



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 NOVEMBRE 2020

dapagliflozine/metformine
XIGDUO 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de XIGDUO, association fixe de dapagliflozine/metformine chez :

- les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée
- les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.
- les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique, au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la prise en charge du diabète de type 2 dans la prise en charge du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour les patients :

- insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.
- déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des

complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La Commission souligne également l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Place du médicament

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine.

Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.

L'association fixe XIGDUO (dapagliflozine/metformine) a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant son association à un autre antidiabétique oral,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine versus placebo dans le programme CANVAS. Ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe.

Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

La Commission souligne que XIGDUO (dapagliflozine/metformine), comme les autres gliflozines, est également susceptible d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation et information du patient. Celle-ci doit être autosurveillée par le patient en particulier en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit immédiatement être arrêté.
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier.
- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

XIGDUO (dapagliflozine/metformine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de sur-risque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) à la demande de la Commission et de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Indications concernées	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée ; - en association avec un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ; - en association avec l'insuline, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline ; - chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés. <p>Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à son AMM¹.</p>
SMR	<p>IMPORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, - chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline, - chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.
ASMR	<p>Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales ayant démontré l'efficacité de la dapagliflozine en association à d'autres traitements, dont la metformine, par rapport au placebo ou à un sulfamide hypoglycémiant, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, avec une quantité d'effet jugée modeste, - de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine rapport au placebo, dans l'étude DECLARE-TIMI 58 sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, chez des patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire et en prévention secondaire, - des données qui s'accumulent pour l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine (avec l'étude EMPA-REG OUTCOME, puis le programme CANVAS et l'étude DECLARE-TIMI 58 et notamment la méta-analyse de Zheng et al.) démontrant l'intérêt clinique de ces médicaments dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les classes historiques n'ont pas fait cette démonstration, - du besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale, pour une prise en charge efficiente et optimale du patient diabétique de type 2, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration de la supériorité de la dapagliflozine sur le critère de jugement composite 3P-MACE dans l'étude DECLARE-TIMI 58, - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible,

¹ Indication de l'AMM : « XIGDUO est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.»

	<ul style="list-style-type: none"> - le profil de tolérance de la dapagliflozine caractérisé par des infections génitales fréquentes, et l'existence d'un sur-risque d'événements indésirables rares mais graves du type acidocétose, amputations, gangrène de Fournier, impliquant une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements, <p>la Commission estime que XIGDUO (dapagliflozine/metformine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la prise en charge du diabète de type 2 pour les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, - insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline, - déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.
ISP	<p>XIGDUO (dapagliflozine/metformine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, au même titre que FORXIGA (dapagliflozine).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1ère intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3ème ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.</p> <p>Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.</p> <p>L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine.</p> <p>Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évolution de son RCP et d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.</p> <p>L'association fixe XIGDUO 5 mg/1000 mg (dapagliflozine/metformine) a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant son association à un autre antidiabétique oral,

- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

L'instauration d'un traitement par XIGDUO 5 mg/1000 mg (dapagliflozine/metformine) doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation ; dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine dans le programme CANVAS, ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe. Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par la gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

XIGDUO (dapagliflozine/metformine), comme les autres gliflozines, est également susceptibles d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit immédiatement être arrêté,
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier,
- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

Conformément à son AMM, XIGDUO (dapagliflozine/metformine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de

	sur-risque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.
Population cible	La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) serait au maximum de 406 721 patients diabétiques de type 2.
Autres recommandations	<p><u>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</u></p> <p>Compte tenu du profil de tolérance de XIGDUO (dapagliflozine/metformine), la Commission rappelle l'importance d'une information adaptée et complète des patients pt les symptômes liés à chacun de ces événements indésirables de type amputation, acidocétose avec autosurveillance, infections génitales dont gangrène de Fournier (cf place dans la stratégie thérapeutique). La Commission souligne que le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la place de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à de la 2^{ème} ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie, - de son profil de tolérance particulier, par rapport aux autres classes d'antidiabétiques de type 2 disponibles, avec un risque de survenue d'événements rares mais graves, du type acidocétose, amputation du membre inférieur, gangrène de Fournier, - du recul encore limité sur la tolérance de ce médicament en France, <p>la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.</p> <p>La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans en vue d'une réévaluation.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes.</p> <p><u>Autres demandes</u></p> <p>Compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.</p> <p>La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.</p>

