection s'ils étaient sous une monothérapie antidiabétique ou sous une association faible dose de 2 traitements du diabète (metformine, inhibiteur de l'alpha-glucosidase, sulfamide hypoglycémiant ou glinide). Après arrêt du traitement par ADO pendant un minimum de 8 semaines, le taux d'HbA1c devait être compris entre  $\geq 8,0\%$  et  $\leq 10,5\%$ .

Les patients étaient randomisés en 3 groupes : ertugliflozine 15 mg + sitagliptine 100 mg, ertugliflozine 5 mg + sitagliptine 100 mg et placebo.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : un échantillon de 300 patients randomisés en 3 groupes de 100 patients par groupe permettait une puissance supérieure à 97% pour détecter une différence d'HbA1c de 0,5% par rapport à l'inclusion pour chaque comparaison 2 à 2 pour une

dose d'ertugliflozine donnée avec un écart-type de 1,0% et un test bilatéral avec risque alpha à 0,05.

## ► Résultats

Au total, 291 patients ont été randomisés : placebo (n=97), ertugliflozine 15 mg + sitagliptine (n=96), ertugliflozine 5 mg + sitagliptine (n=98).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les différents groupes de traitement. L'ancienneté moyenne du diabète était de 6 ans, l'âge moyen des patients de 55,6 ans, l'IMC moyen de 32,2 kg/m<sup>2</sup> et l'HbA1c moyenne de 8,94%. Lors de la sélection, 59,5% des patients étaient sous traitement antidiabétique, dont plus de 50% sous metformine.

### **Efficacité sur le critère de jugement principal**

A 26 semaines, la variation moyenne du taux d'HbA1c observée par rapport à l'inclusion a été de :

- -1,68 (±0,90) dans le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine
- -1,68 (±1,07) dans le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine
- -0,78 (±1,06) dans le groupe placebo.

A 26 semaines, la différence ajustée des variations moyennes du taux d'HbA1c a été de :

- -1,16 IC95% [-1,49 ; -0,84] pour le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine versus placebo (p< 0,001),
- -1,24 IC95% [-1,57 ; -0,91] pour le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine versus placebo (p< 0,001).

### **Efficacité sur les critères de jugement secondaires**

A 26 semaines, les résultats ont été en faveur des groupes ertugliflozine 5 mg et ertugliflozine 15 mg par rapport au groupe placebo (cf. Tableau 1 en annexe) sur :

- la réduction de la glycémie à jeun,
- la perte de poids,
- la proportion de patients atteignant le cible d'HbA1c <7%,
- la réduction de la pression artérielle systolique,
- la proportion de patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours.

## **8.1.3 Etudes en trithérapie : ertugliflozine + metformine + sitagliptine versus metformine + sitagliptine ± placebo (VERTIS SITA2 et VERTIS FACTORIAL)**

### **8.1.3.1 Etude VERTIS SITA2 (patients initialement sous bithérapie)**

#### ► Méthodes

Pour être sélectionnés, les patients devaient être sous bithérapie associant la metformine à la sitagliptine, ou à un autre inhibiteur de la DPP-4 ou à un sulfamide hypoglycémiant. Leur taux d'HbA1c devait être compris entre 7% et 10,5% si la dose de metformine était ≥1,5g/j depuis plus de 8 semaines ou entre 7,5% et 11% si elle était <1,5g/j.

Après une phase de titration et de stabilisation, si nécessaire, tous les patients étaient traités par la bithérapie metformine ≥ 1,5g/j et sitagliptine 100 mg avec un taux d'HbA1C compris entre 7% et 10,5%. Ceux-ci étaient randomisés en 3 groupes : ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg, ou placebo.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : un échantillon de 405 patients randomisés en 3 groupes de 135 patients par groupe permettait une puissance >99% pour détecter une différence d'HbA1c de 1,0% par rapport à l'inclusion pour chaque comparaison 2 à 2 pour une dose d'ertugliflozine donnée avec un écart-type de 1,0% et un test bilatéral avec un risque alpha à 0,05.

#### ► Résultats

##### Nombre de patients randomisés

Dans cette étude, 463 patients sous bithérapie metformine + sitagliptine ont été randomisés : 153 dans le groupe placebo, 156 dans le groupe ertugliflozine 5mg et 154 dans le groupe ertugliflozine 15mg. Un total de 38 patients (8%) ont arrêté l'étude : 12 patients (7,8%) du groupe placebo, 13

patients (8,3%) du groupe ertugliflozine 5 mg et 13 patients (8,4%) du groupe ertugliflozine 15 mg. Le motif principal a été le retrait du consentement (n=19 ; 4,1%) et la survenue d'un événement indésirable (n=7 ; 1,5%).

### Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude SITA2**

	Etude SITA2 n= 463
Age (ans), <b>moyenne (écart-type)</b>	59 (9)
Sexe masculin, <b>n (%)</b>	263 (56,9)
Poids moyen (kg), <b>moyenne</b>	86,9
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ), <b>moyenne</b>	30,8
Ancienneté du diabète (années), <b>moyenne (e.t.)</b>	9,5 (5,7)
HbA1c à l'inclusion (%), <b>moyenne (intervalle)</b>	8,03 (5,7 ; 11,1)
Glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L), <b>moyenne (e.t.)</b>	169,7 (38,2)
Dose moyenne de metformine (mg/j), <b>moyenne (e.t.)</b>	2 008

### Efficacité sur le critère de jugement principal (variation du taux d'HbA1c)

A 26 semaines, la variation moyenne du taux d'HbA1c observée par rapport à l'inclusion a été de :

- -0,81 (±0,81) dans le groupe ertugliflozine 5 mg
- -0,86 (±1,87) dans le groupe ertugliflozine 15 mg
- -0,16 (±0,95) dans le groupe placebo.

