



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

ertugliflozine + metformine

SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 301 460 8 8)

SEGLUROMET 7,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 301 461 0 1)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	A10BD23 (association d'antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées ¹	« SEGLUROMET 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 : • chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée ; • chez les patients recevant de la metformine à la dose maximale tolérée en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète ; • chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de metformine sous forme de comprimés séparés. »

Avis défavorable à la prise en charge dans les indications concernées

¹ Le laboratoire sollicite une prise en charge uniquement en bithérapie et en trithérapie en association à un inhibiteur de la DPP-4.

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	SEGLUROMET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de la démonstration de la non infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride mais de l'absence de démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride en termes de réduction de l'HbA1c (critère de jugement intermédiaire) dans une étude en association à la metformine, chez des patients non contrôlés sous metformine seule, - de l'absence de comparaison par rapport à un comparateur cliniquement pertinent de SEGLUROMET utilisé en trithérapie en association avec la sitagliptine, 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 seul ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine, - des cas plus nombreux d'événements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs chez les patients exposés à l'ertugliflozine seul 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 SEGLUROMET (ertugliflozine + metformine) au regard de l'existence de nombreux comparateurs au rapport efficacité/tolérance plus favorable, la commission de la Transparence estime que SEGLUROMET n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/03/2018 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	A A10 A10B A10BD A10BD23	Tractus digestif et métabolisme Médicaments utilisés en cas de diabète Médicaments réduisant la glycémie, autres que les insulines Association de médicaments oraux réduisant la glycémie Metformine et ertugliflozine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités SEGLUROMET, association fixe ertugliflozine + metformine 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^{ème} représentant de cette classe thérapeutique examiné par la Commission de la Transparence (avec la canagliflozine², la dapagliflozine³ et l'empagliflozine⁴).

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« SEGLUROMET 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:

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée ;
- chez les patients recevant de la metformine à la dose maximale tolérée en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète,
- chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de metformine sous forme de comprimés séparés. »

² HAS. Avis de la commission de la Transparence INVOKANA. 5 novembre 2014.

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

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

04 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sur la base de la dose journalière recommandée de 5 mg ou 15 mg d'ertugliflozine, sans dépasser la dose journalière maximale recommandée de metformine.

[...]

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 SEGLUROMET en même temps.

[...]

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser encore et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez des patients ayant un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de SEGLUROMET n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

[...]

Insuffisance hépatique

SEGLUROMET est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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 metformine étant éliminée en grande partie par le rein, SEGLUROMET doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée régulièrement pour aider à prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération.

L'expérience avec SEGLUROMET chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée.

Population pédiatrique

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

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 HAS⁵, 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,
- évoluée⁶, 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^{ère} 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^{ère} 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 (canagliflozine², dapagliflozine³, empagliflozine⁴) 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.

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

⁶ Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire 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

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

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

En trithérapie avec l'insuline + metformine chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : sulfamide hypoglycémiant, inhibiteur des alphaglucohydrolases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 ou inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2.

Tableau 1 : SMR et ASMR des 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 hypoglycémiantes incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	23/04/2014 07/10/2015	Modéré : Bithérapie : +metformine ou +sulfamide Bithérapie : + metformine Trithérapie : +insuline +metformine Trithérapie : + metformine + Sulfamide Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + insuline Trithérapie : + metformine + sitagliptine	ASMR V dans la prise en charge	Non
XIGDUO 5 mg/1000 mg (dapagliflozine/metformine) AstraZeneca	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,	07/10/2015	Modéré : - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, - en association avec un	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
	- en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments, - chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.		sulfamide hypoglycémiant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant, - en association avec l'insuline chez les 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. Insuffisant 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) Janssen-Cilag	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 hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014	Important : Bithérapie : + metformine Trithérapie : +metformine +sulfamide Modéré : Trithérapie : +metformine + insuline Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : +sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VOKANAMET 50/1000 mg, 150/1000 mg (canagliflozine/metformine) Janssen-Cilag	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 hypoglycémiantes incluant l'insuline. - chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.	05/11/2014	Important : -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. Modéré 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) Boehringer Ingelheim	Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémiantes, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	27/02/2019	Insuffisant	-	Non