01 CONTEXTE - PERIMETRE DE LA REEVALUATION

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

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

Les spécialités concernées par la présente réévaluation sont :

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

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

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

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

- FORXIGA (dapagliflozine)²,
- INVOKANA (canagliflozine)³ et l'association fixe VOKANAMET (canagliflozine/metformine)⁴,
- JARDIANCE (empagliflozine)⁵.

La Commission a ensuite évalué en 2015 l'association fixe XIGDUO (dapagliflozine/metformine)⁶ et réévalué le service médical rendu (SMR) de FORXIGA (dapagliflozine)⁷.

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

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA (dapagliflozine). 23/04/2014.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence INVOKANA (canagliflozine). 05/11/2014.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VOKANAMET (canagliflozine/metformine). 05/11/2014.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE (empagliflozine). 17/12/2014.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XIGDUO (dapagliflozine/metformine). 07/10/2015.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA (dapagliflozine). 7/10/2015.

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

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

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

Dans son avis du 27/02/2019 relatif à JARDIANCE (empagliflozine), la CT a estimé que le service médical rendu (SMR) était désormais insuffisant⁸ et non pas important (dans l'avis précédent du 19/10/2016) principalement pour des questions de tolérance. Compte tenu de signaux de tolérance non spécifiques à l'empagliflozine, **une réévaluation de 2 autres gliflozines**, la canagliflozine (INVOKANA, VOKANAMET) et la dapagliflozine (FORXIGA, XIGDUO), a été sollicitée par la Commission de la Transparence (CT) en février 2019. Mais il n'a pas été possible de la réaliser, la Commission n'ayant, à cette date, pas compétence pour s'autosaisir sur des médicaments non-inscrits au remboursement⁹.

A noter qu'en mars 2019, une 4^{ème} molécule, l'ertugliflozine, a été évaluée par la Commission qui a estimé que le service médical rendu des spécialités STEGLATRO (ertugliflozine), STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine), SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale^{10,11,12}.

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

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

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

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

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE (empagliflozine) du 27/02/2019.

⁹ Les dispositions des articles L.161-39, premier alinéa, R.163-19 et R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale ne permettent pas de réévaluer un médicament non inscrit.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence STEGLATRO (ertugliflozine), STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine). 20/03/2019

¹¹ Compte tenu de la seule démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride sans démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride en termes de réduction de l'HbA1c dans une étude sur 7 études fournies, de la comparaison au seul placebo dans 6 autres études, et de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de STEGLATRO est mal établi

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine). 17/10/2018.

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

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

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

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

- **modéré** en bithérapie avec la metformine, ou un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine avec une absence d'ASMR (ASMR V),
- **insuffisant** en monothérapie, en association avec l'insuline ou avec la metformine et la sitagliptine^{2,13}.

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

Le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR et de l'ASMR de FORXIGA (dapagliflozine) et de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) sur la base des résultats de l'étude de phase III DECLARE-TIMI 58 publiée en 2019¹⁴, et non encore évaluée par la CT.

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

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

Dans son avis du 19/10/2016¹⁵, de réévaluation de JARDIANCE (empagliflozine), sur la base des résultats de l'étude de tolérance cardio-vasculaire EMPA-REG OUTCOME^{16,17}, la Commission avait requalifié le SMR de JARDIANCE de modéré à **important** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline, **sans modification du niveau d'ASMR (V)**, compte tenu :

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

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA. 07/10/2015.

¹⁴ Wiviott, S. D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 380, 347–357 (2019).

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE. 19/10/2016.

¹⁶ Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373: 2117-28.

¹⁷ Zinman B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME CV). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102.

