

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**29 avril 2015**

**TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli**

Boîte de 4 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 037 3 2)

**TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli**

Boîte de 4 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 037 6 3)

Laboratoire LILLY FRANCE

DCI	dulaglutide
Code ATC (2015)	En attente
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« TRULICITY est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en :</p> <p><b>Monothérapie</b> Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications.</p> <p><b>Association</b> En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »</p>

SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.</li> <li>- En association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline : <u>important</u> en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale en bithérapie avec l'insuline.</li> </ul>
ASMR	<p>Dans la mesure où les études comparatives d'évaluation de l'efficacité et la tolérance de TRULICITY versus des comparateurs actifs ne mettent pas en évidence d'avantage clinique du dulaglutide, la Commission estime que TRULICITY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En monothérapie et en bithérapie avec l'insuline, TRULICITY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.</p> <p>En bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline, TRULICITY est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 21 novembre 2014 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, hors insuline <i>Code ATC en attente</i>

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour un nouvel antidiabétique de type 2 injectable, agoniste du récepteur du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), le dulaglutide, pour améliorer le contrôle de la glycémie monothérapie ou en association avec d'autres hypoglycémifiants. Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement en monothérapie. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR de TRULICITY dans toutes les indications de son AMM.

Contrairement au GLP-1 natif, le dulaglutide résiste à la dégradation par la DPP-4, et sa grande taille ralentit l'absorption et réduit la clairance rénale. Ces caractéristiques conduisent à une demi-vie du dulaglutide de 4,7 jours permettant une seule administration hebdomadaire par voie sous-cutanée.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« TRULICITY est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en :

Monothérapie

Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications.

Association

En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

## 04 POSOLOGIE

« En monothérapie, la dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine.

En association, la dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine.

Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale.

Lorsque TRULICITY est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone<sup>1</sup>, la dose de metformine et/ou de pioglitazone<sup>1</sup> peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

L'utilisation de TRULICITY ne nécessite pas d'auto surveillance de la glycémie. Une auto surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale.

#### Patients âgés (>65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge. En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients.

#### Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKD EPI] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, TRULICITY n'est pas recommandé chez ces patients.

#### Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2,3,4,5</sup>

---

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

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le

---

<sup>1</sup> Non disponible en France

<sup>2</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>3</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>4</sup> ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

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

traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

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

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

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

#### Stratégie médicamenteuse :

La stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant,

- ✓ si l'écart à l'objectif est < 1 % d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- ✓ si l'écart à l'objectif est > 1 % d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.

#### **L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable dans les situations particulières suivantes :**

##### Au stade de la bithérapie,

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c ou en cas d'échec de la bithérapie orale, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine** si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1% ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1%,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés (>9,0%), une bithérapie d'emblée ou une insulinothérapie peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Il est alors recommandé d'associer un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline<sup>6</sup>.

En cas, rares, de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, les sulfamides sont proposés. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

Chez les diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification habituelle consiste à agir sur la glycémie post prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide. En effet, à ce stade de la maladie, alors que les glycémies à jeun sont bien contrôlées avec l'insuline basale, les glycémies post prandiales contribuent de façon importante aux élévations de la glycémie totale et de l'HbA1c.<sup>7,8</sup> Cependant, la stratégie d'intensification de l'insulinothérapie avec plusieurs injections d'insuline prandiale d'action rapide n'est pas toujours bien acceptée car elle expose les patients à un risque majoré d'hypoglycémie et à une prise de poids. Aussi la décision d'intensifier le traitement est souvent reportée.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1, en raison de leur efficacité sur le contrôle glycémique, sans risque ajouté d'hypoglycémie et d'une action bénéfique sur le poids, pourraient représenter une alternative thérapeutique d'intensification de l'insuline basale avant le recours aux multi injections d'insuline d'action rapide.

Cette alternative, qui s'inscrit dans le cadre d'une nouvelle stratégie de prise en charge individualisée des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale seule, est reconnue dans les dernières recommandations européennes et américaines qui précisent que la stratégie thérapeutique combinant l'insuline à une classe thérapeutique reposant sur le système des incrétines, en particulier l'association insuline-agoniste des récepteurs du GLP-1 peut aider certains patients à atteindre leur objectif. Ces associations se positionnent avant les schémas insuliniques comprenant plusieurs injections, jugées plus complexes.

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

---

<sup>6</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

<sup>7</sup> Riddle M. *et al* Contributions of Basal and Postprandial Hyperglycemia Over a Wide Range of A1c Levels Before and After Treatment Intensification in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2508–14.

<sup>8</sup> Monnier L. *et al* Postprandial and Basal Glucose in Type 2 Diabetes: Assessment and Respective Impacts. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011 ; 13, Supplement 1 : S25-S32

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Nom DCI (Laboratoire)	CPT* identique	Indications AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée Exénatide (AstraZeneca)	Oui	Traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiantes - aux thiazolidinediones <sup>9</sup> - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione <sup>9</sup> chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.	22/10/2014	<b>Important</b> <sup>9</sup>	<b>V en bithérapie</b> , en association à la <b>metformine</b> ou à un <b>sulfamide hypoglycémiant</b> , et <b>en trithérapie</b> , en association à la <b>metformine</b> et à un <b>sulfamide</b> .	Non
BYETTA 5 microgrammes BYETTA 10 microgrammes, solution injectable, stylo prérempli Exénatide (AstraZeneca)	Oui	Traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiantes - aux thiazolidinediones <sup>9</sup> - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione <sup>9</sup> chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine <sup>10</sup> et/ou pioglitazone <sup>9</sup> chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	28/02/2007  05/11/2014	<b>Important</b> <sup>9,10</sup>	<b>IV (mineure)</b> dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par <b>l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant</b> et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements. <b>V</b> en association avec <b>l'insuline basale et la metformine</b>	Oui dans l'indication du traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

<sup>9</sup> Les spécialités à base de thiazolidinedione ne sont plus commercialisées en France depuis juillet 2011.

<sup>10</sup> L'indication de BYETTA en association avec l'insuline basale seule n'a pas été évaluée par la Commission de transparence.

Nom DCI (Laboratoire)	CPT* identique	Indications AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli  Liraglutide  (Novo Nordisk)	Oui	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	18/03/2015	<b>Important</b> en association avec la <b>metformine</b> et/ou <b>un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association</b> à l'insuline basale et la metformine <b>Insuffisant</b> en bithérapie en association à <b>l'insuline basale</b>	<b>IV (mineure)</b> dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie avec des ADO.  <b>V</b> en association à l'insuline basale et la metformine	Oui en association avec des ADO
LYXUMIA 10 µg, LYXUMIA 20 µg, Solution injectable Lixisénatide (Sanofi-Aventis)	Oui	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.	Retrait de la demande en avril 2015	<b>Insuffisant</b>	-	Non

\*CPT : classe pharmacothérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres analogues du GLP-1. Parmi ceux-ci, l'exénatide en suspension injectable à libération prolongée de la spécialité BYDUREON s'administre en injection hebdomadaire comme le dulaglutide de TRULICITY, toutefois BYDUREON n'a pas d'indication en association avec l'insuline.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Autorisation de mise sur le marché :

Pays	AMM	
	Oui (date) / Non / Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Etats-Unis	18 septembre 2014	Amélioration du contrôle glycémique, en complément du régime et de l'exercice physique, chez les patients diabétiques de type 2 adultes.
Suisse, Canada, Australie	En cours	-

Prise en charge à l'étranger : non

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du dulaglutide ont été évaluées dans 6 études de phase III (cf tableau 1) avec comme critère de jugement principal d'efficacité la variation de l'HbA1c :

- en monothérapie versus metformine (Etude AWARD 3)
- en bithérapie avec la metformine versus liraglutide (Etude AWARD 6)
- en bithérapie avec la metformine versus sitagliptine (Etude AWARD 5)
- en trithérapie avec metformine et pioglitazone versus placebo (Etude AWARD 1)
- en trithérapie avec metformine et sulfamide versus insuline glargine (Etude AWARD 2)
- en bi ou trithérapie en association à l'insuline lispro ( $\pm$ metformine) (Etude AWARD 4)

Dans la mesure où la pioglitazone n'est plus disponible en France depuis 2011, les résultats de l'étude en trithérapie avec metformine et pioglitazone versus placebo (Etude AWARD 1) ne sont pas présentés.