Tableau 2 : Autres comparateurs cliniquement pertinents

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<i>Insulinosécréteurs (voie orale)</i>					
sulfamides hypoglycémiant (carbutamide, glibenclamide, glibomuride, gliclazide, glipizide et glimépiride)			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIATABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	important		Oui
<i>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (injectable)</i>					
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
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

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
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
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)					
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
alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V	Non
			modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
			insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	-	
Insulines d'action intermédiaire et analogue à longue durée d'action (injectable)					
Insuline NPH	INSULATARD (Novo Nordisk)	03/02/2016	important	-	Oui
Insuline NPH	NSUMAN BASAL (Sanofi)	19/03/2014	important	-	Oui
Insuline NPH	UMULINE NPH (Lilly)	20/02/2013	important	-	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline détémir	LEVEMIR (Novo Nordisk)	21/09/2016	important	V	Oui
Insuline glargine	LANTUS 100 unités/ml (Sanofi)	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)	07/10/2015	important	V	Oui
Insuline dégludec	TRESIBA (Novo Nordisk)	22/11/2017	important	V	Oui

En association avec d'autres traitements du diabète, ni le lixisénatide (LYXUMIA, SMR insuffisant), ni l'albiglutide (EPERZAN, dossier retiré) ne sont retenus comme comparateur cliniquement pertinent.

06.1 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont cliniquement pertinents. Parmi ceux-ci, les associations fixes canagliflozine/metformine (VOKANAMET) et dapagliflozine/metformine (XIGDUO) sont les plus pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les demandes de prise en charge dans l'Union Européenne sont en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire s'appuie sur les données de 4 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 de phase III n'a été réalisée avec l'association fixe. Il s'agit des études :

- en bithérapie + metformine dans 2 études :
 - versus glimépiride (sulfamide) : étude de non infériorité VERTIS SU,
 - versus placebo : étude VERTIS MET, dont les résultats ne sont pas détaillés dans la mesure où une étude versus comparateur actif est disponible (VERTIS SU).
- en trithérapie + metformine + sitagliptine dans 2 études, versus :
 - metformine + sitagliptine ou metformine + ertugliflozine : étude VERTIS FACTORIAL,
 - metformine + sitagliptine + placebo : étude VERTIS SITA2.

La bioéquivalence de STEGLATRO 7,5 mg/1000 mg avec l'administration de chaque composant en association libre a été démontrée.

Tableau 3 : Etudes cliniques de phase III avec ertugliflozine (ERTU) + metformine

Etudes	Groupes de traitements	Nombre de patients randomisés	Durée pour l'analyse principale	Durée totale de l'étude (avec la phase d'extension)
Bithérapie + metformine versus placebo				
VERTIS MET P007/1017	- MET + Placebo (<i>comparateur</i>) - MET + ERTU 15mg - MET + ERTU 5mg	- n=209 - n=205 - n=207	26 semaines	104 semaines
Bithérapie + metformine versus glimépiride				
VERTIS SU P002/1013	- MET + Glimépiride (<i>comparateur</i>) - MET + ERTU 15mg - MET + ERTU 5mg	- n=437 - n=441 - n=448	52 semaines	104 semaines
Trithérapie + metformine + sitagliptine versus bithérapie + sitagliptine ou + metformine				
VERTIS FACTORIAL P005/1019	- 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
Trithérapie + metformine + sitagliptine versus placebo				
VERTIS SITA2 P006/1015	- 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