Dans son avis de réévaluation à la demande du laboratoire en date du 27/02/2019⁸, la Commission a estimé que le SMR de JARDIANCE (empagliflozine) était **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de son AMM. La Commission n'a pu exclure une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir JARDIANCE en lieu et place des alternatives disponibles compte-tenu notamment :

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

Le laboratoire a sollicité une réévaluation du SMR insuffisant⁸ actuel de JARDIANCE (empagliflozine) ainsi qu'une inscription de l'association fixe avec la metformine (SYNJARDY).

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

Si les études portant sur le critère de variation d'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, sans qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de ce critère et l'amélioration de la morbi-mortalité, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM, les résultats d'études sur des critères cardiovasculaires sont disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les inhibiteurs de DPP4, analogues du GLP1 et inhibiteurs du SGLT2. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance cardiovasculaire (CV) avec la rosiglitazone (thiazolidinedione), la FDA, depuis 2008¹⁸, et l'EMA¹⁹, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention d'une AMM une étude de tolérance CV afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardio-vasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE (« 3 points Major Adverse Cardiac Events »). Le MACE comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel (parfois le critère MACE+ avec l'ajout du critère hospitalisation pour angor instable).

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

- Pour la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4, l'étude SAVOR avec la saxagliptine²⁰, l'étude EXAMINE avec l'alogliptine²¹, l'étude TECOS²² avec la sitagliptine²³,
- Pour la classe des analogues de GLP-1, l'étude ELIXA avec le lixisénatide²⁴, l'étude EXSCEL avec l'exénatide²⁵, l'étude LEADER avec le liraglutide^{26,27}, l'étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide²⁸.

¹⁸ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

¹⁹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits: "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

²² Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [N Engl J Med](#). 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. BYDUREON. 19/10/2018.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

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

- **pour l'empagliflozine**, les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME^{16,17} ont été analysés en 2016¹⁵, puis réévalués en 2019⁸ par la Commission de la Transparence.
- **pour la canagliflozine**, la méta-analyse de 2 études du programme CANVAS, publiée en 2017^{29,30,31,32} n'a jamais été évaluée par la CT faute de soumission à l'initiative du laboratoire. L'étude CREDENCE, fournie par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique et une albuminurie, traités par IEC ou sartan, qui a comparé la canagliflozine versus placebo, sur un critère de jugement principal composite rénal n'est pas une étude requise par la FDA et l'EMA.
- **pour la dapagliflozine**, l'étude DECLARE-TIMI 58 publiée en 2019¹⁴ n'a jamais été évaluée par la CT, faute de soumission des données à l'initiative du laboratoire.

Les 3 laboratoires avaient sollicité une modification de l'indication de l'AMM auprès de l'EMA de leur médicament respectif sur la base des études de sécurité cardiovasculaires requises par les autorités (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58). L'EMA n'a pas accordé la modification de l'indication AMM sollicitée à savoir l'intégration d'une indication en termes de bénéfice sur des critères cardiovasculaires^{33,34,35}, mais elle a invité le prescripteur à consulter la rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP détaillant les résultats des études en question.

Toutes les données cliniques, les comparateurs cliniquement pertinents, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2 » de la Commission daté du 21 octobre 2020.

²⁹ Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2013;166(2):217-223. e211.

³⁰ Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):387-393.

³¹ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.

³² Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(7):926-935.

³³ L'étude EMPA-REG OUTCOME CV a été évaluée par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 19/01/2017.

³⁴ Le programme CANVAS a été évalué par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 04/09/2018.

³⁵ L'étude DECLARE a été évaluée par l'EMA sans octroi d'une indication séparée spécifique le 31/07/2019.

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

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

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

XIGDUO est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées.

Le laboratoire sollicite une réévaluation dans une indication plus restreinte que son AMM correspondant au périmètre de remboursement actuel, à savoir :

« 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 un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ;**
- **en association avec l'insuline, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline ;**
- **chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés. »**

03 POSOLOGIE

« Adultes dont la fonction rénale est normale (Débit de filtration glomérulaire [DFG] \geq 90 mL/min) : La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 2 du RCP).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments pour le traitement du diabète :

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8 du RCP).

Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine :

Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à XIGDUO doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

Populations spéciales :

Insuffisance rénale :

Un 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 et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4 du RCP) doivent être revus avant d'envisager une initiation de la metformine chez des patients présentant un DFG < 60 mL/min.

