



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

dulaglutide

TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, solution injectable en stylo prérempli

Réévaluation (dosages 0,75 mg et 1,5 mg)

Inscription de compléments de gamme (dosages 3 mg et 4,5 mg)

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les adultes, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.

Avis défavorable au remboursement en monothérapie et en association avec l'insuline.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique de TRULICITY 0,75 mg et 1,5 mg (dulaglutide) au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie 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 uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.

Pas de progrès de TRULICITY 3 mg et 4,5 mg (dulaglutide) par rapport aux présentations existantes.

► 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 nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. Le choix entre les différentes familles de molécules 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.

Si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide à la posologie de 1,5 mg/semaine par rapport au placebo dans l'étude REWIND, TRULICITY (dulaglutide) peut être choisi en première intention, au même titre que le liraglutide (VICTOZA) dont les résultats de l'étude LEADER apportent une démonstration similaire de réduction du critère 3P-MACE.

En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association du dulaglutide à l'insuline basale seule, TRULICITY (dulaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire pour les dosages 0,75 mg et 1,5 mg Inscription de compléments de gamme pour les dosages 3 mg et 4,5 mg.
Indication(s) concernée(s)	<p>Traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les adultes, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant. <p>Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'AMM, qui correspond au périmètre d'AMM ayant un SMR suffisant et qui exclut donc la monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.</p>
SMR	<p>SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline [pour l'inscription des dosages à 3 et 4 mg]. Le SMR INSUFFISANT pour les dosages à 0,75 et 1,5 mg n'est pas remis en cause par cette évaluation (cf avis du 29 avril 2015).</p> <p>SMR IMPORTANT dans les indications en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant</p>
ASMR	<p>TRULICITY (dulaglutide) 0,75 et 1,5 mg : Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP1, en association à d'autres traitements, par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules en bithérapie ou en trithérapie, - de la démonstration de la supériorité du dulaglutide à la posologie de 1,5 mg par semaine par rapport au placebo, dans l'étude REWIND sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère composite 3P-MACE à 3 composantes (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire (62,8 %), - de la démonstration similaire apportée précédemment par le liraglutide (VICTOZA) dans l'étude LEADER en termes de non-infériorité puis de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE, - des nouvelles données de tolérance du dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, - du besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire, pour une prise en charge efficiente et optimale du patient diabétique de type 2, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude REWIND, - l'absence de démonstration d'une réduction de la survenue d'événement cardiovasculaire avec d'autres molécules appartenant à la classe des analogues du GLP-1, notamment l'exénatide, le lixisénatide, le sémaglutide, <p>la Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémiant, 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 uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine,

	<p>- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.</p> <p>TRULICITY (dulaglutide) 3 et 4,5 mg : Les spécialités TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations de TRULICITY (dulaglutide) déjà inscrites.</p>
ISP	TRULICITY (dulaglutide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. Le choix entre les différentes familles de molécules 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>Si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide à la posologie de 1,5 mg/semaine par rapport au placebo dans l'étude REWIND, TRULICITY (dulaglutide) peut être choisi en première intention, au même titre que le liraglutide (VICTOZA) dont les résultats de l'étude LEADER apportent une démonstration similaire de réduction du critère 3P-MACE.</p> <p>En l'absence de données cliniques exploitables en monothérapie et de l'association du dulaglutide à l'insuline basale seule, TRULICITY (dulaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 et monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.</p>
Population cible	La population cible totale de TRULICITY est estimée à 213 000 patients.
Autres recommandations	<p>Autres demandes Dans ses avis du 21 octobre 2020 relatifs à JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et XIGDUO (dapagliflozine/metformine), compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission a spécifié qu'elle souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.</p>

Cet avis comporte deux demandes relatives à TRULICUTY (dulaglutide), analogue du GLP-1 dans le diabète de type 2 :

- la réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire, pour les dosages 0,75 mg et 1,5 mg,
- l'inscription en tant que complément de gamme des présentations déjà disponibles, de 2 nouveaux dosages de TRULICITY (dulaglutide) à 3 mg et à 4,5 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :
 - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
 - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. »

A noter que le laboratoire ne sollicite l'inscription des compléments de gamme à 3 mg et à 4,5 mg qu'en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémifiant.

Ce qui correspond au périmètre de prise en charge des spécialités TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg inscrites au remboursement depuis le 7 janvier 2016.

TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg ont obtenu l'AMM le 21 novembre 2014. Les compléments de gamme TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg ont obtenu l'AMM le 18 novembre 2020. Ces nouvelles présentations de dosages plus élevés permettent de renforcer le contrôle glycémique chez des patients déjà traités par TRULICITY (dulaglutide) 1,5 mg qui le nécessiteraient. La posologie maximale de dulaglutide est désormais de 4,5 mg/semaine au lieu de 1,5 mg/semaine (cf. rubrique 03 Posologie).

Le dulaglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) à action prolongée qui s'administre en une injection hebdomadaire.

TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg avait été évalué par la Commission le 29 avril 2015, uniquement sur la base d'études ayant étudié la variation d'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, et avait obtenu un SMR :

- Insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline,
- Important en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline : uniquement en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et l'insuline ou avec la metformine et un sulfamide hypoglycémifiant.

Et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

Par ailleurs, dans son avis du 08 juin 2017, la Commission a pris acte du fait que le laboratoire ne sollicitait pas l'inscription de TRULICITY (dulaglutide) dans son indication en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémifiant.

La demande de réévaluation de l'ASMR de TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg, repose sur les résultats de l'étude de phase III REWIND¹ publiée en 2019, qui a évalué le dulaglutide au dosage de 1,5 mg/semaine versus placebo sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire, le critère 3P-MACE.

La demande d'inscription des compléments de gamme de TRULICITY (dulaglutide) aux dosages 3 mg et 4,5 mg repose sur l'étude AWARD-11, qui a évalué la supériorité en termes de variation d'HbA1c de ces deux dosages par rapport au dulaglutide 1,5 mg.

¹ Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 ;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TRULICITY (dulaglutide) 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-indications².
- Association avec d'autres hypoglycémiant, 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 glycémie³.

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

Le laboratoire sollicite l'inscription de TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg dans un champ restreint par rapport à son AMM, à savoir uniquement dans les associations pour lesquelles les dosages de TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg sont actuellement pris en charge, à savoir :

- **en bithérapie avec la metformine,**
- **en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.**

03 POSOLOGIE

« *En monothérapie*

La dose recommandée est de 0,75 mg en une fois par semaine.

En association

La dose recommandée est de 1,5 mg en une fois par semaine.

Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois semaine peut être envisagée.

Pour renforcer le contrôle glycémique,

- la dose de 1,5 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 3 mg une fois par semaine ;
- la dose de 3 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 4,5 mg une fois par semaine.

La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine.

Lorsque TRULICITY est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone⁴, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque TRULICITY est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), la dose de metformine et/ou de l'iSGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 et 4.8 du RCP).

² SMR insuffisant en monothérapie.

³ TRULICITY (dulaglutide) a une prise en charge restreinte par rapport à son AMM, uniquement en association avec d'autres hypoglycémiant, en bithérapie avec la metformine, ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline ou metformine et sulfamide hypoglycémiant.

⁴ Non commercialisée en France.

L'utilisation de TRULICITY ne nécessite pas d'autosurveillance glycémique. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par TRULICITY et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²).

L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, TRULICITY ne peut pas être 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.

Mode d'administration

TRULICITY doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. »

04 BESOIN MEDICAL

Le diabète est un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est de plus en plus souvent appliqué au diabète de type 2 (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés⁵. Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes⁶. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires touchant notamment le système oculaire, le système nerveux, la fonction rénale ; mais également macrovasculaires avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui représentent la 1^{ère} cause de décès chez les patients ayant un DT2. A côté de la maladie coronaire dont le diabète est un facteur de risque, il existe d'autres mécanismes par lesquels le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque : microangiopathie, facteurs métaboliques, fibrose, etc⁷.

Le diabète réduit l'espérance de vie, l'âge médian au décès en France était de 75 ans chez les hommes en 2007 et 85 ans chez les femmes (étude ENTRED)⁸. Les données du registre suédois publiées en 2015⁹ montrent un excès de mortalité plus marqué pour les tranches d'âge les plus jeunes, et associé à un moins bon contrôle des glycémies, aux complications rénales et à la dysfonction rénale. L'excès de mortalité était essentiellement dû aux complications cardiovasculaires.

⁵ Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. D. Simon, Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, Paris - Inserm U-258, Villejuif, E. Eschwege, Inserm U-258, Villejuif. BEH n° 20-21/2002.

⁶ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

⁷ A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. Vol 100, n° 6-7 : 535-46, juin-juillet 2007.