08.1 Efficacité

8.1.1 Points de méthodologie communs aux 3 études

	Etudes VERTIS SU, FACTORIAL, SITA2
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
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes (≥ 18 ans) ayant un DT2 (critères de l'American Diabetes Association) - Les patients sous antidiabétiques oraux en monothérapie devaient interrompre le traitement au second screening jusqu'à la fin de l'étude - Taux d'HbA1c (variable selon les études) - IMC ≥ 18 kg/m² et ≤ 40 kg/m²
Principaux critères de non inclusion	- Antécédents de DT1 ou d'acidocétose ou évalué par l'investigateur comme présentant un potentiel diabète de type 1 confirmé par un peptide C < 0,7 ng/mL - Antécédent d'un autre type de diabète (endocrinopathie, syndrome génétique, pancréatique secondaire)
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines (études FACTORIAL, SITA2) ou à 52 semaines (étude VERTIS SU) par rapport à la randomisation
Parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés	- Variation de la glycémie à jeun - Variation du poids - Proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c < 7% - Variation de la pression artérielle systolique - Proportion de patients ayant recours à un traitement de secours glycémique et délai d'initiation de ce traitement
Schéma des études	Les études (VERTIS SU, FACTORIAL, SITA2) comprenaient une phase A et une phase B : les critères primaires et secondaires permettant de répondre aux hypothèses prédéfinies au protocole étaient évalués à la fin de la phase A, la phase B était une phase d'extension de l'essai. Le design des essais était similaire et incluait : - Une phase de sélection initiale des patients d'une durée d'1 semaine, - Une phase de <i>wash-out</i> et/ou titration et stabilisation de la dose d'une durée de 8 semaines ou plus par titration et stabilisation par de la metformine dans les essais VERTIS SU, FACTORIAL, SITA2, - Une phase de 2 semaines sous placebo, - Une période après randomisation en double aveugle de 26 semaines à 104 semaines (divisée en phase A et B pour tous les essais).
Analyse statistique	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. Population d'analyse de la tolérance : ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement (population ASaT, All Subjects as Treated). Excepté l'étude VERTIS SU, les critères de jugement 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 premier p value soit $\geq 0,05$. L'analyse principale de l'étude VERTIS SU a porté à 52 semaines sous une hypothèse de non-infériorité en termes de réduction d'HbA1c qui était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence d'efficacité d'ERTU versus glimépiride était < à la marge de non-infériorité à 0,3% (3,3 mmol/mol). L'analyse des critères secondaires a été effectuée selon une procédure hiérarchisée. Les critères principal et secondaires étaient évalués pour tous les patients ayant adhéré au traitement sans administration d'un traitement de secours

	glycémique. Un modèle Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) (Liang and Zeger) a été utilisé pour analyser les variables continues. Le temps était traité comme une variable catégorielle afin de n'avoir aucune contrainte sur la forme de l'évolution des moyennes dans le temps. Une matrice de covariance non structurée était utilisée pour modéliser la corrélation entre les mesures répétées. L'analyse principale n'imputait aucune donnée manquante. Des analyses de sensibilité ont été conduites. L'approche du point de bascule (tipping-point analysis) et une méthode d'imputation multiple par saut de référence (Jump-To-Reference J2R) ont été effectuées.
--	---

8.1.2 Etude de non infériorité versus glimépiride en bithérapie avec la metformine (VERTIS SU)

► Méthodes

Les patients étaient sélectionnés si leur taux d'HbA1c était compris entre 7% et 9% sous metformine en monothérapie à une dose $\geq 1,5$ g/j depuis plus de 8 semaines. L'étude prévoyait une phase de titration de la metformine et/ou de stabilisation sur un minimum de 8 semaines pour aboutir à une dose stable $\geq 1,5$ g/j dans les cas où :

- l'HbA1c était comprise entre 7,5% et 9,5% sous metformine en monothérapie à une dose $< 1,5$ g/j
- l'HbA1c était comprise entre 7% et 9% sous metformine en monothérapie à une dose $\geq 1,5$ g/j depuis moins de 8 semaines
- l'HbA1c était comprise entre 6,5% et 8,5% sous metformine quelle que soit la dose en association avec un autre antidiabétique.

Au moment de la randomisation, tous les patients devaient être traités par metformine en monothérapie à une dose stable $\geq 1,5$ g/j. Les patients étaient randomisés en 3 groupes : ertugliflozine 15 mg, ertugliflozine 5 mg et glimépiride.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : compte tenu de la marge de non infériorité de 0,3% en supposant une variation moyenne de l'HbA1c de 0% et une puissance de 97%, un échantillon de 1 230 patients était nécessaire.