Cette étude, ayant inclus des patients non contrôlés par metformine et sitagliptine, a montré la supériorité de l'ajout de l'ertugliflozine par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe des moyennes ajustées de :

- -0,69 % [-0,69 ; -0,50] pour ertugliflozine 5 mg versus placebo (p<0,001),
- -0,76% [-0,95 ; -0,58] pour ertugliflozine 15 mg versus placebo (p<0,001).

### Efficacité sur les critères de jugement secondaires

A 26 semaines, les résultats ont été en faveur des groupes ertugliflozine 5mg et ertugliflozine 15mg par rapport au groupe placebo (cf. Tableau 2 en annexe) sur :

- la réduction de la glycémie à jeun,
- la perte de poids,
- la proportion de patients atteignant le cible d'HbA1c <7%,
- la réduction de la pression artérielle systolique,
- la proportion de patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours.

Les résultats à 52 semaines suggèrent un maintien de l'efficacité **Erreur ! Signet non défini.**

## **8.1.3.2 Etude VERTIS FACTORIAL (patients initialement sous monothérapie)**

### **► Méthodes**

Les patients étaient sélectionnés si leur taux d'HbA1c était compris entre 7,5% et 11% sous metformine en monothérapie à une dose ≥1,5g/j depuis plus de 8 semaines. L'étude prévoyait une phase de titration et/ou de stabilisation de la metformine pour aboutir à une dose stable ≥1,5g/j sur un minimum de 8 semaines, dans les cas où :

- l'HbA1c était comprise entre 7,5% et 11% sous metformine en monothérapie à une dose ≥1,5g/j depuis moins de 8 semaines ou si
- l'HbA1c était comprise entre 8% et 11,5% sous metformine en monothérapie à une dose <1,5g/j,

Les patients sélectionnés étaient randomisés en 5 groupes : ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg, sitagliptine 100 mg, ertugliflozine 5 mg + sitagliptine 100 mg, ertugliflozine 15 mg + sitagliptine 100 mg.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : un échantillon de 1250 patients randomisés en 5 groupes de 250 patients par groupe permettait une puissance de 94% pour détecter une différence d'HbA1c de 0,4% pour chaque comparaison 2 à 2 pour une dose d'ertugliflozine donnée avec un écart-type de 1,2% et un test bilatéral avec un risque alpha de première espèce à 0,05. La puissance pour détecter les différences avec les 2 dosages d'ertugliflozine était de 89%.

## ► Résultats

### Nombre de patients randomisés

Dans cette étude, 1 233 patients sous metformine en monothérapie ont été randomisés : 250 patients dans le groupe ertugliflozine 5 mg, 248 patients dans le groupe ertugliflozine 15 mg, 247 patients dans le groupe sitagliptine 100 mg, 243 patients dans le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine 100 mg, 245 patients dans le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine 100 mg.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement.

**Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion - Etudes VERTIS FACTORIAL**

	Etude VERTIS FACTORIAL n=1 233
Age (ans), <i>moyenne (écart-type)</i>	55,1 (10,1)
Sexe masculin, <i>n (%)</i>	664 (53,9)
Poids moyen (kg), <i>moyenne</i>	88,7
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ), <i>moyenne</i>	31,9
Ancienneté du diabète (années), <i>moyenne (e.t.)</i>	6,88 (5,4)
HbA1c à l'inclusion (%), <i>moyenne (intervalle)</i>	8,55
Glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L), <i>moyenne (e.t.)</i>	Non renseigné
Dose moyenne de metformine (mg/j), <i>moyenne (e.t.)</i>	5 250,5 (80 469,8)

### Efficacité sur le critère de jugement principal (variation du taux d'HbA1c)

A 26 semaines, la variation moyenne du taux d'HbA1c observée par rapport à l'inclusion a été de :

- -1,52 (±0,98) dans le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine
- -1,54 (±1,05) dans le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine
- -1,06 (±1,04) dans le groupe sitagliptine.

Cette étude, menée chez des patients non contrôlés par metformine, a montré la supériorité de l'ajout de l'ertugliflozine associée à la sitagliptine par rapport à l'ajout de la sitagliptine seule à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe des moyennes ajustées de :

- -0,43% [-0,60 ; -0,27] entre le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine et le groupe sitagliptine (p<0,001),
- -0,47% [-0,63 ; -0,30] entre le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine et le groupe sitagliptine (p<0,001).

### Efficacité sur les critères de jugement secondaires

A 26 semaines, les résultats ont été en faveur des groupes ertugliflozine 5 mg + sitagliptine et ertugliflozine 15 mg + sitagliptine par rapport au groupe sitagliptine (cf. Tableau 3 en annexe) sur :

- la réduction de la glycémie à jeun,
- la perte de poids,
- la proportion de patients atteignant le cible d'HbA1c <7%,
- la réduction de la pression artérielle systolique,
- la proportion de patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours.



## 08.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance sont issues de 7 études de phases III qui ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'ertugliflozine en monothérapie ou en association (bi ou trithérapie), dans lesquelles 3 409 patients ont été exposés à l'ertugliflozine (1716 à l'ertugliflozine 5mg et 1693 à l'ertugliflozine 15mg) et 1450 patients ont été exposés à des comparateurs (placebo ou comparateur actif). La durée moyenne cumulée d'exposition des patients sous ertugliflozine a été de 355,7 jours.

Un total de 2 123 patients exposés à l'ertugliflozine (62,3%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI) versus 940 patients non exposés (64,8%).