⁸ Laurence Mandereau-Bruno et al. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. BEH 37-38, 8 novembre 2016.

⁹ Mauro Tancredi, M. Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.

Aucun essai randomisé prospectif n'a permis de montrer une réduction de la mortalité, ni même de la maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2 avec les classes médicamenteuses les plus anciennes telles qu'insuline, sulfonylurée, metformine, inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales (IAG), thiazolidinediones (TZD). Les données épidémiologiques montrent généralement une association positive entre HbA1c et risque cardiovasculaire et mortalité, c'est pourquoi ce marqueur intermédiaire est utilisé dans les études cliniques. Il s'agit toutefois d'une association épidémiologique, observée entre individus, qui n'implique pas une relation entre la réduction de l'HbA1c et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire ou de mortalité.

Même si l'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, entre autres par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct, à ce jour, les études de démonstration du contrôle glycémique par la réduction de l'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.

Si l'objectif de la prise en charge 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 et macrovasculaires et la diminution de la mortalité.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 et leur bonne information est un enjeu important, en évitant les contraintes liées aux complications, telles que la dialyse, ou les séquelles et le handicap suite à un infarctus ou un AVC. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient et d'une approche globale est majeure dans la prise en charge la maladie.

D'après les recommandations de la HAS¹⁰, en cours d'actualisation, la cible glycémique des patients ayant un DT2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. La cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients.

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

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels la cible glycémique est moins exigeante notamment en cas d'antécédent de complication macrovasculaire, d'insuffisance rénale chronique, de comorbidité grave avérée, d'espérance de vie limitée (< 5 ans), de longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

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

- non évoluée, un objectif $\leq 7\%$ est recommandé,
- évoluée¹¹, un objectif $\leq 8\%$ est recommandé.

Les définitions de ces objectifs glycémiques reposent sur un consensus d'experts et ne sont pas assortis d'un quelconque niveau de preuve directe.

L'un des axes essentiels, socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, est non médicamenteux et touche aux modifications du mode de vie incluant une prise en charge alimentaire (régime) et l'activité physique en lien avec l'éducation thérapeutique en vue d'atteindre les objectifs.

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.

¹⁰ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

¹¹ Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine (canagliflozine, dapagliflozine, 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, 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.

Les gliflozines 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^{12,13} avec l'empagliflozine, DECLARE-TIMI 58¹⁴ avec la dapagliflozine et CANVAS¹⁵ avec la canagliflozine, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du critère composite 3P-MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, du critère composite décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la dapagliflozine. De plus la canagliflozine a montré une efficacité sur des critères rénaux dans l'étude CREDENCE¹⁶ chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et albuminurie.

S'agissant spécifiquement des analogues du GLP-1, l'étude LEADER^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et secondairement l'efficacité à long terme du liraglutide versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, a démontré la non-infériorité puis la supériorité du liraglutide

¹² Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373: 2117-28.

¹³ 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.

¹⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

¹⁵ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12

¹⁶ Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017.13;46(6):462-72.

¹⁷ Supplement to: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:311-22.

¹⁸ Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013 ; 166:823-30.e5.

¹⁹ Daniels GH, Hegedüs L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:477-86.

²⁰ Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, et al. LEADER 3--lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. *Pancreas*. 2014 ;43:1223-31.

²¹ Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 ; 377:839-48.

²² Petrie JR, Marso SP, Bain SC, et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens*. 2016; 34:1140-50.

²³ Satman I, R Rea R, Eriksson M, et al. LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complications*. 2016 ; 30:1631-9.

²⁴ Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:29.

²⁵ Rutten GE, Tack CJ, Pieber TR, et al. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8:37.

²⁶ Franek E, Rutten GEHM, Ørsted DD, et al. Leader 8: Type 2 Diabetes Patients: A Comparison of Baseline Characteristics of Eastern and Western European Participants with Established Cardiovascular Disease in the LEADER Trial. *J Diabetes Metab*. 2016; 7: 646.

versus placebo, sur le critère composite 3P-MACE, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.

Dans l'étude ELIXA^{Erreur ! Signet non défini.} avec le lixisénatide, dans l'étude EXSCLE^{Erreur ! Signet non défini.} avec l'exénatide, dans l'étude SUSTAIN6^{Erreur ! Signet non défini.} avec le sémaglutide injectable et dans l'étude PIONEER 6²⁷ avec le sémaglutide par voie orale, seule une non infériorité versus placebo a été démontrée, sans démonstration de supériorité sur le critère de jugement principal 3P-MACE.