L'hypothèse de non-infériorité en termes de réduction d'HbA1c était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence d'efficacité d'ertugliflozine versus glimépiride était strictement inférieure à la marge de non-infériorité à 0,3% (3,3 mmol/mol). Cette hypothèse était analysée sur la population ITT et une analyse de sensibilité sur la population PP était prévue au protocole.

► Résultats

Nombre de patients randomisés

Un total de 1 326 patients a été randomisé : 448 dans le groupe ertugliflozine 5 mg, 441 dans le groupe ertugliflozine 15 mg et 437 dans le groupe glimépiride. Un total de 280 patients (21%) ont arrêté l'étude : 89 patients (20,4%) du groupe glimépiride, 108 patients (24,1%) du groupe ertugliflozine 5 mg et 83 patients (18,8%) du groupe ertugliflozine 15 mg. Les motifs les plus fréquents étaient le retrait du consentement chez 61 patients (4,6%), la survenue d'événement indésirable chez 50 patients (3,8%) et l'hyperglycémie pour 47 patients (3,5%). Lors de la sélection, 13,5% des patients étaient traités par sulfamide hypoglycémiant (+ metformine).

Caractéristiques des patients

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

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – étude VERTIS SU

	Etude VERTIS SU n=1 326
Age (ans), <i>moyenne (écart-type)</i>	58,2 (9,6)
Sexe masculin, <i>n (%)</i>	642 (48,5)
Poids moyen (kg), <i>moyenne</i>	86,8
IMC moyen (kg/m ²), <i>moyenne</i>	31,4
Ancienneté du diabète (années), <i>moyenne (e.t.)</i>	7,5 (5,7)
HbA1c à l'inclusion (%), <i>moyenne (intervalle)</i>	7,79 (5,8 – 10,9)
Glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L), <i>moyenne (e.t.)</i>	161,0 (34,8)
Dose moyenne de metformine (mg/j), <i>moyenne (e.t.)</i>	1960 (394)

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

A 52 semaines, la variation moyenne du taux d'HbA1c observée par rapport à l'inclusion a été de :

- -0,62 (±0,91) dans le groupe ertugliflozine 5 mg
- -0,68 (±0,82) dans le groupe ertugliflozine 15 mg
- -0,81 (±0,93) dans le groupe glimépiride.

Cette étude a démontré la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg, en association à la metformine, par rapport au glimépiride en association à la metformine, à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe des moyennes ajustées de 0,10% [-0,02 ; 0,22] entre l'ertugliflozine 15 mg et le glimépiride.

Ces résultats ont été confirmés sur la population per protocole (PP) avec une différence de 0,12% [-0,01 ; 0,24].

Compte tenu de la borne de non infériorité fixée à 0,3%, la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg n'a pas été démontrée sur la population ITT. Les variations intergroupes étaient de :

- 0,18% [0,06 ; 0,30] (ITT)
- 0,17% [0,04 ; 0,29] (PP)

La dose moyenne et médiane quotidienne du comparateur glimépiride a été de 3 mg, conforme à l'AMM. Les doses administrées allaient de 0 à 6,8mg bien que selon le RCP du produit, la dose maximale est de 6mg⁷.

Résultat de l'étude d'extension sur 52 semaines supplémentaires, soit un total de 104 semaines

A 104 semaines, la variation moyenne du taux d'HbA1c observée par rapport à l'inclusion était de :

- -0,57 (±0,85) dans le groupe ertugliflozine 5 mg (n=255 à la semaine 104)
- -0,55 (±0,85) dans le groupe ertugliflozine 15 mg (n=267 à la semaine 104)
- -0,69 (±0,84) dans le groupe glimépiride (n=255 à la semaine 104)

soit une différence ajustée (IC95%) des variations moyennes de l'HbA1c à 104 semaines de :