#### Événements indésirables fréquents

Parmi les 3 études VERTIS SITA, FACTORIAL et SITA2, les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes ertugliflozine + sitagliptine ont été les infections (rapportées chez environ 20% des patients) suivies des troubles gastro-intestinaux dans les études VERTIS FACTORIAL et VERTIS SITA2 (8,4% et 6,5%, respectivement) et les troubles du système nerveux dans l'étude VERTIS SITA (9%). Les fréquences globales et le type d'EI rapportés dans le groupe ertugliflozine + sitagliptine ont été en général comparables aux groupes de comparaison. La seule exception a été une fréquence plus élevée pour les troubles du système nerveux central dans les deux groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg + sitagliptine par rapport au placebo dans l'étude VERTIS SITA. Ces EI étaient liés aux fréquences plus élevées de céphalées dans ces groupes (3,6% dans les groupes ertugliflozine + sitagliptine contre 2,1% dans le groupe placebo).

#### Événements indésirables liés au traitement

Parmi les 3 études d'intérêt, l'incidence des EI liés au traitement a été comprise entre 11% et 13% dans les groupes ertugliflozine 5 mg + sitagliptine et ertugliflozine 15 mg + sitagliptine. Dans l'ensemble, la fréquence des EI liés au traitement pour les groupes ertugliflozine + sitagliptine a été similaire à celle des groupes traités par ertugliflozine en monothérapie (12% dans le groupe ertugliflozine 5mg et 17% dans le groupe ertugliflozine 15mg de l'étude VERTIS FACTORIAL), mais supérieure à celle des groupes avec la sitagliptine seule (5% dans le groupe sitagliptine 100 mg de l'étude VERTIS FACTORIAL) et au placebo (8,5% dans l'étude VERTIS SITA2 et 9% dans l'étude VERTIS SITA). Les EI liés au traitement les plus fréquents dans les groupes ertugliflozine + sitagliptine ont été les infections mycosiques génitales (VERTIS FACTORIAL et VERTIS SITA2) et l'hypoglycémie dans l'étude VERTIS SITA.

#### Événements indésirables graves (EIG)

Parmi l'ensemble des patients exposés à l'ertugliflozine dans les 7 études cliniques, 208 (6,1%) ont rapporté au moins un EI grave et parmi les patients non exposés, 80 (5,5%) ont rapporté au moins un EI grave.

Un total de 21 EI graves conduisant au décès a été rapporté : 18 décès (0,5%) survenus chez des patients exposés à l'ertugliflozine et 3 décès (0,2%) survenus chez les patients non exposés. Les causes cardiaques ont été les plus fréquentes (5/21 décès). Les autres EI graves les plus fréquents ont été d'origine cardiaque ou infectieuse.

#### Événements indésirables d'intérêt

##### Diurèse osmotique/déplétion volémique

Considérant l'ensemble des patients exposés à l'ertugliflozine dans les 7 études cliniques, l'incidence de la diurèse osmotique liée à la prise de traitement a été augmentée dans le groupe des patients exposés à l'ertugliflozine (4%) par rapport au groupe des patients non exposés



(1,6%). Pour les patients ayant un DFG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients sous diurétiques, le groupe des patients exposés à l'ertugliflozine avait une incidence plus élevée de déplétion volémique.

### Infections génitales

Considérant l'ensemble des patients exposés à l'ertugliflozine dans les 7 études cliniques, chez les femmes, l'incidence des infections génitales a été plus élevée dans le groupe des patientes exposées à l'ertugliflozine (10,7%) par rapport au groupe des patientes sous placebo (3%). Une relation dose-effet a été observée pour cet EI avec davantage d'EI rapportés chez les femmes exposées à l'ertugliflozine 15 mg par rapport à l'ertugliflozine 5 mg. Les candidoses vulvovaginales et les autres mycoses vulvovaginales étaient les EI les plus souvent rapportés. Chez l'homme, l'incidence des infections génitales a été de 4,3% dans le groupe exposé versus 0,3% dans le groupe non exposé, la balanite a été l'infection génitale la plus souvent rapportée chez l'homme (chez 0,6% des patients exposés versus 0% des patients non exposés).

La plupart des EI était de sévérité faible à modérée et aucun EIG n'a été rapporté. Des événements récurrents ont été rapportés chez 26% des patients rapportant une infection génitale.

### Hypoglycémies

Dans les 3 études conduites versus placebo (VERTIS MONO, MET et SITA2), l'incidence des hypoglycémies a été supérieure dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5% respectivement) par rapport au placebo (2,9%).

En monothérapie, il y a eu une augmentation de l'incidence des hypoglycémies (2,6% dans les 2 groupes ertugliflozine) par rapport au placebo (0,7%), sans mise en évidence d'une relation dose-effet.

En bithérapie, la même observation a été faite lorsque l'ertugliflozine a été associée à la metformine : 7,2% et 7,8% dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg vs 4,3% dans le groupe placebo. La moitié de ces hypoglycémies a été symptomatique. En comparaison au glimépiride (étude VERTIS SU), l'ajout d'ertugliflozine a été associé à une incidence d'hypoglycémie plus faible (6% et 8% dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus 27% pour le glimépiride). L'incidence des hypoglycémies symptomatiques a été significativement plus élevée dans le groupe glimépiride (19,2%) par rapport aux groupes ertugliflozine (5,2% pour ertugliflozine 15 mg et 3,1% pour ertugliflozine 5 mg) ( $p < 0,001$ ). Deux cas d'hypoglycémie sévère ont été rapportés chez les patients exposés à l'ertugliflozine (0,2% des patients) vs 10 cas dans le groupe glimépiride (2,3%).