Par ailleurs, les études cliniques ayant été réalisées avec le dulaglutide en seringues pré-remplies, une étude (GBDZ) avait pour objectif d'étudier la commodité d'utilisation du stylo par les patients, la douleur lors de l'injection et la satisfaction des patients. Les résultats de cette étude non comparative ne sont pas présentés.

**Tableau 1 : Etudes de phase III avec le dulaglutide chez les patients diabétiques de type 2**

	<b>AWARD 3<sup>11</sup></b>	<b>AWARD 6<sup>12</sup></b>	<b>AWARD 5<sup>13,14,15</sup></b>	<b>AWARD 1<sup>16</sup></b>	<b>AWARD 2</b>	<b>AWARD 4</b>
<b>Objectif principal</b>	Non-infériorité à <b>26 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus la metformine</b> , chez des patients non contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques ou ADO à dose non optimale.	Non-infériorité à <b>26 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus liraglutide 1,8 mg</b> , en association à la <b>metformine</b> .	Non infériorité à <b>52 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus la sitagliptine</b> en association à la <b>metformine</b>	Supériorité à <b>26 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus placebo</b> , en association à la <b>metformine et à la pioglitazone</b> aux doses maximales tolérées.	Non infériorité à <b>52 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus l'insuline glargine</b> , en association à la <b>metformine et à un sulfamide hypoglycémiant</b> .	Non infériorité à <b>26 semaines</b> de dulaglutide 1,5 mg <b>versus l'insuline glargine</b> en association à <b>l'insuline prandiale lispro</b> .
<b>Méthodologie</b>	Randomisée, groupes parallèles, double aveugle	Randomisée, groupes parallèles, ouverte	Randomisée, groupes parallèles, double aveugle	Randomisée, groupes parallèles, ouverte (double aveugle pour les 2 doses de dulaglutide)	Randomisée, groupes parallèles, ouverte (double aveugle pour les 2 doses de dulaglutide)	Randomisée, groupes parallèles, ouverte (double aveugle pour les 2 doses de dulaglutide)
<b>Durée d'étude</b>	52 semaines	26 semaines	104 semaines	52 semaines	78 semaines	52 semaines
<b>Patients randomisés (N)</b>	Total : 807 DULA 0,75 : 270 DULA 1,5 : 269 MET : 268	Total : 599 DULA 1,5 mg : 299 LIRA 1,8 mg : 300	Total : 1098 DULA 0,75 : 302 DULA 1,5 : 304 SITA : 315 Plb/ SITA : 177	Total : 978 DULA 0,75 mg : 280 DULA 1,5 mg : 279 ÉXE : 278 Placebo : 141	Total : 807 DULA 0,75 : 272 DULA 1,5 : 273 Glargine : 262	Total : 884 DULA 0,75 : 293 DULA 1,5 : 295 Glargine : 296

<sup>11</sup> Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014; 37:2168-76

<sup>12</sup> Dungan KM, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014; 384:1349-57

<sup>13</sup> Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2149-58.

<sup>14</sup> Erratum: efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. *Diabetes Care* 2014;37:2149-2158. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):538.

<sup>15</sup> Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomised trial of once weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes (AWARD-5). *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:748-56.

<sup>16</sup> Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added on to pioglitazone and metformin versus exénatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; 37:2159-67.

	<b>AWARD 3<sup>11</sup></b>	<b>AWARD 6<sup>12</sup></b>	<b>AWARD 5<sup>13,14,15</sup></b>	<b>AWARD 1<sup>16</sup></b>	<b>AWARD 2</b>	<b>AWARD 4</b>
<b>Population de l'étude (critères d'inclusion)</b>	DT2 6,5%≤HbA1c≤9,5% avec mesures hygiéno-diététiques seules ou un ADO ≤ 50% de la dose maximale 23≤IMC≤45 kg/m <sup>2</sup>	DT2 non contrôlés sous régime, exercice physique et MET ≥1500 mg/j depuis au min. 3 mois 7,0%≤HbA1c≤10% IMC ≤ 45 kg/m <sup>2</sup>	DT2 8,0%≤HbA1c≤9,5% avec mesures hygiéno-diététiques seules ou ≥7,0% et ≤9,5% sous MET seule ou associée à un autre ADO ; 25≤IMC≤40 kg/m <sup>2</sup>	DT2 non contrôlés sous 1, 2 ou 3 ADO (incluant au moins la MET ou un SULF) 7,0%≤HbA1c≤11% sous monothérapie ou entre 7,0% et 10% sous bi- ou trithérapie 23≤IMC≤45 kg/m <sup>2</sup>	DT2 non contrôlés sous 1, 2, ou 3 ADO (incluant au moins la MET ou un SULF) 7,0%≤HbA1c≤11% sous monothérapie (MET ≥ 1500 mg/jour ou glimépiride ≥ 4 mg/ jour) ou entre 7.0% et 10% sous bi- ou trithérapie ; 23≤IMC≤ 45 kg/m <sup>2</sup>	DT2 non contrôlés sous insulinothérapie conventionnelle (≤2 injections/j) 7,0%≤HbA1c≤11% 23≤IMC≤45 kg/m <sup>2</sup>
<b>Critère de jugement principal d'évaluation</b>	Evolution du taux d'HbA1c après 26 semaines	Evolution du taux d'HbA1c après 26 semaines	Evolution du taux d'HbA1c après 52 semaines	Evolution du taux d'HbA1c par rapport au placebo après 26 semaines	Evolution du taux d'HbA1c après 52 semaines	Evolution du taux d'HbA1c après 26 semaines

*DT2 : diabétique de type 2, DULA : dulaglutide, EXE : exénatide, LIRA : liraglutide, MET : metformine, Plb : placebo, SITA : sitagliptine, SULF : sulfamides*

## 08.1 Efficacité

Le tableau 2 présente les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les 5 études.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études avec dulaglutide**

	Monothérapie versus MET AWARD 3 N=807	Bithérapie + MET vs LIRA AWARD 6 N=599	Bithérapie +MET vs SITA AWARD 5 N=1098	Trithérapie +MET+SULF vs INS glargine AWARD 2 N=807	Bi ou triT +INS lispro (±MET) vs INS glargine AWARD 4 N=884
<b>Effectif total</b>	<b>N=807</b>	<b>N=599</b>	<b>N=1098</b>	<b>N=807</b>	<b>N=884</b>
<b>Age (années)</b>					
Moyenne	55,56	56,65	54,08	56,66	59,36
Ecart type	10,38	9,63	9,89	9,47	9,21
≥ 65, n (%)	143 (17,7)	111 (18,5)	144 (13,1)	161 (20,0)	243 (27,5)
<b>Homme</b>	353 (43,7)	287 (47,9)	521 (47,4)	414 (51,3)	473 (53,5)
<b>Femme</b>	454 (56,3)	312 (52,1)	577 (52,6)	393 (48,7)	411 (46,5)
<b>Origine caucasienne</b>	600 (74,3)	515 (86,0)	568 (51,7)	570 (70,6)	697 (78,8)
<b>Poids (Kg)</b>					
Moyenne	92,3	94,1	86,4	86,3	91,1
Ecart type	18,9	18,6	17,3	18,6	18,4
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Moyenne	33,3	33,6	31,2	31,6	32,5
Ecart type	5,5	5,1	4,4	5,5	5,2
<b>HbA1c de base (%)</b>					
Moyenne	7,6	8,1	8,1	8,1	8,5
Ecart type	0,9	0,8	1,1	1,0	1,0
<b>Durée du diabète (années)</b>					
Moyenne	2,6	7,2	7,1	9,1	12,7
Ecart type	1,8	5,4	5,2	6,0	7,0

### 8.1.1 En monothérapie versus metformine

*Les résultats de cette étude sont présentés bien que l'inscription de TRULICITY en monothérapie ne soit pas sollicitée par le laboratoire.*

L'étude AWARD 3 est une étude randomisée, en groupes parallèles, double aveugle et double placebo, d'une durée totale de 52 semaines, qui a comparé une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg à la metformine en monothérapie chez des patients DT2 non contrôlés par mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO à dose non optimale.