- 0,11 [-0,04 ; 0,26] pour le groupe ertugliflozine 5 mg versus glimépiride
- 0,05 [-0,09 ; 0,20] pour le groupe ertugliflozine 15 mg versus glimépiride

La dose moyenne et médiane quotidienne du comparateur, le glimépiride, a été de 3,5 mg.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

A 52 semaines, les résultats ont été en faveur du groupe ertugliflozine par rapport au groupe glimépiride sur :

- la réduction de la glycémie à jeun uniquement dans le groupe ertugliflozine 15 mg,
- la perte de poids dans les groupes ertugliflozine 5 mg et ertugliflozine 15 mg,

⁷ Base de données publique des médicaments. Amarel - Résumé des caractéristiques produit. Mis à jour le 23/01/2018

- la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique dans les groupes ertugliflozine 5 mg et ertugliflozine 15 mg.

Concernant la proportion de patients atteignant la cible d'HbA1c <7%, les résultats ont été en faveur du groupe glimépiride par rapport au groupe ertugliflozine 5mg et il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe glimépiride et le groupe ertugliflozine 15mg.

Tableau 5 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires à 52 semaines – étude VERTIS SU

	ertugliflozine 5 mg n=448	ertugliflozine 15 mg n=441	Glimépiride n=437	Différence intergroupe des moyennes/proportions ajustées ou OR (IC95%)	
				ERTU 5 mg vs glimépiride	ERTU 15 mg vs glimépiride
Variation de glycémie à jeun (mg/dL), moyenne (e.t.)	-20,86 (36,65)	-25,24 (36,80)	-16,18 (40,40)	-2,57 (-6,98; 1,84) NS	-7,70 (-12,09; -3,30) p<0,001
Variation de poids (kg), moyenne (e.t.)	-3,03 (3,62)	-3,28 (3,59)	0,86 (3,47)	-3,87 (-4,36 ; -3,38) p<0,001	-4,29 (-4,77 ; -3,80) p<0,001
Patients avec HbA1c <7,0 %, n (%)	154 (34,4)	167 (38)	190 (43,5)	0,68 (0,50; 0,91) p=0,010	0,79 (0,59 ; 1,05) NS
Variation PA systolique (mmHg), moyenne (e.t.)	-2,45 (10,95)	-3,96 (11,6)	1,18 (11,71)	-3,20 (-4,73; -1,67) p<0,001	-4,77 (-6,29;-3,25) p<0,001
Variation PA diastolique (mmHg), moyenne (e.t.)	-1,11 (7,33)	-1,14 (7,25)	0,23 (7,45)	-1,24 (-2,24 ; -0,24) p=0,015	-1,55 (-2,54 ; -0,55) p=0,002
Patients ayant eu recours à un traitement glycémique de secours, n (%)	25 (5,6)	16 (3,6)	14 (3,2)	NS	NS

8.1.3 Etudes en trithérapie + metformine + sitagliptine versus la bithérapie sitagliptine + metformine (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 $\geq 1,5$ g/j depuis plus de 8 semaines ou entre 7,5% et 11% si elle était $< 1,5$ g/j.

Après une phase de titration et stabilisation, si nécessaire, tous les patients étaient traités par la bithérapie metformine $\geq 1,5$ g/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 était le retrait du consentement (n=19 ; 4,1%) puis 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 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude SITA2

	Etude SITA2 n= 463
Age (ans), moyenne (écart-type)	59 (9)
Sexe masculin, n (%)	263 (56,9)
Poids moyen (kg), moyenne	86,9
IMC moyen (kg/m ²), moyenne	30,8
Ancienneté du diabète (années), moyenne (e.t.)	9,5 (5,7)
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (intervalle)	8,03 (5,7 ; 11,1)
Glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L), moyenne (e.t.)	169,7 (38,2)
Dose moyenne de metformine (mg/j), moyenne (e.t.)	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 10 en annexes) 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.

8.1.3.2 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 100mg, 243 patients dans le groupe ertugliflozine 5 mg + sitagliptine 100mg, 245 patients dans le groupe ertugliflozine 15 mg + sitagliptine 100mg.