En trithérapie versus placebo avec la metformine et la sitagliptine (étude VERTIS SITA2), l'incidence des hypoglycémies documentées (symptomatiques et asymptomatiques) a été plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg (4,5%) mais moins élevée dans le groupe ertugliflozine 15 mg (2,0%) par rapport au placebo (3,3%). Dans l'étude VERTIS FACTORIAL, l'incidence des hypoglycémies a été supérieure dans les groupes ertugliflozine (5,6% et 5,2% pour 5 mg et 15 mg) et ertugliflozine + sitagliptine (5,3% pour ertugliflozine 5 mg/sitagliptine et 9% pour ertugliflozine 15 mg/ sitagliptine) par rapport au groupe sitagliptine seule (3,6%).

### Modification de la fonction rénale

En ne considérant que les études versus placebo, l'ertugliflozine a été associée à une légère diminution transitoire du DFG avec un retour à son niveau d'inclusion à la 26<sup>ème</sup> semaine et à la 52<sup>ème</sup> semaine. En considérant les 7 études, l'incidence des EI rénaux a été similaire entre les groupes (le taux d'EI rénaux a été de 0,6%, 0,8% et 0,4% pour ertugliflozine 5 mg, 15 mg et comparateur respectivement).

### Amputation des membres inférieurs

Selon les données cliniques issues des 7 études, 10 patients ont subi une amputation d'un membre inférieur après randomisation : 1/1716 dans le groupe ertugliflozine 5 mg et 8/1693 dans le groupe ertugliflozine 15 mg et 1/1450 dans le groupe non exposé à l'ertugliflozine. Le cas le plus fréquent a été l'amputation de l'orteil. Tous les patients amputés avaient au moins un facteur de risque d'amputation (neuropathie périphérique, artérite des membres inférieurs, pieds diabétique ou/et tabagisme).

Suite à un arbitrage européen lancé en avril 2016 sur la canagliflozine et étendu à la dapagliflozine et à l'empagliflozine en juillet 2016, le PRAC, en février 2017<sup>9</sup>, a conclu à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur sous canagliflozine, sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. Un effet de classe n'a pu être exclu. Le RCP de STEGLUJAN comporte une mention sur l'importance de sensibiliser les patients aux soins préventifs de routine des pieds.

#### Acidocétose

Considérant l'ensemble des 7 études cliniques, 3 patients traités par l'ertugliflozine ont eu une acidocétose versus aucun dans le groupe non traité par ertugliflozine. Parmi ces patients, 2 ont été sous ertugliflozine 15 mg et 1 sous ertugliflozine 15 mg + sitagliptine 100 mg. Les 3 patients ont arrêté l'étude en raison de cet EI. Ces événements d'acidocétose ont été résolus.

Des recommandations pour minimiser le risque d'acidocétose diabétique ont été reprises dans le RCP et le plan de gestion de risque intègre une étude PASS afin d'évaluer ce risque (cf. paragraphe 08.6).

#### **Tolérance chez les insuffisants rénaux<sup>10</sup>**

L'incidence de la déplétion volémique a été plus élevée chez les patients traités par l'ertugliflozine en cas de DFGe compris entre 45 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (6,4% dans le groupe ertugliflozine 5 mg, 3,7% dans le groupe 15 mg vs 0% dans les groupes comparateurs).

Chez les patients traités par ertugliflozine et atteints d'une insuffisance rénale modérée :

- la diminution du DFGe a été d'environ 1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et supérieure à celle des groupes contrôles (celle-ci a été réversible à l'arrêt du traitement),
- l'incidence des EI rénaux a été plus élevée dans les groupes ertugliflozine (2,5% et 1,3% pour l'ertugliflozine à 5 mg et 15 mg, respectivement) comparativement aux groupes placebo (0,6%) et d'autant plus élevée chez les patients dont le DFG a été <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- les hypoglycémies ont été de fréquence similaire dans les trois groupes de traitement mais plus fréquentes que dans les autres études de phase III (ceci peut s'expliquer par le taux élevé de l'utilisation d'insuline (90%),
- l'hyperkaliémie a été plus fréquente chez les sujets traités par l'ertugliflozine (11% dans les deux groupes) que chez ceux recevant un placebo (8,6%).

#### **Tolérance chez les patients âgés**

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'incidence de la déplétion volémique a été numériquement plus élevée chez les patients sous ertugliflozine 5 mg et 15 mg (2,2% et 2,6% respectivement) comparée aux groupes contrôles (1,1%).

Dans cette population, les EI rénaux ont été également plus fréquents sous ertugliflozine (1,3% et 1,4% avec ertugliflozine 5 mg et 15 mg) comparativement aux groupes comparateurs (0,5%).

### **8.3.2 Données issues du RCP**

#### « Résumé du profil de sécurité

##### *Ertugliflozine et sitagliptine*

La tolérance de l'administration concomitante d'ertugliflozine et de sitagliptine a été évaluée chez 990 patients diabétiques de type 2 traités pendant 26 semaines dans le cadre de trois études : une étude factorielle de l'association d'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et de sitagliptine 100 mg une fois par jour par rapport aux composants individuels de l'association ; une étude contrôlée versus placebo de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en ajout à la sitagliptine 100 mg et la metformine une fois par jour ; et une étude contrôlée versus placebo du traitement initial par l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg une fois par jour en association à la sitagliptine 100 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1 du

<sup>9</sup> EMA. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. Risk may also apply to other medicines in the same class 10 February 2017. EMA/76661/2017.

<sup>10</sup> Données issues d'une étude menée chez les patients adultes ayant un DT2 et une insuffisance rénale modérée (VERTIS RENAL)

RCP). L'incidence et le type d'effets indésirables observés dans ces trois études étaient similaires à ceux observés avec l'ertugliflozine et sont décrits ci-après dans le Tableau 1 du RCP. Il n'y a pas eu d'évènement indésirable supplémentaire identifié dans ces trois essais incluant la sitagliptine par rapport aux trois études contrôlées versus placebo de l'ertugliflozine.