**L'objectif principal** était d'évaluer la non-infériorité, à 26 semaines, du contrôle glycémique (mesuré par l'évolution du taux d'HbA1c) obtenu par une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg, à celui obtenu par la metformine. La metformine était administrée en 2 prises par jour à la dose journalière totale de 1,5 à 2 g.

Les principaux objectifs secondaires étaient de tester, pour les doses de dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg, la non-infériorité et la supériorité par rapport à la metformine à 26 semaines sur le contrôle glycémique mesuré par l'évolution du taux d'HbA1.

### **Principaux critères d'inclusion :**

- DT2 (selon les critères diagnostiques de l'OMS) depuis au moins 3 mois et au plus 5 ans avant d'entrer dans l'étude ;
- Echec du traitement par mesures hygiéno-diététiques et activité physique seules ou associées à un autre antidiabétique oral ( $\leq 50\%$  de la dose journalière maximale recommandé) à l'exclusion des thiazolidinediones pendant les trois mois précédents. Le traitement par ADO était arrêté à la visite de sélection ;
- HbA1c entre 6,5% et 9,5% ;
- IMC entre 23 et 45 kg/m<sup>2</sup> et stable ( $\pm 5\%$  sur les 3 mois précédant la visite de sélection) ;
- Age  $\geq 18$  ans.

### **Principaux critères de non inclusion communs aux études AWARD :**

- Diabète de type 1
- Survenue d'acidocétose ou coma hyperosmolaire nécessitant une hospitalisation dans les 6 mois précédant la visite de sélection
- HbA1c  $\leq 6,5\%$
- Traitement antérieur chronique par l'insuline ou par agoniste du GLP-1 dans les 3 mois précédant la visite de sélection
- Traitement favorisant la perte de poids dans les 3 mois avant la visite de sélection ou par glucocorticoïde par voie systémique ( $> 14$  jours) dans les 4 semaines avant la visite de sélection
- Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque classe III/IV classification NYHA ou crise cardiaque dans les 2 mois précédant la visite de sélection
- Hépatite chronique ou aiguë ou symptômes de pathologie hépatique ou taux d'ALAT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale
- Signes ou symptômes de pancréatite chronique ou aiguë
- Créatininémie  $\geq 1,5$  mg/dl pour un homme ou  $\geq 1,4$  mg/dl pour une femme ou une clairance rénale  $< 60$  ml/min
- Anomalie endocrinienne non contrôlée
- Antécédent familial ou personnel de néoplasie endocrinienne de type 2A ou 2B, hyperplasie médullaire ou focale, carcinome
- Calcitonine sérique  $\geq 20$  pg/ml à la visite de sélection
- Transplantation d'organe autre qu'une greffe de cornée
- Trouble hématologique pouvant interférer avec la mesure du taux d'HbA1c

### **Critères de non inclusion spécifiques à l'étude en monothérapie :**

- Traitement par thiazolidinediones pendant les 3 mois précédents la visite de sélection,
- Traitement par glucocorticoïdes systémiques  $\geq 14$  jours en cours ou lors des 4 semaines précédant la visite de sélection.

La marge de non-infériorité était de 0,4%.

### **Résultats**

Parmi les 1396 patients sélectionnés, 807 patients ont été randomisés (269 dans le bras dulaglutide 1,5 mg, 270 dans le bras dulaglutide 0,75 mg et 268 dans le bras metformine).

751 patients ont complété les 6 premiers mois de l'étude (233 [86,6%] dans le bras dulaglutide 1,5 mg, 242 [89,6%] dans le bras dulaglutide 0,75 mg et 226 [84,3%] dans le bras metformine). 651 patients ont complété 12 mois d'étude (220 [81,8%] dans le bras dulaglutide 1,5 mg, 218 [80,7%] dans le bras dulaglutide 0,75 mg et 213 [79,5%] dans le bras metformine). La proportion de patients sortis d'étude était la même dans les trois groupes à 6 et à 12 mois.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les trois groupes. La majorité des patients (75,1%) étaient traités par un ADO à l'inclusion, en majorité (90%) de la metformine. A 26 semaines, 85% des patients du groupe metformine étaient à la posologie de 2 g/jour.

Les résultats d'efficacité figurent dans le tableau ci-après.

**Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité à 26 semaines (AWARD 3)**

	Dula 0,75 mg	Dula 1,5 mg	MET 1500-2000 mg
Population ITT (N)	270	269	268
<b>HbA1c moyenne (%)</b>			
Valeur de base	7,58	7,63	7,60
Evolution	-0,71	-0,78	-0,56
Différence/metformine	-0,15	-0,22	
IC <sub>95%</sub>	[-0,29 ; -0,01]	[-0,36 ; -0,08]	
p ajusté (non infériorité)	<0,001	<0,001*	
p ajusté (supériorité)	NS	0,002	
<b>Proportion de patients avec une HbA1c &lt;7,0%</b>			
n (%)	62,6	61,5	53,6
p vs metformine	0,021	0,023	
<b>Poids (kg) (Moyenne)</b>			
Valeur de base	91,79	92,67	92,40
Evolution	-1,36	-2,29	-2,22
Différence/metformine	0,86	0,07	
IC <sub>95%</sub>	[0,30 ; 1,43]	[-0,63 ; 0,49]	
p ajusté	0,003	NS	

\*critère de jugement principal : non infériorité démontrée, à 26 semaines, du contrôle glycémique (mesuré par l'évolution du taux d'HbA1c) obtenu par dulaglutide 1,5 mg, par rapport à la metformine

	Dula 0,75 mg	Dula 1,5 mg	MET 1500-2000 mg
Population PP (N)	217	217	207
<b>HbA1c moyenne (%)</b>			
Valeur de base	7,55	7,63	7,58
Evolution	-0,74	-0,84	-0,64
Différence/metformine	-0,10	-0,20	
IC <sub>95%</sub>	[-0,26 ; 0,06]	[-0,36 ; -0,04]	
p ajusté (non infériorité)	<0,001	<0,001	

### 8.1.2 En bithérapie + metformine versus liraglutide 1,8 mg (analogue du GLP1)

	Etude AWARD 6 <sup>12</sup>
<b>Objectif principal</b>	Evaluer la non-infériorité sur le contrôle glycémique à 26 semaines du dulaglutide 1,5 mg (injection hebdomadaire) par rapport au liraglutide 1,8 mg (injection quotidienne), en association à la metformine.
<b>Méthode</b>	Randomisée, ouverte, en groupe parallèle.
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt;18 ans</li> <li>- Diabète de type 2 non contrôlé par le régime, l'exercice physique et la metformine ≥ 1500 mg/j depuis au minimum 3 mois</li> <li>- 7% ≤ HbA1c ≤ 10%</li> <li>- Poids stable (± 5%) pendant au moins 3 mois avant la phase de sélection</li> <li>- IMC ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	Idem à ceux de l'étude AWARD 1.
<b>Groupes de traitement</b>	Randomisation 1 :1 entre les 2 bras : Dulaglutide 1,5 mg une injection hebdomadaire sous-cutanée Liraglutide 1,8 mg : 0,6 mg/jour pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine, 1,2 mg/jour pendant la 2 <sup>ème</sup> semaine puis 1,8 mg/jour pendant les semaines 3 à 26.