Caractéristiques des patients

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

Tableau 7 : 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 ²), <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 11 en annexes) 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 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance de l'association fixe reposent sur les données de tolérance de 7 études de phases III dans lesquelles 3 409 patients ont été exposés à l'ertugliflozine (1 716 à l'ertugliflozine 5 mg et 1 693 à l'ertugliflozine 15 mg) et 1 450 patients ont été exposés à des comparateurs (placebo ou comparateur actif). La durée moyenne cumulée d'exposition des patients sous ertugliflozine était 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

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les hypoglycémies (chez 6,9% des patients exposés à l'ertugliflozine et 14,8% des patients non exposés), les infections urinaires (chez 5,4% des patients exposés à l'ertugliflozine et 6,3% des patients non exposés), les infections respiratoires hautes (chez 4,2% des patients exposés à l'ertugliflozine et 5% des patients non exposés), et les rhinopharyngites (chez 4,4% des patients exposés à l'ertugliflozine et 4,7% des patients non exposés). La classe des infections est la classe SOC qui a regroupé, dans les deux groupes, le plus d'événements indésirables rapportés (touchant 30,9% des patients exposés à l'ertugliflozine et 31,6% des patients non exposés).

Événements indésirables liés au traitement

L'incidence des EI liés au traitement était plus élevée chez les patients exposés à l'ertugliflozine (18,8%) que chez les patients non exposés (16,5%). Cette différence était liée aux mycoses génitales (rapportés chez 2% des patients exposés versus 0,3% des patients non exposés) et aux diurèses osmotiques (rapportés chez 4% des patients exposés versus 1,6% des patients non exposés).

Événements indésirables graves (EIG)

Parmi les patients exposés à l'ertugliflozine, 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

L'incidence de la diurèse osmotique liée à la prise de traitement était 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 m², 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

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 15mg par rapport à l'ertugliflozine 5mg. 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 9,0% 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^{ème} semaine et à la 52^{ème} semaine. En considérant les 7 études, l'incidence des EI rénaux a été similaire entre les groupes (le taux d'EI rénaux était 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, 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 2017⁸, 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 STEGLATRO 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 étaient 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.

⁸ 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.

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 (données de l'étude VERTIS RENAL)

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/1,73m² (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 était d'environ 1 mL/min/1,73 m² et supérieure à celle des groupes contrôles (celle-ci-était réversible à l'arrêt du traitement),
- l'incidence des EI rénaux était 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 était <45 mL / min / 1,73 m²,
- les hypoglycémies étaient de fréquence similaire dans les 3 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 était 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 était 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 étaient également plus fréquents sous ertugliflozine (1,3% et 1,4% avec ertugliflozine 5 mg et 15 mg) comparativement aux groupes comparateurs (0,5%).

8.2.2 Données issues du RCP

«Ertugliflozine et metformine

La tolérance de l'administration concomitante d'ertugliflozine et de metformine a été évaluée chez 1 083 patients diabétiques de type 2 traités pendant 26 semaines dans un ensemble de deux essais contrôlés *versus* placebo : ajout de l'ertugliflozine à la metformine et ajout de l'ertugliflozine à la sitagliptine et à la metformine (voir rubrique 5.1). L'incidence de survenue et les types d'effets indésirables observés dans ces deux essais étaient similaires à ceux observés avec l'ertugliflozine. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans cet ensemble de deux essais contrôlés *versus* placebo incluant la metformine par rapport aux trois études de l'ertugliflozine contrôlées contre placebo (voir ci-dessous).

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). 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. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Tableau 8 : Résumé des risques identifiés et des informations importantes de sécurité manquantes

Risques importants identifiés	Déplétion volémique Acidocétose diabétique
Risques potentiels identifiés	Détérioration de la fonction rénale Amputation des membres inférieurs Fracture osseuse Pancréatite
Informations importantes manquantes	Utilisation chez les patients âgés (≥75 ans) Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes Utilisation en cas d'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV) Sécurité cardio-vasculaire à long terme

Le risque de déplétion volémique, d'acidocétose diabétique, de détérioration de la fonction rénale, d'amputation des membres inférieurs ainsi que le manque de données sur l'utilisation chez les patients âgés (≥75 ans), chez les femmes enceintes et allaitantes ou en cas d'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV) font l'objet de mesures de routine de minimisation des risques (mentions dans le RCP).