### *Ertugliflozine*

Ensemble des essais contrôlés versus placebo

L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1 du RCP). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4 du RCP.

### *Sitagliptine*

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7%-13,8%) et à l'insuline (9,6%) (voir rubrique 4.4 du RCP).»

## 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques

**Tableau 7 : Résumé des risques identifiés et des informations importantes de sécurité manquantes**

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déplétion volémique</li> <li>- Acidocétose diabétique</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité : réaction anaphylactique, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, exfoliation de la peau et syndrome de Stevens-Johnson</li> <li>- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, constipation, diarrhées, douleur abdominale, flatulence, douleur abdominale supérieure et termes apparentés (dyspepsie et gastrite)</li> <li>- Troubles musculo-squelettiques : arthrose, douleur dans extrémités et termes apparentés (arthralgie, myalgie, myopathie ...)</li> <li>- Pancréatite</li> </ul>
<b>Risques potentiels identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détérioration de la fonction rénale</li> <li>- Amputation des membres inférieurs</li> <li>- Fracture osseuse</li> <li>- Infections : infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite, et termes apparentés (bronchite, bronchite aiguë, pharyngite, sinusite et rhinite)</li> <li>- Neurotoxicité : tremblements, ataxie, et troubles de l'équilibre</li> <li>- Idées suicidaires, suicides et dépression</li> <li>- Réactions cutanées</li> <li>- Cancer du pancréas</li> <li>- Rhabdomyolyse</li> </ul>
<b>Informations importantes manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation chez les patients âgés (≥75 ans)</li> <li>Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes</li> <li>Utilisation en cas d'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV)</li> <li>Sécurité cardio-vasculaire à long terme</li> </ul>

### 8.3.4 Alerte de la FDA et analyse du PRAC suite à des cas de gangrène de Fournier avec les inhibiteurs du SGLT-2

En date du 29/08/2018, la FDA a émis une alerte suite à la survenue de cas rares mais graves de gangrène de Fournier<sup>11</sup> avec les inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine)<sup>12</sup>. Un total de 12 cas (7 hommes et 5 femmes) soumis à la FDA ou publiés dans la littérature entre mars 2013 et mai 2018 a été recensé chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT-2. Les patients étaient âgés entre 38 et 78 ans. Le délai moyen de survenue était de 9,2 mois [7 jours à 25 mois]. Tous les patients ont été hospitalisés et ont nécessité une chirurgie. Un patient est décédé. Tous les médicaments de cette classe étaient concernés excepté l'ertugliflozine, molécule la plus récemment mise sur le marché aux USA. Toutefois, la FDA mentionnait que le risque devrait être similaire avec cette molécule. Le nombre de patients traités par inhibiteur du SGLT-2 en 2017 était de 1,7 millions aux USA. Le diabète est un facteur de risque connu de survenue de gangrène de Fournier. La FDA a recherché si les autres antidiabétiques étaient aussi associés à cette maladie. Entre 1984 et 2018, seulement 6 autres cas de gangrène de Fournier (6 patients de sexe masculin) ont été recensés dans la base FAERS de la FDA (FDA's Adverse Event Reporting System).

Ce signal a été analysé par le PRAC européen qui a rendu ses conclusions en novembre 2018. Sur 52 signalements (27 avec la canagliflozine, 16 avec la dapagliflozine, 9 avec l'empagliflozine), le PRAC avait finalement retenu 16 cas de gangrène de Fournier (dont 5 cas sous canagliflozine, 8 cas sous dapagliflozine et 3 cas sous empagliflozine)<sup>13</sup>. Le PRAC a conclu à un effet de classe, a recommandé d'inclure ce risque dans le RCP des produits concernés, à savoir la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, l'ertugliflozine (aux rubriques 4.4 et 4.8), de rajouter dans le PGR les gangrènes de Fournier en tant que risque important identifié ; et d'accompagner d'une mesure de réduction du risque, à savoir la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication ou DHPC)<sup>14</sup>.

## 08.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de STEGLUJAN repose sur les données de 3 études de phase III randomisées, contrôlées en double aveugle, réalisées chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques avec ou sans traitement antidiabétique. Les résultats sur le critère de jugement principal commun à toutes ces études, à savoir la variation d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion, figurent dans le tableau 8 ci-après. Aucune étude de phase III n'a été menée avec l'association fixe STEGLUJAN.

<sup>11</sup> Ou fasciite nécrosante rapidement progressive du périnée et des organes génitaux externes, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients, nécessitant une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

<sup>12</sup> FDA. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Safety announcement. 8-29-2018.

<sup>13</sup> EMA. Updated signal assessment report on Fournier's gangrene with SGLT2i: Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin - INVOKANA, FORXIGA, JARDIANCE, STEGLATRO. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 24 September 2018.

<sup>14</sup> Les gliflozines n'étant pas commercialisées en France, cette lettre n'a pas été diffusée.