	Stratification en fonction du pays d'origine et du niveau d'HbA1c de départ (HbA1c $\leq$ 8,5%, HbA1c $>$ 8,5%).
<b>Déroulement de l'étude</b>	3 périodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de sélection et de formation à l'injection,</li> <li>- de traitement de 26 semaines,</li> <li>- de suivi de tolérance de 4 semaines.</li> </ul>
<b>Traitements associés</b>	Metformine $\geq$ 1500 mg par jour.
<b>Critère de jugement principal</b>	Evolution du taux d'HbA1c après 26 semaines par rapport à la valeur de base.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Test de la supériorité (en cas de non infériorité). Taux de patients avec une HbA1c $<$ 7% et $\leq$ 6,5%. Evolution du poids et de l'IMC.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Sur la base d'une marge de non-infériorité de 0,40%, d'un écart type pour le taux moyen d'HbA1c estimé à 1,3%, d'un risque alpha bilatéral de 0,05, d'un taux de sortie d'étude à 26 semaines de 25%, un nombre de 296 patients randomisés par bras était nécessaire.
<b>Analyse statistique</b>	Sauf si spécifié, les tests ont été conduits avec un risque alpha bilatéral à 0,05. Les intervalles de confiance ont été calculés à 95%. Les tests réalisés pour évaluer les interactions entre bras ont été conduits avec un risque alpha bilatéral de 0,10.

## Résultats

Un total de 814 patients a été sélectionné, dont 599 ont été randomisés (population ITT) : 299 dans le bras dulaglutide 1,5 mg et 300 dans le bras liraglutide 1,8 mg. Un total de 559 patients ont complété les 6 mois de l'étude.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

### Critère de jugement principal.

A 6 mois, la réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion a été de (population ITT) :

- -1,42% dans le groupe dulaglutide (n = 299),
- -1,36% dans le groupe liraglutide (n = 300).

Soit une différence de réduction moyenne du taux d'HbA1c entre les bras de -0,06% en faveur du dulaglutide (IC95% [-0,19 ; 0,07]), mettant en évidence la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg versus le liraglutide 1,8mg sur le contrôle glycémique à 6 mois (p<0,001). Une analyse de sensibilité sur la population PP montrait des résultats similaires avec une réduction moyenne ajustée du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion de (population PP) :

- -1,48% dans le groupe dulaglutide (n = 263),
- -1,41% dans le groupe liraglutide (n = 260).

Soit une différence de réduction moyenne du taux d'HbA1c entre les bras de -0,08% en faveur du dulaglutide (IC95% [-0,21 ; 0,06]), mettant en évidence la non-infériorité du dulaglutide 1,5 mg versus le liraglutide 1,8mg sur le contrôle glycémique à 6 mois (p<0,001)..

### Critères de jugement secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité du dulaglutide sur le liraglutide. La proportion de patients ayant atteint l'objectif glycémique HbA1c $<$  7% à 26 semaines était similaire entre les 2 bras de l'étude avec 68,3% pour dulaglutide 1,5 mg et 67,9% pour liraglutide 1,8 mg. De même que la proportion de patients ayant atteint l'objectif glycémique HbA1c $\leq$  6,5% à 26 semaines avec 54,6% pour dulaglutide 1,5 mg et 50,9% pour liraglutide 1,8 mg.

A 6 mois, il a été observé une perte de poids par rapport à la valeur basale de -2,9 kg pour le bras dulaglutide 1,5 mg et -3,6 kg pour le bras liraglutide 1,8 mg (p<0,001 dans les deux groupes).

### 8.1.3 En bithérapie + metformine versus sitagliptine

	Etude AWARD 5
<b>Objectif principal</b>	Démontrer la non infériorité de dulaglutide 1,5 mg par rapport à la sitagliptine sur le contrôle glycémique (évolution de l'HbA1c) à 1 an par rapport à l'initiation chez des patients DT2 traités par metformine.
<b>Méthode</b>	Randomisée, en groupe parallèle, double aveugle et double placebo.
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	Age de 18 à 75 ans inclus. DT2 (selon les critères diagnostiques de l'OMS) depuis au minimum 6 mois avant d'entrer dans l'étude. Traitement par mesures hygiéno-diététiques et activité physique seules ou associées à la metformine ou un autre ADO, ou traité par la metformine en association à un seul autre ADO. Tolérance de la metformine $\geq$ 1 500mg par jour pendant 6 semaines au moins avant la randomisation. HbA1c entre 7% et 9,5%. IMC entre 25 et 40 kg/m <sup>2</sup> .
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	Idem à ceux de l'étude AWARD 1.
<b>Groupes de traitement</b>	Randomisation (2 :2 :2 :1) : - Dulaglutide 0,75 mg : une injection/semaine et un comprimé par voie orale de placebo par jour ; - Dulaglutide 1,5 mg : une injection/semaine et un comprimé par voie orale de placebo par jour ; - Sitagliptine : 100 mg une fois/jour et une injection/semaine de placebo ; - Placebo/sitagliptine : un comprimé de placebo par jour et une injection/semaine de placebo. A partir du 6 <sup>ème</sup> mois, les patients ont reçu un comprimé de 100 mg de sitagliptine une fois par jour et une injection/semaine de placebo.
<b>Déroulement de l'étude</b>	2 étapes : - une 1 <sup>ère</sup> étape de 6 mois permettait de sélectionner parmi les 7 doses étudiées les 2 doses de dulaglutide retenues pour l'ensemble des études de phase 3. A la fin de la 1 <sup>ère</sup> étape, les patients inclus dans les bras des doses sélectionnées et comparateurs ont continué l'étude normalement, les autres patients sont sortis de l'étude. - Une 2 <sup>nde</sup> étape comparait les deux doses de dulaglutide sélectionnées à la sitagliptine et au placebo. La durée totale de traitement était de 24 mois.
<b>Traitements associés</b>	Metformine $\geq$ 1500mg/jour.
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 12 mois de traitement par rapport à la valeur de base.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Evolution du taux d'HbA1c à 6, 12 et 24 mois ; Proportion de patients avec une HbA1c < 7% et $\leq$ 6,5% ; Evolution du poids et de l'IMC ; Glycémie à jeun.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Un calcul de puissance prédictif avait établi la sélection de 263 ou 333 patients minimum par bras actif : si à l'issue de la phase de sélection de dose la puissance prédite de la forte dose de dulaglutide excédait 85%, 263 patients étaient nécessaires, sinon 333 étaient nécessaires. Il était de plus requis une proportion minimum de 70% de patients inclus pendant l'étape 2 (après la sélection de doses). A l'issue de la phase de sélection de doses, la puissance prédite pour un test de supériorité avec une population de 263 patients dans le bras dulaglutide 1,5 mg était de 0.99, le nombre de patients nécessaire par bras actif a donc été fixé à 263. Une marge de non-infériorité de 0,25% a été choisie
<b>Analyse statistique</b>	Analyse principale par analyse de covariance (ANCOVA) sur la population en intention de traiter (ITT). Les valeurs manquantes ont été imputées par report de la dernière valeur observée (LOCF).

## Résultats

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chacun des groupes de traitement. Parmi les 1 098 patients randomisés, 13 ont été exclus de l'analyse principale qui a porté sur 1085 patients (Placebo/sita : 177, Dulaglutide 0,75 : 302, dulaglutide 1,5 mg : 304, sitagliptine : 315).

### Critère de jugement principal

A 12 mois, la réduction moyenne du taux d' HbA1c par rapport à la valeur initiale était (Population ITT):

- dans le groupe dulaglutide 1,5 mg : -1,10% [Ecart-type 0,06%] (n = 301)
- dans le groupe sitagliptine : -0,39% [Ecart-type 0,06%] (n = 311)

Soit une différence de réduction du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de -0,71% (IC95% [-0,87% ; -0,55%], p<0,001), mettant en évidence la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine sur le contrôle glycémique.

Cette analyse était confirmée sur la population PP avec à 12 mois, une réduction moyenne du taux d' HbA1c par rapport à la valeur initiale de :

- dans le groupe dulaglutide 1,5 mg : -1,15% [Ecart-type 0,06%] (n = 228)
- dans le groupe sitagliptine : -0,50% [Ecart-type 0,06%] (n = 239)

Soit une différence de réduction du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de -0,65% (IC95% [-0,81% ; -0,48%], p<0,001), mettant en évidence la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine sur le contrôle glycémique.

### Critères de jugement secondaires

A 6, 12 et 24 mois, la réduction du taux d'HbA1c dans le bras dulaglutide 1,5 mg était statistiquement supérieure à celle observée dans le bras sitagliptine (différence entre les groupes de -1,26%, p<0,001 ; -0,71%, p<0,001 et -0,67% p<0,001).