8.2.4 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 Fournier⁹ avec les inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine)¹⁰. 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)¹¹. 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

⁹ 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.

¹⁰ FDA. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Safety announcement. 8-29-2018.

¹¹ 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.

mesure de réduction du risque, à savoir la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication ou DHPC)¹².

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de SEGLUROMET 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 metformine seule ou metformine + sitagliptine. Les résultats sur le critère de jugement principal commun à toutes ces études, à savoir la variation d'HbA1c, figurent dans le tableau ci-après. Aucune étude de phase III n'a été menée avec l'association fixe SEGLUROMET.

Tableau 9 : tableau de synthèse des résultats

Etude	Groupes de traitements et nombre de patients randomisés	Patients randomisés	Résultats sur le critère principal (différence intergroupe des variations moyennes ajustées du taux d'HbA1c)
Bithérapie : ertugliflozine + metformine versus glimépiride + metformine			
VERTIS SU P002/1013 (non infériorité)	- MET + Glimépiride, n=437 - MET + ERTU 15mg, n=441 - MET + ERTU 5mg, n=448	HbA1c entre 7% et 9% sous metformine en monothérapie $\geq 1,5\text{g/j}$	<u>A 52 semaines</u> ertugliflozine 5mg versus glimépiride : 0,18% [0,06 ; 0,30] (ITT) 0,17% [0,04 ; 0,29] (PP) (non infériorité non démontrée sur la population ITT) ertugliflozine 15mg versus glimépiride: 0,10% [-0,02 ; 0,22] (ITT) 0,12% [-0,01 ; 0,24] (PP) (non-infériorité démontrée sur ITT et PP)
Trithérapie : ertugliflozine + metformine + sitagliptine versus bithérapie sitagliptine + metformine			
VERTIS FACTORIAL P005/1019	- MET + SITA 100 mg (<i>comparateur</i>), n=247 - MET + ERTU 15mg (<i>comparateur</i>), n=248 - MET + ERTU 15 mg + SITA 100 mg, - n=250 - MET + ERTU 5mg (<i>comparateur</i>), - n=245 - MET + ERTU 5 mg + SITA 100 mg, n=243	HbA1c entre 7,5% et 11% sous metformine en monothérapie $\geq 1,5\text{g/j}$	<u>A 26 semaines</u> -0,43% [-0,60 ; -0,27] pour ertugliflozine 5mg + sitagliptine versus sitagliptine ($p<0,001$) -0,47% [-0,63 ; -0,30] pour ertugliflozine 15mg + sitagliptine versus sitagliptine ($p<0,001$)
Trithérapie : ertugliflozine + metformine + sitagliptine versus placebo + metformine + sitagliptine			
VERTIS SITA2 P006/1015	- MET + SITA 100 mg + placebo, n=153 - MET + SITA 100 mg + ERTU 15mg, n=154 - MET + SITA 100 mg + ERTU 5mg, n=156	Metformine $\geq 1,5\text{g/j}$ + sitagliptine 100 mg HbA1C entre 7 et 10,5%	<u>A 26 semaines</u> -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 ($p<0,001$)

¹² Les gliflozines n'étant pas commercialisées en France, cette lettre n'a pas été diffusée.

Etude en bithérapie : ertugliflozine en association avec la metformine

Une étude versus glimépiride (VERTIS SU) a inclus 1 326 patients initialement sous metformine en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques. Au moment de la randomisation, tous les patients devaient être traités par metformine en monothérapie à une dose stable $\geq 1,5$ g/j. La valeur moyenne du taux d'HbA1c à l'inclusion était de 7,8%. Environ 21% des patients ont arrêté l'étude, les motifs les plus fréquents étaient le retrait du consentement, l'occurrence d'EI et les hyperglycémies.