**Tableau 8 : Synthèse des résultats des études cliniques sur le critère du jugement principal**

Etude	Groupes de traitements et nombre de patients randomisés	Patients randomisés	Résultats sur le critère du jugement principal (différence intergroupe des variations moyennes ajustées du taux d'HbA1c)
<b>Bithérapie ertugliflozine + sitagliptine versus placebo</b>			
<b>VERTIS SITA P017/1047</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo, n=97</li> <li>- ERTU 15 mg + SITA 100 mg, n=96</li> <li>- ERTU 5 mg + SITA 100 mg, n=98</li> </ul>	HbA1c entre 8% et 10,5% sous régime et exercice seuls	<p><u>A 26 semaines</u>                      -1,16 [-1,49 ; -0,84] pour ertugliflozine 5 mg + sitagliptine versus placebo (p&lt; 0,001)</p> <p>-1,24 [-1,57 ; -0,91] pour ertugliflozine 15 mg + sitagliptine versus placebo (p&lt; 0,001)</p>
<b>Trithérapie ertugliflozine + sitagliptine + metformine versus sitagliptine + metformine + placebo</b>			
<b>VERTIS SITA2 P006/1015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MET + SITA 100 mg + placebo, n=153</li> <li>- MET + SITA 100 mg + ERTU 15mg, n=154</li> <li>- MET + SITA 100 mg + ERTU 5mg, n=156</li> </ul>	HbA1c entre 7% et 10,5% sous metformine ≥ 1,5g/j + sitagliptine 100 mg	<p><u>A 26 semaines</u>                      -0,69% [-0,69 ; -0,50] pour ertugliflozine 5 mg versus placebo (p&lt;0,001)</p> <p>-0,76% [-0,95 ; -0,58] pour ertugliflozine 15 mg versus placebo (p&lt;0,001)</p>
<b>Trithérapie ertugliflozine + sitagliptine + metformine versus bithérapie ertugliflozine + metformine</b>			
<b>VERTIS FACTORIAL P005/1019</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MET + SITA 100 mg (<i>comparateur</i>), n=247</li> <li>- MET + ERTU 15mg (<i>comparateur</i>), n=248</li> <li>- MET + ERTU 15 mg + SITA 100 mg, - n=250</li> <li>- MET + ERTU 5mg (<i>comparateur</i>), - n=245</li> <li>- MET + ERTU 5 mg + SITA 100 mg, n=243</li> </ul>	HbA1c entre 7,5% et 11% sous metformine en monothérapie ≥1,5g/j	<p><u>A 26 semaines</u>                      -0,43% [-0,60 ; -0,27] pour ertugliflozine 5mg + sitagliptine versus sitagliptine (p&lt;0,001)</p> <p>-0,47% [-0,63 ; -0,30] pour ertugliflozine 15mg + sitagliptine versus sitagliptine (p&lt;0,001)</p>

Etude en bithérapie : ertugliflozine en association avec la sitagliptine

Une étude versus placebo (VERTIS SITA) a randomisé 291 patients ayant un DT2 non contrôlé, naïfs de traitement ou sous ADO (60%) en monothérapie ou en association (pour ces patients, le traitement par ADO était arrêté pendant un minimum de 8 semaines avant la randomisation) en 3 groupes : placebo, ertugliflozine 5 mg + sitagliptine et ertugliflozine 15 mg + sitagliptine. A l'inclusion, leur taux d'HbA1c était compris entre 8,0% et 10,5%. La supériorité de l'ertugliflozine 5 et 15 mg en association à la sitagliptine a été démontrée par rapport au placebo en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines, chez des patients qui ne recevaient pas de traitement antidiabétique lors de la randomisation.

La comparaison d'une bithérapie ertugliflozine + sitagliptine au placebo, alors que des comparateurs sont disponibles, n'est pas recevable car elle ne permet pas de positionner cette bithérapie dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Par ailleurs, les patients randomisés n'étaient pas sous ADO et avaient un taux d'HbA1c compris entre 8,0% et 10,5%, ils ne nécessitaient donc pas tous une bithérapie d'emblée selon la stratégie thérapeutique du DT2 en vigueur selon laquelle les patients avec un taux d'HbA1c ≥10% peuvent nécessiter une bithérapie d'emblée.

Les patients inclus ne répondaient pas spécifiquement aux critères mentionnés dans le libellé de l'indication de STEGLUJAN, à savoir « lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants de STEGLUJAN ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat ».

Etudes en trithérapie : ertugliflozine en association avec la metformine et la sitagliptine

Une étude versus une bithérapie (metformine/sitagliptine) (VERTIS FACTORIAL) ayant inclus 1 233 patients non contrôlés par metformine en monothérapie, a démontré la supériorité de l'ajout

de l'ertugliflozine associée à la sitagliptine par rapport à l'ajout de la sitagliptine seule à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c.

Une étude versus placebo (VERTIS SITA2) a inclus 463 patients traités par metformine  $\geq$  1,5g/j et sitagliptine 100 mg avec un taux d'HbA1C compris entre 7 et 10,5%. La supériorité de l'ajout de l'ertugliflozine par rapport au placebo à 26 semaines a été démontrée, en termes de variation du taux d'HbA1c.

La comparaison d'une trithérapie ertugliflozine + metformine + sitagliptine à une bithérapie metformine + sitagliptine ( $\pm$  placebo) ne permet pas de positionner cette trithérapie dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

### Tolérance de l'ertugliflozine

Selon les données de tolérance issues de 7 études de phases III évaluant l'ertugliflozine en monothérapie ou en association, 62% des patients exposés à l'ertugliflozine ont rapporté au moins un événement indésirable versus 65% des patients non exposés.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de ces 7 études ont été les hypoglycémies et les infections (notamment urinaires, génitales et respiratoires). Les infections génitales ont été rapportées chez 10,7% des femmes exposées à l'ertugliflozine versus 3% des femmes sous placebo et chez 4,3% des hommes exposés versus 0,3% des hommes non exposés. Les diurèses osmotiques liées à la prise de traitement (rapportées chez 4% des patients exposés à l'ertugliflozine versus 1,6% des patients non exposés) constituent, avec les infections génitales, les deux EI liés au traitement qui ont été plus rapportés dans le groupe exposé à l'ertugliflozine que dans le groupe non exposé.