A 6, 12 et 24 mois, la réduction du taux d'HbA1c dans le bras dulaglutide 0,75 mg était statistiquement supérieure à celle observée dans le bras sitagliptine (différence respectives entre les groupes de -1,05%, p<0,001 ; -0,47%, p<0,001 et -0,39%, p<0,001).

## 8.1.4 En trithérapie +metformine+sulfamide versus insuline glargine

	Etude AWARD 2
<b>Objectif principal</b>	A 52 semaines, comparer (non infériorité) le contrôle glycémique avec une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg, versus l'insuline glargine, chez les patients DT2, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
<b>Méthode</b>	Randomisée, en groupe parallèle, en ouvert (double aveugle pour les doses de dulaglutide).
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	- Age > 18 ans. - DT2 non contrôlés sous 1, 2 ou 3 anti-diabétiques oraux (ADO) (dont au moins la metformine ou un sulfamide). - Taux d'HbA1c entre 7% et 11% inclus, si monothérapie pendant 3 mois avant la phase de sélection des patients, à dose minimale requise ou plus (metformine 1 500 par jour ou glimépiride 4 mg par jour). - Taux d'HbA1c entre 7% et 10% inclus, si bi ou trithérapie pendant 3 mois avant la phase de sélection (Autres traitements acceptés : inhibiteurs des DPP4, thiazolidinediones, glinides et inhibiteurs des alpha-glucosidases). - Poids stable ( $\pm$ 5%) pendant au moins 3 mois avant la phase de sélection et IMC entre 23 et 45 kg/m <sup>2</sup> inclus.
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	Idem à ceux de l'étude AWARD 1.
<b>Groupes de traitement</b>	Randomisation 1 :1 :1 dans l'un des 3 bras : - Dulaglutide 0,75 mg : une injection hebdomadaire sous-cutanée - Dulaglutide 1,5 mg : une injection hebdomadaire sous-cutanée

	- Insuline glargine : à l'initiation, une injection sous-cutanée de 10 UI/jour avant le coucher, avec ajustement tous les 3-4 jours pendant les 4 premières semaines après la visite 5 puis hebdomadairement jusqu'à la visite 8, avec l'objectif d'une glycémie à jeun < 5,6 mmol/l. L'insuline était titrée toutes les semaines selon le même algorithme jusqu'à 78 semaines.
<b>Déroulement de l'étude</b>	4 périodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'adaptation des doses des traitements ADO (metformine et glimépiride) de 10 semaines puis randomisation,</li> <li>- de traitement de 52 semaines,</li> <li>- d'extension de la période de traitement de 26 semaines,</li> <li>- de suivi de tolérance de 4 semaines.</li> </ul>
<b>Traitements associés</b>	Metformine $\geq$ 1 500mg/jour et glimépiride $\geq$ 4mg/jour.
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 52 semaines par rapport à la valeur de base.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution du taux d'HbA1c ;</li> <li>• Proportion de patients avec une HbA1c &lt; 7% et <math>\leq</math> 6,5% ;</li> <li>• Profil glycémique à 8 auto-mesures sur 24h ;</li> <li>• Evolution du poids.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Un effectif de 279 patients randomisés dans chaque bras était nécessaire pour permettre de conclure statistiquement sur l'hypothèse principale de non-infériorité entre dulaglutide 1,5 mg et l'insuline glargine, avec une puissance de 90% sur la base d'une marge de non-infériorité de 0,40%, d'un écart type pour le taux moyen d'HbA1c estimé à 1,3%, d'un risque alpha bilatéral de 0,05, d'un taux de 20% de sorties d'étude à 1 an.
<b>Analyse statistique</b>	Analyse principale : analyse de covariance (ANCOVA) sur la population ITT, de l'évolution du taux d'HbA1c à partir de la valeur de référence avec le pays et traitements définis comme un effet fixe et les valeurs de référence comme covariables. Les données manquantes ont été imputées par projection de la dernière valeur observée (LOCF). Une analyse de sensibilité a été faite sur la population PP.

## Résultats

Un total de 1300 patients a été sélectionné et 810 patients ont été randomisés.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans tous les groupes de traitement.

Dans le groupe insuline glargine, le traitement débutait par 10UI/jour avec ensuite un ajustement en fonction de la glycémie à jeun. A 6 mois la dose moyenne était de 26,21 UI/jour, de 29,40 UI/jour à 12 mois et de 31,44 UI/jour à 18 mois. A la randomisation, la dose moyenne de metformine était de 2379 mg (groupe dulaglutide 1,5 mg), de 2412 mg (groupe dulaglutide 0,75 mg) et de 2419 mg (groupe insuline glargine). A la randomisation, la dose moyenne de glimépiride était de 6,25 mg (groupe dulaglutide 1,5 mg), de 6,32 mg (groupe dulaglutide 0,75 mg) et de 6,24 mg (groupe insuline glargine).

### Critère de jugement principal

A 12 mois, la réduction moyenne ajustée du taux d' HbA1c était de (population ITT) :

- - 1,08% (ET : 0,06) dans le groupe dulaglutide 1,5 mg (n = 263),
- - 0,63% (ET : 0,06) dans le groupe insuline glargine (n = 259)

Soit une différence de réduction moyenne entre les 2 groupes de -0,45% IC 95% [-0,60, -0,29],  $p < 0,001$ , démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine sur le contrôle glycémique à 12 mois.

Ces résultats étaient confirmés sur la population PP avec une réduction moyenne ajustée du taux d' HbA1c de :

- - 1,09% (ET : 0,07) dans le groupe dulaglutide 1,5 mg (n = 219),
- - 0,63% (ET : 0,07) dans le groupe insuline glargine (n = 212)

Soit une différence de réduction moyenne entre les 2 groupes de -0,46% IC 95% [-0,63, -0,29],  $p < 0,001$ , démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg versus insuline glargine sur le contrôle glycémique à 12 mois.

### Critères de jugement secondaires

A 12 mois, la réduction moyenne du taux d'HbA1c dans le groupe dulaglutide 1,5 mg était statistiquement supérieure à celle observée dans le bras insuline glargine ( $p < 0,001$ , risque global alpha ajusté 0,025).

La différence de réduction moyenne du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 0,75 mg et le groupe insuline glargine était de -0,13% en faveur du dulaglutide, démontrant la non-infériorité du dulaglutide vis-à-vis de l'insuline glargine ( $p < 0,001$ ), sans démonstration de la supériorité ( $p = 0,05$ ).

