

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STEGLATRO (ertugliflozine), **STEGLUJAN**, (ertugliflozine, sitagliptine), antidiabétique oral



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

L'essentiel

- ▶ STEGLATRO a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ou en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète.
- ▶ STEGLUJAN a l'AMM 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 ou chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés
- ▶ Une étude a démontré uniquement la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg/j par rapport au glimépiride, uniquement sur un critère de jugement intermédiaire, la réduction du taux d'HbA1C. La non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg/j par rapport au glimépiride n'a pu être démontrée.
- ▶ Les patients exposés à l'ertugliflozine ont un risque accru d'infections génitales, des événements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs, et une incertitude sur un risque potentiel rare mais grave de gangrène de Fournier.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indications à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant, puis une trithérapie associant notamment metformine, sulfamide hypoglycémiant et gliptine, ou bien un inhibiteur des alphaglucosidases, est recommandé.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association à l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.
- **Place des médicaments dans la stratégie thérapeutique**
STEGLATRO et STEGLUJAN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Données cliniques

- Une seule étude de non infériorité, ertugliflozine versus glimépiride, a comparé la quantité d'effet de l'ertugliflozine en bithérapie avec la metformine par rapport à un comparateur cliniquement pertinent et actuellement recommandé en France en association à la metformine, chez les patients non contrôlés par metformine seule. Toutefois, la non infériorité de l'ertugliflozine 5 mg/j par rapport au glimépiride n'a pu être démontrée. Les autres études avec l'ertugliflozine en monothérapie, en bithérapie avec la sitagliptine ou en trithérapie avec la sitagliptine et la metformine ont été réalisées versus placebo. Elles ne permettent donc pas d'évaluer la quantité d'effet et de positionner l'ertugliflozine seule ou en association par rapport aux autres antidiabétiques disponibles recommandés en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie, selon le stade de la stratégie thérapeutique.

- Environ 62% des patients inclus dans les 7 études cliniques ont rapporté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés 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 davantage rapportés dans le groupe exposé à l'ertugliflozine que dans le groupe non exposé. En comparaison avec le glimépiride en bithérapie, l'ertugliflozine en bithérapie a été associée à une incidence plus faible d'hypoglycémies, ce qui peut s'expliquer au regard du mécanisme d'action différent de ces deux antidiabétiques. 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. Une étude de la sécurité cardio-vasculaire à long terme de l'ertugliflozine est en cours. Trois patients traités par l'ertugliflozine ont eu une acidocétose versus aucun dans le groupe non traité par ertugliflozine.
- Un total de 10 patients a subi une amputation d'un membre inférieur (le plus souvent l'orteil) dont 9 cas dans le groupe exposé 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, en février 2017, qui avait conclu à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur sous canagliflozine, sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. L'ertugliflozine ne faisait pas partie des molécules incluses dans l'évaluation. Un effet de classe n'avait pu être exclu.
- Suite à l'identification de cas rares mais graves de gangrène de Fournier (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) avec les gliflozines commercialisées à l'étranger, l'agence européenne a conclu à un effet de classe, a intégré ce risque dans le RCP des médicaments concernés ainsi que dans le plan de gestion des risques en tant que risque important identifié.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STEGLATRO et par STEGLUJAN est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans leurs indications.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2019 (CT-17050, CT-17052) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.