Un total de 21 EI graves conduisant au décès a été rapporté : 18 décès (0,5%) survenus chez des patients exposés à l'ertugliflozine et 3 décès (0,2%) survenus chez les patients non exposés. Les causes cardiaques étaient les plus fréquentes.

Le risque d'acidocétose (3 patients traités par l'ertugliflozine ont eu une acidocétose versus aucun dans le groupe non traité par ertugliflozine) est un risque important identifié dans le plan de gestion des risques et fait l'objet d'une étude post-AMM (cf paragraphe 08.6).

Un total de 10 patients a subi une amputation d'un membre inférieur (le plus souvent l'orteil) après randomisation : 9 cas chez les patients exposés à l'ertugliflozine et 1 cas dans le groupe non exposé à l'ertugliflozine. Tous les patients amputés avaient au moins un facteur de risque d'amputation. Ce risque a précédemment fait l'objet d'une analyse au niveau européen et le PRAC, en février 2017, avait conclu à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur sous canagliflozine, sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. Un effet de classe n'avait pu être exclu (l'ertugliflozine ne faisait pas partie des molécules incluses dans l'évaluation).

La sécurité cardio-vasculaire à long terme fait partie des informations manquantes (une étude VERTIS CV est en cours, cf. paragraphe 08.6)).

La Commission relève qu'une alerte de la FDA<sup>12</sup> a mis en garde les prescripteurs et les patients aux USA sur la survenue de cas rares mais graves de gangrène de Fournier, à savoir 12 cas identifiés entre mars 2013 et mai 2018 survenus sous inhibiteurs du SGLT2. L'ertugliflozine n'est pas spécifiquement incriminée dans la survenue de ces cas (sa commercialisation est récente aux USA), mais l'ertugliflozine est soumise aux mêmes mises en garde que les autres molécules de la classe. Le PRAC en novembre 2018 a conclu à un effet de classe des gliflozines, a recommandé d'inclure ce risque dans le RCP des produits concernés (rubriques 4.4 et 4.8), de rajouter dans le PGR les gangrènes de Fournier en tant que risque important identifié, et d'accompagner d'une mesure de réduction du risque par la diffusion d'une lettre information aux professionnels de santé, laquelle n'a pas été diffusée en France en raison de la non commercialisation des gliflozines.

### Tolérance de l'ertugliflozine associée à la sitagliptine

Selon les données des études qui concernent l'association ertugliflozine + sitagliptine (VERTIS SITA, FACTORIAL et SITA2), les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients exposés à l'association ertugliflozine + sitagliptine ont été les infections (rapportées chez environ 20% des patients), les troubles gastro-intestinaux (rapportés chez 8,4% des patients de l'étude VERTIS FACTORIAL et 6,5% des patients de l'étude VERTIS SITA2) et les troubles du système nerveux (rapportés chez 9% des patients de l'étude VERTIS SITA, essentiellement des cas de céphalées).



Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés chez les patients exposés ont été les infections mycosiques génitales et l'hypoglycémie.

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés sous sitagliptine et font partie des risques importants identifiés du PGR de STEGLUJAN.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, à savoir 3 études dont les comparateurs ne sont pas pertinents, du profil de tolérance, et du besoin médical couvert, l'impact de STEGLUJAN sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, STEGLUJAN n'apporte pas de réponse au besoin médical déjà couvert par des alternatives ayant une efficacité mieux démontrée et/ou un profil de tolérance plus favorable, ni de réponse au besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire.

## 08.6 Programme d'études

L'étude VERTIS CV (P004/1021) a pour objectif d'évaluer la sécurité cardiovasculaire d'ertugliflozine dans le traitement des patients atteints d'un DT2 et en prévention cardiovasculaire secondaire. Le critère de jugement principal est le délai du premier événement cardiovasculaire (MACE: décès cardiovasculaire ou IDM non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal). Les résultats sont prévus pour 2020.

L'étude PASS (Post-Authorization Safety Study) a pour objectif d'évaluer le risque d'acidocétose chez les patients diabétiques de type 2 traités par l'ertugliflozine comparativement aux patients traités par un autre antidiabétique. Soumission d'un protocole à l'EMA prévue en décembre 2018.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### **Stratégie thérapeutique du DT2<sup>5</sup> :**

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces fait partie de l'arsenal thérapeutique du DT2. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1<sup>ère</sup> intention ou, en cas de contre-indications (CI), un sulfamide hypoglycémiant. En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10%, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée.

Associations préconisées en bithérapie : si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamide hypoglycémiant en 1<sup>ère</sup> intention.

- En cas d'intolérance ou de CI à la metformine, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie par sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alphaglucosidases ou sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée. Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie associant metformine + insuline pourra être envisagée.
- En cas d'intolérance ou de CI aux sulfamides hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, ceux-ci peuvent être remplacés par le répaglinide, un inhibiteur des alpha-glucosidases ou un inhibiteur de la DPP-4 et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, ceux-ci pourront être remplacés par l'insuline.

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, une trithérapie associant metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alpha-glucosidases ou metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur de la DPP-4 peut être

proposée. Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, une trithérapie associant metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline pourra être envisagée.

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie, l'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après adaptation posologique) pourront être poursuivis.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie ou de la trithérapie, si l'IMC est  $\geq 30\text{kg/m}^2$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

Les autres inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine<sup>2</sup>, dapagliflozine<sup>3</sup>, empagliflozine<sup>4</sup>), précédemment évalués par la Commission ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie et pas commercialisés en France.