### 8.1.5 En bi ou trithérapie +insuline lispro ( $\pm$ metformine) versus insuline glargine

	Etude AWARD 4
<b>Objectif principal</b>	Comparer (non infériorité), à 26 semaines, le contrôle glycémique obtenu par une injection hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg, à celui obtenu par l'insuline glargine chez des patients DT2 en association à l'insuline prandiale lispro ( $\pm$ metformine).
<b>Méthode</b>	Randomisée, groupes parallèles, ouverte (double aveugle pour les doses de dulaglutide).
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Age &gt; 18 ans</li><li>- <math>7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%</math></li><li>- DT2 (selon les critères de diagnostics de l'OMS).</li><li>- Traitement antérieur par insuline au plus 2 injections/jour (incluant toutes les combinaisons : basale/basale et prandiale/premix et excluant les schémas avec uniquement des prandiales) <math>\pm</math> traitement oral. Les doses d'insuline devant être stables durant les 3 mois précédent l'inclusion.</li><li>- Tolérer la metformine à dose <math>\geq 1\ 500\text{mg/jour}</math> pendant 6 semaines au minimum avant la randomisation.</li><li>- Poids stable (<math>\pm 5\%</math>)</li><li>- <math>23 \leq \text{IMC} \leq 45\ \text{kg/m}^2</math> dans les 3 mois avant l'inclusion.</li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	Idem à ceux de l'étude AWARD 1.
<b>Groupes de traitement</b>	Randomisation (1 :1 :1) stratifiée en fonction du pays d'origine et du niveau d'HbA1c de départ ( $\text{HbA1c} \leq 8,5\%$ , $\text{HbA1c} > 8\%$ ) : Dulaglutide 1,5 mg : une injection hebdomadaire sous-cutanée. Dulaglutide 0,75 mg : une injection hebdomadaire sous-cutanée. Insuline glargine : une injection sous-cutanée le soir au coucher.
<b>Déroulement de l'étude</b>	3 périodes : <ul style="list-style-type: none"><li>- d'inclusion et d'adaptation des doses de metformine de 10 semaines,</li><li>- de traitement de 52 semaines,</li><li>- de suivi de tolérance de 4 semaines après la dernière visite.</li></ul>
<b>Traitements associés</b>	Tous les patients ont reçu 3 injections d'insuline prandiale (insuline lispro)/jour. Seule la metformine à dose stable $\geq 1500\ \text{mg/jour}$ pouvait être associée.
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la valeur de base.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Evolution du taux d'HbA1c à 52 semaines ; Proportion de patients avec une $\text{HbA1c} < 7\%$ et $\leq 6,5\%$ ; Evolution du poids ; Profil glycémique à 8 auto-mesures sur 24h.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Un total de 279 patients randomisés par bras était nécessaire, basé sur une marge de non-infériorité de 0,40%, une puissance de 90%, un écart type pour le taux moyen d'HbA1c estimé à 1,3%, un risque alpha à 2 bornes de 0,05, un taux de sorties d'étude de 11% à 6 mois et de 20% à 1 an.
<b>Analyse statistique</b>	Analyse principale : analyse de covariance (ANCOVA) de l'évolution du taux d'HbA1c à partir de la valeur de référence, sur la population ITT avec le pays et les traitements, dont la metformine, définis comme un effet fixe et les valeurs de référence comme covariables. Imputation des données manquantes par projection de la dernière valeur observée (LOCF). Une analyse de sensibilité a été faite sur la population PP.

## Résultats

Un total de 1 256 patients a été sélectionné et 884 patients ont été randomisés (=population ITT). Sur les 884 patients randomisés, 9 ont été exclus de l'analyse principale en raison de l'absence de valeur d'HbA1c de référence. L'analyse principale a porté sur 875 patients.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans chacun des groupes de traitement. Un taux de 61,5% des patients étaient traités par insuline basale seule et 38,5% par insuline basale et prandiale. Pendant la phase d'adaptation des doses, la dose journalière moyenne d'insuline était de 56 unités. Un taux de 75 à 77% des patients était sous metformine. Pendant la période d'étude, 76,7% (n=678/884) des patients prenaient de la metformine et 23,3% n'en prenaient pas. A 52 semaines, la dose totale d'insuline était de 95UI/j dans les 2 bras dulaglutide contre 133 UI/j dans le bras insuline glargine. La dose d'insuline lispro était de 95 UI/jour dans les 2 bras dulaglutide contre 70UI/jour dans le bras insuline glargine. Les résultats étaient similaires à 26 semaines.

### Critère de jugement principal

A 26 semaines, la réduction moyenne de l' HbA1c par rapport à la valeur initiale était de (Population ITT) :

- - 1,64% dans le bras dulaglutide 1,5 mg (n = 273),
- - 1,41% dans le bras insuline glargine (n = 276).

La différence moyenne de réduction du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe insuline glargine était de -0,22 IC95% [-0,38 ; -0,07],  $p < 0.001$ , démontrant la non-infériorité de dulaglutide 1,5 mg par rapport à l'insuline glargine sur le contrôle glycémique à 6 mois. Une analyse de sensibilité sur la population PP montrait des résultats similaires avec une réduction moyenne de l' HbA1c par rapport à la valeur initiale de (Population PP) :

- - 1,69% dans le bras dulaglutide 1,5 mg (n = 220),
- - 1,42% dans le bras insuline glargine (n = 223).

La différence moyenne de réduction du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe insuline glargine était de -0,27 IC95% [-0,43 ; -0,11],  $p < 0.001$ .

### Critères de jugement secondaires

A 26 semaines, le dulaglutide 1,5 mg était plus efficace sur la réduction moyenne du taux d'HbA1c par rapport à l'insuline glargine ( $p=0,003$ ), de même que le dulaglutide 0,75 mg ( $p=0,015$ ).

Une proportion supérieure de patients a atteint l'objectif glycémique HbA1c < 7,0% dans les 2 bras dulaglutide (67,6% et 69%) par rapport au groupe insuline glargine (56,8%).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données reposent sur 6005 patients inclus dans les études de phase 2 et 3, parmi lesquels 4006 patients ont reçu au moins une dose de dulaglutide (soit 3531 patients années). Un peu plus de 3000 patients ont été exposés au dulaglutide pendant au moins 24 semaines, 2279 durant au moins 50 semaines et 369 durant environ 2 ans.

- ✓ Dans les études contrôlées versus placebo (de durée maximale de 26 semaines)

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable sous traitement était comparable dans les groupes dulaglutide (1,5mg et 0,75 mg combinés, 69,8%) versus placebo (66,7%). Les événements gastro-intestinaux, incluant nausée (16,8% vs 5,3%), diarrhée (10,7% vs 6,7%) et vomissements (9,3% vs 2,3%) étaient les événements indésirables les plus communs et plus fréquemment rapportés dans le groupe dulaglutide que dans le groupe placebo.

**Tableau 4 : Évènements indésirables (EI) > 5% des patients (études dulaglutide versus placebo)**

	<b>Placebo</b> (N=568)	<b>Dula 0,75 mg</b> (N=836)	<b>Dula 1,5 mg</b> (N=834)	<b>Total Dula</b> (N=1670)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Patients avec au moins un EI</b>	<b>379 (66,7)</b>	<b>569 (68,1)</b>	<b>597 (71,6)</b>	<b>1166 (69,8)</b>
Nausées	30 (5,3)	104 (12,4)	176 (21,1)	280 (16,8)
Diarrhées	38 (6,7)	74 (8,9)	105 (12,6)	179 (10,7)
Vomissements	13 (2,3)	50 (6,0)	105 (12,6)	155 (9,3)
Nasopharyngite	42 (7,4)	65 (7,8)	65 (7,8)	130 (7,8)
Céphalées	40 (7,0)	50 (6,0)	67 (8,0)	117 (7,0)
Perte d'appétit	9 (1,6)	41 (4,9)	72 (8,6)	113 (6,8)
Dyspepsie	13 (2,3)	34 (4,1)	48 (5,8)	82 (4,9)
Hyperglycémie	30 (5,3)	5 (0,6)	5 (0,6)	10 (0,6)

Les arrêts de traitement ou sortie d'étude ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo (7%) que dans le groupe dulaglutide (4,7%). L'hyperglycémie était le motif le plus fréquent d'arrêt parmi les patients du groupe placebo (3,2%). Aucune différence n'a été identifiée dans l'incidence de survenue des évènements indésirables graves parmi les patients traités par dulaglutide (4,2%) comparé au groupe placebo (4,4%).

✓ Dans les études versus comparateurs actif (durée de 26 à 104 semaines)

Comme pour les études versus placebo, les évènements indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents, avec 43,9% dans le groupe dulaglutide 1,5mg et 34,5% dans le groupe dulaglutide 0,75mg. Les évènements indésirables gastro intestinaux étaient plus fréquents dans le groupe dulaglutide 1,5mg que dans le groupe dulaglutide 0,75mg :

- nausées (21,2% vs 12,9% vs 9,9% comparateurs), diarrhées (13,7% vs 10,7% vs 8,0 comparateurs) et vomissements (11,5% vs 6,8% vs 4,4% comparateurs).

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe dulaglutide 1,5mg (10,4%) que dans le groupe dulaglutide 0,75mg (7,7%). Les taux d'évènements indésirables gastro-intestinaux étaient pour dulaglutide 1,5mg : 4,8% et pour dulaglutide 0,75mg : 2,5%. L'incidence d'arrêt de traitement du à un évènement indésirable était de 8,4% pour le dulaglutide 1,5mg.