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

DFG mL/min	La metformine	La dapagliflozine
60-89	La dose quotidienne maximale est de 3000 mg. Des réductions de dose peuvent être envisagées en fonction de l'altération de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 10 mg.
45-59	La dose quotidienne maximale est de 2000 mg. La dose d'initiation est au plus la moitié de la dose maximum.	La dapagliflozine ne doit pas être initié. La dose quotidienne maximale est de 10 mg.
30-44	La dose quotidienne maximale est de 1000 mg. La dose d'initiation est au plus la moitié de la dose maximum.	La dapagliflozine n'est pas recommandée.
<30	La metformine est contre-indiquée.	La dapagliflozine n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés (≥ 65 ans) :

La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique :

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

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

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

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications cardiovasculaires.

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) est important :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► L'association fixe XIGDUO 5 mg/1000 mg (dapagliflozine/metformine) a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 uniquement :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant son association à un autre antidiabétique oral,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

► 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 et rénale,

- des données d'efficacité en termes de réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » et des données de tolérance disponibles avec la dapagliflozine, il est attendu un impact supplémentaire de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins, et de l'absence de données sur un éventuel impact sur la qualité de vie ; néanmoins compte tenu des résultats de l'étude DECLARE TIME 58 avec la dapagliflozine sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque », un impact de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) sur l'organisation des soins et sur la qualité de vie est attendu,
- de la réponse apportée par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) au besoin médical identifié,

XIGDUO (dapagliflozine/metformine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, au même titre que FORXIGA (dapagliflozine).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XIGDUO (dapagliflozine/metformine) est important :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés,

et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- des données initiales ayant démontré l'efficacité de la dapagliflozine en association à d'autres traitements, dont la metformine, par rapport au placebo ou à un sulfamide hypoglycémiant, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, avec une quantité d'effet jugée modeste,
- de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine rapport au placebo, dans l'étude DECLARE-TIMI 58 sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, chez des patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire et en prévention secondaire,
- des données qui s'accumulent pour l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine (avec l'étude EMPA-REG OUTCOME, puis le programme CANVAS et l'étude DECLARE-TIMI 58 et notamment la méta-analyse de Zheng et al.) démontrant l'intérêt clinique de ces médicaments dans la prévention des

événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les classes historiques n'ont pas fait cette démonstration,

- du besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale, pour une prise en charge efficace et optimale du patient diabétique de type 2,

et malgré :

- l'absence de démonstration de la supériorité de la dapagliflozine sur le critère de jugement composite 3P-MACE dans l'étude DECLARE-TIMI 58,
- la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible,
- le profil de tolérance de la dapagliflozine caractérisé par des infections génitales fréquentes, et l'existence d'un sur-risque d'événements indésirables rares mais graves du type acidocétose, amputations, gangrène de Fournier, impliquant une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements,

la Commission estime que XIGDUO (dapagliflozine/metformine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la prise en charge du diabète de type 2 pour les patients :

- insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline,
- déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

04.3 Population cible

La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) est représentée par les patients adultes atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète (bithérapie et trithérapie).

En 2016, 3,321 millions de patients diabétiques étaient traités pharmacologiquement³⁶ parmi lesquels 3,055 millions sont des patients diabétiques de type 2³⁷.

D'après le panel LTD, 3,2 millions de patients souffraient d'un diabète de type 2 en Janvier 2020, parmi lesquels 1,5 millions étaient traités en monothérapie. Un taux de 8% des patients sont sujets à des hypoglycémies sévères sous hypoglycémiant, ce qui constitue un proxy de la proportion de patients intolérants à ces produits et 20% des patients sont intolérants à la metformine². D'après ENTRED 2007, 26% des patients avaient un taux d'HbA1c compris entre 7% et 8%².

Tableau 1 : Estimation de la population cible en bithérapie (association avec la metformine ou un sulfamide)

Population considérée	Effectifs	Sources
Patients diabétiques de type 2 traités	3,2 millions	Panel LTD (cumul mobile annuel Janvier 2020)
Patients traités par monothérapie orale : metformine ou sulfamide	1 516 055	Panel LTD (cumul mobile annuel Janvier 2020)

³⁶ Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>.