La diminution d'HbA1c entre l'inclusion et la 52^{ème} semaine a été de -0,62% ($\pm 0,91$) pour l'ertugliflozine 5mg et -0,68% ($\pm 0,82$) pour l'ertugliflozine 15mg, de -0,81 ($\pm 0,93$) dans le groupe glimépiride. Après 52 semaines, cette étude a montré la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg + metformine par rapport au glimépiride + metformine, en termes de variation d'HbA1c sur la population PP et ITT avec une borne de non-infériorité de 0,30 %. Toutefois, la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride n'a pas été démontrée sur la population ITT (analyse principale).

L'absence de mise en évidence d'une non infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride ne permet pas de positionner la bithérapie STEGLATRO 5 mg + metformine dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

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 $\geq 1,5$ g/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) n'est pas recevable car la trithérapie avec l'ertugliflozine aurait dû être comparée à une trithérapie recommandée de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Une telle comparaison ne permet donc 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 FDA¹⁰ a mis en garde les prescripteurs et les patients 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 i-SGLT2. L'ertugliflozine n'est pas spécifiquement incriminée dans la survenue de ces cas, car 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles issues de 3 études, à savoir une étude versus comparateur actif ayant démontré la non-infériorité uniquement de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride sans démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride et uniquement sur un critère de jugement intermédiaire (réduction du taux d'HbA1C), 2 études dont les comparateurs ne sont pas pertinents, du profil de tolérance de l'ertugliflozine, et du besoin médical couvert, l'impact de SEGLUROMET sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SEGLUROMET n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical déjà couvert par des alternatives ayant une efficacité mieux démontrée et/ou un profil de tolérance plus favorable.

08.5 Programme d'études

Deux études sont en cours de développement :

- L'étude VERTIS CV (P004/1021) ayant 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).
- Une étude PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant 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 médicamenteuse du DT2 :

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces fait partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications (CI), les sulfamides hypoglycémisants. 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 sulfamides hypoglycémiantes en 1^{ère} 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 + inhibiteurs 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 hypoglycémiantes et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, ceux-ci peuvent être remplacés par le répaglinide, un inhibiteur des alphaglucosidase 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 + inhibiteurs des alphaglucosidases ou metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs 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 évaluée 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 (canagliflozine², dapagliflozine³, empagliflozine⁴) précédemment évalués par la Commission ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie et pas commercialisés en France.

Place de SEGLUROMET dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la démonstration de la non infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride mais de l'absence de démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride en termes de réduction de l'HbA1c (critère de jugement intermédiaire) dans une étude en association à la metformine, chez des patients non contrôlés sous metformine seule,
- de l'absence de comparaison par rapport à un comparateur cliniquement pertinent de SEGLUROMET utilisé en trithérapie en association avec la sitagliptine, 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 seul ou en association par rapport aux patients non exposés à l'ertugliflozine,
- des cas plus nombreux d'événements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs chez les patients exposés à l'ertugliflozine seul 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 SEGLUROMET (ertugliflozine + metformine) au regard de l'existence de nombreux comparateurs au rapport efficacité/tolérance plus favorable,

la commission de la Transparence estime que SEGLUROMET 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 symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.
- Compte tenu de la seule démonstration de la non infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride sans démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride, en bithérapie en association avec la metformine, de l'absence de comparaison de la trithérapie SEGLUROMET + sitagliptine à une trithérapie recommandée dans le DT2, de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de SEGLUROMET est mal établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- SEGLUROMET 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,
 - de l'absence de démonstration d'un impact 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 disponibles et des données de tolérance
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- SEGLUROMET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SEGLUROMET 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 SEGLUROMET dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Tableau 10 : Résultats de l'analyse sur les principaux critères de jugement secondaires à 26 semaines de l'étude VERTIS SITA2

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

Tableau 11 : Résultats de l'analyse sur les principaux critères de jugement secondaires à 26 semaines de l'étude VERTIS FACTORIAL

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