✓ Etude dulaglutide 1,5mg versus liraglutide (AWARD 6)

Une proportion similaire de patients avec au moins un évènement indésirable a été observée dans les bras traités par dulaglutide et par liraglutide à dose maximale (61,9% versus 63,0%). Les 3 principaux effets indésirables ont été les nausées (respectivement pour dulaglutide et liraglutide 20,4% et 18,0%), diarrhées (12,0% pour les 2) et les maux de tête (7,4% vs 8,3%).

L'incidence de sortie d'étude ou d'arrêt de traitement pour cause d'évènement indésirable a été similaire entre les bras dulaglutide 1,5 mg et liraglutide, (18 patients dans chaque bras, soit 6%) principalement pour cause d'évènements digestifs (respectivement 3,0% et 4,3%).

L'incidence des effets indésirables graves était numériquement supérieure dans le bras liraglutide 1,8 mg (4%) versus 2% dans le bras dulaglutide 1,5 mg.

✓ Décès

Un total de 17 décès a été rapporté durant le programme de développement clinique du dulaglutide. Neuf de ces décès étaient parmi les patients ayant reçu le dulaglutide, mais aucun n'a été considéré par les investigateurs comme relié au dulaglutide ou aux procédures de protocoles.

✓ Immunogénicité

Les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3 ont montré une faible incidence des anticorps anti dulaglutide 1,6% vs 0,7% observés avec le placebo ou les comparateurs non GLP-1. Dans la majorité des patients exposés au dulaglutide et ayant développé des anticorps, l'intensité de la réponse immune était légère, à l'exception de 4 patients qui ont présenté un titre élevé (>1/128).

## 8.2.2 Données issues du RCP

« Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. »

## 8.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés sont : toxicité gastro-intestinale, pancréatite aiguë, hypoglycémie. Les risques importants potentiels identifiés sont : hypersensibilité, tumeurs thyroïdiennes (cellules C), cancer du pancréas, effets cardiovasculaires, erreurs de posologie (plus d'une prise par semaine).

Les informations manquantes sont : utilisation chez les enfants et adolescents < 18 ans, chez la femme enceinte et allaitante, chez les patients avec une fonction hépatique altérée, chez les patients avec une fonction rénale altérée, chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive, chez les patients > 75 ans, confirmation du déficit mnésique chez les rats immatures.

## 08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRULICITY repose sur les données de 5 études de phase III (dont 3 en ouvert) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement antidiabétique.

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.

**Tableau 5 : résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité avec le dulaglutide**

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
<b>Monothérapie Versus metformine (Etude AWARD 3)</b>	DT2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO à dose non optimale. 6,5% ≤ HbA1c ≤ 9,5%	ITT = 807 DULA 0,75 mg : 270 DULA 1,5 mg : 269 MET : 268	<u>A 26 semaines</u> : Différence moyenne ajustée DULA 1,5 mg versus MET : -0,22 IC95% [-0,36 ; -0,08] ; p<0,001. Non infériorité démontrée.
<b>Bithérapie + metformine Versus liraglutide (Etude AWARD 6)</b>	DT2 non contrôlés sous régime, exercice physique et MET ≥1500 mg/j depuis au min. 3 mois. 7,0% ≤ HbA1c ≤ 10%	ITT : 599 DULA 1,5 mg : 299 LIRA 1,8 mg : 300	<u>A 6 mois</u> : Différence de réduction moyenne entre les bras de -0,06% en faveur du dulaglutide (IC95% [-0,19 ; 0,07]), (p<0,001). Non-infériorité démontrée.
<b>Bithérapie + metformine Versus sitagliptine (Etude AWARD 5)</b>	DT2 8,0% ≤ HbA1c ≤ 9,5% avec mesures hygiéno-diététiques seules ou ≥7,0% et ≤9,5% sous MET seule ou associée à un autre ADO	ITT : 1085 DULA 0,75 mg : 302 DULA 1,5 mg : 304 SITA : 315 Placebo : 177	<u>A 12 mois</u> : Différence de réduction du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de -0,71% (IC95% [-0,87% ; -0,55%], p<0,001). Non-infériorité démontrée.

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
<b>Trithérapie + metformine + sulfamide</b> <b>Versus insuline glargine</b> <b>(Etude AWARD 2)</b>	DT2 non contrôlés sous 1, 2, ou 3 ADO (incluant au moins la MET ou un SULF) 7,0% ≤ HbA1c ≤ 11% sous monothérapie (MET ≥ 1500 mg/jour ou glimépiride ≥ 4 mg/jour) ou entre 7.0% et 10% sous bi- ou trithérapie	ITT : 807 DULA 0,75 mg : 272 DULA 1,5 mg : 273 Insuline glargine : 262	<b>A 12 mois :</b> Différence de réduction moyenne entre dulaglutide 1,5 mg et insuline glargine - 0,45% IC 95% [-0,60, -0,29], p < 0,001. Non-infériorité démontrée.
<b>Bi ou trithérapie + insuline lispro (±metformine)</b> <b>Versus insuline glargine</b> <b>(Etude AWARD 4)</b>	DT2 non contrôlés sous insulinothérapie conventionnelle (≤ 2 injections/j) 7,0% ≤ HbA1c ≤ 11%	Total : 884 DULA 0,75 : 293 DULA 1,5 : 295 Glargine : 296	<b>A 26 semaines :</b> Différence moyenne de réduction du taux d'HbA1c entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et le groupe insuline glargine de -0,22 IC95% [-0,38 ; -0,07], p < 0,001. Non-infériorité démontrée.

La Commission relève que les études ne mettent pas en évidence de différence notable entre les 2 dosages disponibles de dulaglutide.

Une étude a été réalisée dans l'indication en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO (≤50% de la dose journalière maximale recommandée), en majorité de la metformine, ce qui ne correspond pas strictement à l'indication de l'AMM qui réserve TRULICITY en monothérapie aux patients intolérants à la metformine.

En bithérapie avec la metformine, les patients inclus dans les études AWARD 5 et 6 ne présentaient pas de contre-indication aux sulfamides. Or, en cas d'absence de contrôle de la glycémie sous metformine, le passage à une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant est préconisé. L'étude AWARD 5 aurait dû privilégier une comparaison à un sulfamide hypoglycémiant plutôt que la sitagliptine. Dans l'étude ouverte versus liraglutide, une non infériorité en terme de variation du taux d'hbA1c a été mise en évidence à 6 mois, sans mise en évidence de supériorité du dulaglutide sur le liraglutide.

L'étude AWARD 4 en bi- ou trithérapie + insuline lispro (±metformine) comportait une majorité (75 à 77% selon les groupes) de patients traités par metformine. De ce fait, les données cliniques sur l'efficacité du dulaglutide en association à l'insuline seule ne sont pas exploitables.

On ne dispose pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours dont les résultats sont attendus pour 2019.

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable sous traitement était comparable dans les groupes dulaglutide (1,5mg et 0,75 mg combinés, 69,8%) versus placebo (66,7%). Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le dulaglutide par rapport au placebo étaient des évènements gastro-intestinaux : nausée (16,8% vs 5,3%), diarrhée (10,7% vs 6,7%) et vomissements (9,3% vs 2,3%).

Dans les études versus comparateurs actif, comme pour les études versus placebo, les évènements indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents avec pour le dulaglutide 1,5mg vs le dulaglutide 0,75mg vs les comparateurs :

- nausées (21,2% vs 12,9% vs 9,9%),
- diarrhées (13,7% vs 10,7% vs 8,0%)
- vomissements (11,5% vs 6,8% vs 4,4%).

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe dulaglutide 1,5mg (10,4%) que dans le groupe dulaglutide 0,75mg (7,7%). Les taux d'évènements indésirables gastro-intestinaux

étaient pour dulaglutide 1,5mg : 4,8% et pour dulaglutide 0,75mg : 2,5%. L'incidence d'arrêt de traitement du à un évènement indésirable était de 8,4% pour le dulaglutide 1,5mg.

Le profil de tolérance apparaît similaire à celui du liraglutide. Dans l'étude dulaglutide 1,5mg versus liraglutide (AWARD 6), une proportion similaire de patients avec au moins un évènement indésirable a été observée dans les bras traités par dulaglutide et par liraglutide à dose maximale (61,9% versus 63,0%). Les 3 principaux effets indésirables ont été les nausées (respectivement pour dulaglutide et liraglutide 20,4% et 18,0%), diarrhées (12,0% pour les 2) et les maux de tête (7,4% vs 8,3%).