³⁷ Santé Publique France. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2017. 2017; <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/journee-mondiale-du-diabete-14-novembre-2017>.

Population considérée	Effectifs	Sources
Patients intolérants ou contre-indiqués aux SU (8%) Ou Patients intolérants ou contre-indiqués à la metformine (20%)	424 495	HAS, 2006
Sous population ayant un HbA1c entre 7% et 8% (26%)	110 369	ENTRED
Population cible des patients non contrôlés en monothérapie par metformine ou sulfamide	110 369	

La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dans l'indication en bithérapie orale est estimée à 110 369 patients.

D'après le panel LTD, un total de 263 778 patients étaient traités par bithérapie associant metformine et sulfamide. Par ailleurs, selon le panel LPD-CEGEDIM (avis CT FORXIGA du 07/10/2015), 45,4% des patients avaient un taux d'HbA1c supérieure à 7%.

Tableau 2 : Estimation de la population cible en trithérapie (association avec la metformine et un sulfamide)

Population considérée	Effectifs	Sources
Sous population ayant un HbA1c >7% (45,4%)	119 755	Panel LPD-CEGEDIM, avis CT de FORXIGA du 07/10/2015
Population cible des patients non contrôlés en monothérapie par metformine ou sulfamide	119 755	

La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dans l'indication en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide est estimée à 119 755 patients.

D'après le panel LTD, un total de 342 907 patients étaient traités par bithérapie associant metformine et insuline. Selon l'étude ECODIA 2, 51,5% des patients avaient un taux d'HbA1c compris entre 7% et 8%.

Tableau 3 : Estimation de la population cible en trithérapie avec metformine et insuline

Population considérée	Effectifs	Sources
Patients diabétiques de type 2 traités	3,2 millions	Panel LTD (cumul mobile annuel Janvier 2020)
Patients traités par bithérapie associant metformine et insuline	342 907	Panel LTD (cumul mobile annuel Janvier 2020)
Sous population ayant un HbA1c >7% <8% (51,5%)	176 597	Etude ECODIA 2, avis CT FORXIGA du 23/04/2014
Population cible des patients non contrôlés en bithérapie par metformine et insuline	176 597	

La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dans l'indication en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline est de 176 597 patients.

Conclusion

La population cible de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) serait au maximum de 406 721 patients diabétiques de type 2.

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Dans la mesure où la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation, de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement, le conditionnement en boîte de 56 comprimés n'est pas adapté.

Les conditionnements en boîte de 60 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu du profil de tolérance de ces médicaments, la Commission rappelle l'importance d'une information adaptée et complète des patients sur les symptômes liés à chacun de ces événements indésirables de type amputation, acidocétose avec autosurveillance, infections génitales dont gangrène de Fournier (cf. place dans la stratégie thérapeutique). La Commission souligne que le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte.

► Demandes de données

Compte tenu :

- de la place de XIGDUO (dapagliflozine/metformine) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à de la 2^{ème} ligne après échec de la monothérapie (en bithérapie ou trithérapie),
- de son profil de tolérance particulier, par rapport aux autres classes d'antidiabétiques de type 2 disponibles, avec un risque de survenue d'événements rares mais graves, du type acidocétose, amputation du membre inférieur, gangrène de Fournier,
- du recul encore limité sur la tolérance de ce médicament en France,

la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.

La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans en vue d'une réévaluation.

Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémifiants.

► Autres demandes

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

La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 octobre 2020 Date d'adoption : 21 octobre 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 18 novembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe : oui Parties prenantes : Collège de Médecine Générale, Fédération Française du Diabète, France Assos santé, Société Française de Cardiologie, Société Francophone du Diabète, Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation.
Présentations Concernées	<u>XIGDUO 5 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 278 865 3 9) plaquette(s) PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium de 60 comprimés (CIP : 34009 278 867 6 8) 60 plaquettes PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 278 868 2 9)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Rectificatif : Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Code ATC	A10BD15 Association d'hypoglycémifiants oraux