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

Compte tenu :

- de l'absence de comparaison de STEGLUJAN par rapport à une association de comparateurs cliniquement pertinents, selon le stade de la stratégie thérapeutique du DT2 (bithérapie ou trithérapie) alors que cette comparaison était réalisable,
- du bénéfice non démontré, à ce jour, en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire,
- de la tolérance de l'ertugliflozine caractérisée par un risque accru d'infections génitales chez les patients exposés à l'ertugliflozine seule ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine,
- des cas plus nombreux d'évènements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs chez les patients exposés à l'ertugliflozine seule ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine,
- de l'incertitude sur un risque potentiel rare mais grave de gangrène de Fournier,
- de la possible perte de chance pour le patient de recevoir l'association fixe STEGLUJAN (ertugliflozine + sitagliptine) au regard de l'existence de nombreux comparateurs au rapport efficacité/tolérance plus favorable,

la commission de la Transparence estime que STEGLUJAN n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.



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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif et préventif des hyperglycémies.
- ▶ Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, à savoir 3 études dont le comparateur, à savoir le placebo, n'est pas pertinent, et de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de STEGLUJAN est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf paragraphe 06.1).
- ▶ STEGLUJAN n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (cf. paragraphe 09).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
- de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
- du besoin médical, actuellement couvert en antidiabétiques dans le diabète de type 2 par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c et du besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire
- de l'absence de démonstration d'un impact de STEGLUJAN sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence de réponse supplémentaire de l'ertugliflozine au besoin médical couvert identifié au regard des données d'efficacité et de tolérance disponibles,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins, STEGLUJAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par STEGLUJAN est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM, incluant les indications revendiquées par le laboratoire.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

### 010.3 Population cible

Sans objet

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de STEGLUJAN dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

**Tableau 1 : Résultats de l'analyse initiale sur les principaux critères de jugement secondaires à 26 semaines de l'étude VERTIS SITA**

	ERTU 5mg + SITA 100 vs placebo	ERTU 15mg + SITA 100 vs placebo
<b>Variation de glycémie à jeun (mg/dL),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-38,94 (-49,93 ; -27,96) <b>p&lt;0,001</b>	-46,05 (-57,09 ; -35,02) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation de poids (kg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-1,76 (-2,57 ; -0,95) <b>p&lt;0,001</b>	-2,16 (-2,98 ; -1,34) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Patients* avec HbA1c &lt;7,0 %,</b> OR ajusté (IC95%) <i>*Strate des patients ayant un DFG entre 45 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></i>	6,88 (2,81 ; 16,83) <b>p&lt;0,001</b>	7,39 (2,98 ; 18,31) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation PA systolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-4,44 (-7,87 ; -1,01) <b>p&lt;0,001</b>	-6,39 (-9,83 ; -2,95) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation PA diastolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-1,65 (-4,09 ; 0,79) <b>NS</b>	-2,18 (-4,62 ; 0,26) <b>NS</b>
<b>Patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours,</b> différence des proportions ajustées (IC95%)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>

**Tableau 2 : Résultats de l'analyse sur les principaux critères de jugement secondaires à 26 semaines de l'étude VERTIS SITA2**

	ERTU 5mg vs placebo	ERTU 15mg vs placebo
<b>Variation de glycémie à jeun (mg/dL),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-25,15 (-32,76 ; -17,54) <b>p&lt;0,001</b>	-31,28 (-38,90 ; -23,66) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation de poids (kg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-2,03 (-2,65 ; -1,40) <b>p&lt;0,001</b>	-1,72 (-2,35 ; -1,09) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Patients avec HbA1c &lt;7,0 %,</b> OR ajusté (IC95%)	3,16 (1,74 ; 5,72) <b>p&lt;0,001</b>	4,43 (2,44 ; 8,02) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation PA systolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-2,93 (-5,36 ; -0,49) <b>p=0,019</b>	-3,94 (-6,39 ; -1,50) <b>p=0,002</b>
<b>Variation PA diastolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-1,24 (-2,97 ; 0,48) <b>NS</b>	-1,38 (-3,11 ; 0,36) <b>NS</b>
<b>Patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours,</b> différence des proportions ajustées (IC95%)	-15,1 (-21,9 ; -9,4) <b>p&lt;0,001</b>	-14,4 (-21,3 ; -8,5) <b>p&lt;0,001</b>

**Tableau 3 : Résultats de l'analyse sur les principaux critères de jugement secondaires à 26 semaines de l'étude VERTIS FACTORIAL**

	ERTU 5mg + sitagliptine vs sitagliptine	ERTU 15mg + sitagliptine vs sitagliptine
<b>Variation de glycémie à jeun (mg/dL),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-18,40 (-24,03 ; -12,77) <b>p&lt;0,001</b>	-23,14 (-28,76 ; -17,53) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation de poids (kg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-1,85 (-2,48 ; -1,22) <b>p&lt;0,001</b>	-2,27 (-2,90 ; -1,64) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Patients avec HbA1c &lt;7,0 %,</b> OR ajusté (IC95%)	4,14 (2,68 ; 6,40) <b>p&lt;0,001</b>	2,53 (1,69 ; 3,89) <b>p&lt;0,001</b>
<b>Variation PA systolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-2,76 (-4,69 ; -0,83) <b>p=0,005</b>	-3,01 (-4,94 ; -1,09) <b>p=0,002</b>
<b>Variation PA diastolique (mmHg),</b> différence des moyennes ajustées (IC95%)	-0,32 (-1,50 ; 0,86) <b>NS</b>	-0,97 (-2,15 ; 0,21) <b>NS</b>
<b>Patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours,</b> différence des proportions ajustées (IC95%)	-4,0 (-8,1 ; -0,4) <b>p=0,032</b>	-6,5 (-10,3 ; -4,0) <b>p&lt;0,001</b>