## 08.4 Programme d'études

Les études en cours ou à venir figurent dans le tableau en annexe.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations de prise en charge du diabète de type 2<sup>5</sup>, l'instauration d'un analogue du GLP-1, incluant le dulaglutide (principe actif de TRULICITY) **est envisageable dans des situations particulières** :

Au stade de la bithérapie, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c ou en cas d'échec de la bithérapie orale, **en association à la metformine** si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **en association à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est > 1%,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Les spécialités TRULICITY sont **une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine** à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Une titration appropriée visant à normaliser la glycémie à jeun doit avoir été préalablement réalisée. Cette utilisation s'inscrit dans le cadre d'un avis spécialisé justifiant l'escalade thérapeutique pour la prise en charge du diabète de type 2.

En l'absence de données cliniques exploitables sur l'association dulaglutide + insuline basale seule, l'utilisation de TRULICITY n'est pas recommandée en bithérapie avec l'insuline basale.

La Commission relève la maniabilité du dispositif d'injection de TRULICITY.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ TRULICITY entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de TRULICITY ne peut être qualifié ni en monothérapie, ni en bithérapie avec l'insuline, il est important en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ En monothérapie et en bithérapie avec l'insuline, TRULICITY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. En bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline, TRULICITY est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

▀ Intérêt de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies<sup>17</sup>. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

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

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

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

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

- **insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline pour une prise en charge par la solidarité nationale,**
- **important en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline.**

<sup>17</sup> Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

**La Commission donne un avis pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités :**

- favorable en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en trithérapie avec la metformine et l'insuline
- défavorable en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.

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

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Dans la mesure où les études comparatives d'évaluation de l'efficacité et la tolérance de TRULICITY versus des comparateurs actifs ne mettent pas en évidence d'avantage clinique du dulaglutide, la Commission estime que TRULICITY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.**

## **010.3 Population cible**

L'estimation repose sur une analyse des données de la base IMS LifeLink™ Treatment Dynamics (recueil informatisé des délivrances en officines de ville). Une étude transversale, de la cohorte «IMS LifeLink™ Diabetes Cohort» liée à la base de données Disease Analyzer (recueil informatisé des consultations d'un panel de médecins généralistes) a permis de déterminer les profils des patients diabétiques, l'IMC et les traitements en cours ainsi que leur niveau d'HbA1c.

Dans la base LifeLink™ Treatment Dynamics, les patients sélectionnés sont tous les patients ayant eu au moins une délivrance d'un antidiabétique en officine de ville entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 31 octobre 2013. Pour écarter les patients diabétiques de type 1, les patients d'âge <45 ans et n'ayant eu que des délivrances d'insuline sur les 12 derniers mois ont été exclus.

Les données ont ensuite été extrapolées à la population française des patients DT2.

Le calcul de la population cible repose sur une estimation basse des seuls patients avec IMC>30 kg/m<sup>2</sup> et une estimation haute incluant tous les patients quel que soit leur IMC. La fréquence des contre-indications à la metformine et aux sulfamides provient des données d'avis de Transparence antérieurs : 8% pour les sulfamides hypoglycémiants et 20% pour la metformine. Les patients d'âge >75 ans ont été exclus de la population cible.

La base analysée comprenait 700 755 patients (données brutes). Un total de 16 839 patients (2,4%) a été exclu car qualifiés diabétiques de type 1. Un total de 3 182 566 patients DT2 (données extrapolées) a eu une délivrance d'au moins un antidiabétique entre le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et le 31 août 2014. Un taux de 75% était traité uniquement par des antidiabétiques oraux et 25% avaient un traitement injectable seul ou associé à un ADO.

Parmi les patients avec uniquement des traitements oraux :

- 60% avaient une monothérapie, dont 62% sous metformine seule et 23% sous sulfamide seul,
- 28% avaient une bithérapie, dont 34% sous metformine + sulfamide et 45% sous metformine + iDPP4,
- 13% avaient une trithérapie ou plus, dont 73% sous metformine + sulfamide + iDPP4.

Parmi les patients avec des traitements injectables :

- 28% avaient une délivrance d'un traitement injectable seul, dont 56% sous insuline basale et 25% sous insuline mixte,
- 48% avaient une délivrance d'un GLP-1 ou d'une insuline basale ou mixte associé à au moins un traitement oral, dont 17% sous GLP-1 + ADO,
- 10% avaient une délivrance d'insuline rapide associée à au moins un traitement oral.

Sur la base de ces données, la population cible est estimée à 136 000 patients non équilibrés par leur traitement actuel et pour lesquels les recommandations HAS/ANSM 2013 préconisent le recours aux traitements injectables. Parmi eux, 71 000 ont un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (situation d'utilisation préférentielle des agonistes du GLP-1 par rapport à l'insuline). On ne dispose pas de données permettant d'évaluer de manière fiable la proportion de patients pour lesquels le risque hypoglycémique ou la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

### **Conclusion**

**L'estimation de la population cible est donc de 71 000 à 136 000 patients en France dont 35 200 à 72 700 patients en trithérapie et 35 900 à 63 500 patients en bithérapie.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

**Tableau 6 : Etudes en cours ou à venir avec le dulaglutide**

Etude	Objectifs	Critères	Statut	Date prévue de soumission
Registre (USA)	Suivi de l'incidence annuelle des carcinomes médullaires thyroïdiens aux USA.	Surveillance du risque potentiel de carcinomes médullaires thyroïdiens	En cours	Déc. 2025
Suivi des événements cardiovasculaires (GBDJ; REWIND)	Evaluer l'impact de dulaglutide sur la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs et autres évènements majeurs chez les patients diabétiques de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux.	Objectif principal : - Survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs Objectifs secondaires : - Survenue des complications microvasculaires - Temps avant survenue du premier évènement cardiovasculaire ou décès toutes causes		Avr. 2019
Etude observationnelle	Suivi en conditions réelles d'utilisation	Suivi en conditions d'utilisation réelles incluant les utilisations éventuelles hors indications Efficacité et sécurité dans les sous-populations insuffisamment explorées par le programme de développement : insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque congestive, <18 ans, ≥ 75 ans, femme enceinte ou allaitante	Prévu	Au plus tard 5 ans après AMM aux USA A définir pour l'Europe
Etude prospective	Monitoring des risques spécifiques potentiels identifiés	Pancréatites Hypersensibilité Cancers de la thyroïde et du pancréas Evénements cardiovasculaires y compris fréquence cardiaque (tachycardie) et anomalies de la conduction (BAV) Effets digestifs / sténose gastrique Sous-populations insuffisamment explorées par le programme de développement		
Etude rétrospective	Estimation de l'incidence de certains risques identifiés versus autres agonistes du GLP-1	Pancréatites Cancers de la thyroïde et du pancréas		
Etude randomisée contrôlée, ouverte AWARD 7	Non-infériorité de dulaglutide (0,75 mg et 1,5 mg) par rapport à l'insuline glargine sur le contrôle glycémique à 26 semaines chez des patients DT2 insuffisants rénaux modérés à sévères traités concomitamment par insuline lispro.	Efficacité et sécurité de dulaglutide comparé à l'insuline chez les patients insuffisant rénaux modérés à sévères en comparaison avec l'insuline basale.	En cours	2016
Etude randomisée contrôlée, en double aveugle AWARD 8	Supériorité de dulaglutide 1,5 mg versus placebo sur le contrôle glycémique à 24 semaines chez des patients DT2 traités concomitamment par sulfamides hypoglycémians.	Efficacité et sécurité de dulaglutide en association aux sulfamides.		2015
Etude randomisée contrôlée en double aveugle AWARD 9	Supériorité de dulaglutide 1,5 mg versus placebo sur la baisse de l'HbA1c à 28 semaines, en association à l'insuline glargine ± metformine	Efficacité et sécurité de dulaglutide en association à l'insuline glargine.		2016