L'étude REWIND¹ avec le dulaglutide, publiée en 2019, fournie à l'appui de la présente demande de réévaluation de l'ASMR de TRULICITY (dulaglutide) n'a jamais été évaluée par la Commission de la Transparence.

Les analogues du GLP-1 ont une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 uniquement en association, dans des situations particulières.

Au stade de la bithérapie, si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine**, si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant**, si l'IMC ≥ 30 kg/m² 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 ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants :

- 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.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour), dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire),
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

La spécialité TRULICITY (dulaglutide), administrée en une injection hebdomadaire, évaluée dans un avis du 29 avril 2015, uniquement sur la base d'études de variation d'HbA1c, a une place dans la stratégie thérapeutique uniquement en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline basale.

Le besoin médical dans le diabète de type 2, est actuellement couvert par des médicaments ayant tous démontré une efficacité sur un critère biologique intermédiaire (et non pas un critère de substitution), la variation de l'HbA1c ainsi que par des médicaments, les gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant.

Il existe un besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant.

²⁷ Husain M, B. A., & Investigators, P. 6. (2019, Aug). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. N Engl J Med, pp. 381(9):841-851.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de diabète de type 2 n'est instaurée qu'après échec, et en complément, des modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux.

05.1 Médicaments

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux.

L'utilisation de TRULICITY (dulaglutide) étant envisageable dans des situations particulières, notamment en cas d'IMC ≥ 30 et d'écart à l'objectif d'HbA1c $> 1\%$ (voir rubrique « 04 Besoin médical »), les comparateurs sont :

- en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide : les autres analogues du GLP-1 ou une insuline basale ;
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline : les autres analogues du GLP-1 et les insulines d'action rapide.

Parmi les analogues du GLP-1, VICTOZA (liraglutide) démontré dans l'étude LEADER une non-infériorité puis une supériorité du liraglutide versus placebo sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Dans l'étude ELIXA avec le lixisénatide, dans l'étude EXSCEL avec l'exénatide, dans l'étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide injectable et dans l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide par voie orale, seule une non-infériorité versus placebo a été démontrée, sans démonstration de supériorité sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Incrétinomimétique ou analogues du GLP-1					
Exénatide	BYETTA, injectable (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en bithérapie : + insuline	IV V IV -	Oui
Exénatide	BYDUREON 2 mg, injectable (AstraZeneca)	22/10/2014 19/09/2018	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : +insuline ±metformine	V V -	Oui
Liraglutide	VICTOZA, injectable (Novo Nordisk)	5/12/2018	Important en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline	IV V IV -	Oui
Sémaglutide	OZEMPIC, injectable (Novo Nordisk)	20/02/2019	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en monothérapie Insuffisant en bithérapie : + sulfamide hypoglycémiant et + insuline basale Insuffisant en trithérapie : + metformine + insuline basale	V V - - -	Oui
Sémaglutide	RYBELSUS, comprimé (Novo Nordisk)	En cours	En cours	En cours	Non
Insulines d'action intermédiaire et analogue à longue durée d'action (injectable)					
Insuline NPH	INSULATARD (Novo Nordisk)	03/02/2016	Important		Oui
Insuline NPH	INSUMAN BASAL (Sanofi)	19/03/2014	Important		Oui
Insuline NPH	UMULINE NPH (Lilly)	20/02/2013	Important		Oui
Insuline détémir	LEVEMIR (Novo Nordisk)	21/09/2016	Important	V	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline glargine	LANTUS (Sanofi-Aventis)	07/05/2014	Important	V	Oui
Insuline glargine	ABASAGLAR (Lilly)	23/09/2015	Important	V	Oui
Insuline dégludec	TRESIBA (Novo Nordisk)	22/11/2017	Important	V	Oui
Insulines d'action rapides et analogues					
Insuline NPH	ACTRAPID (Novo Nordisk)	03/02/2016	Important	-	Oui
Insuline NPH	INSUMAN RAPID (Sanofi-Aventis)	19/03/2014	Important	-	Oui
Insuline NPH	UMULINE RAPIDE (Lilly)	20/02/2013	Important	-	Oui
Insuline asparte	FIASP (Novo Nordisk)	19/07/2017	Important	V par rapport à NOVORAPID	Oui
Insuline lispro	HUMALOG (Lilly)	19/07/2017	Important	-	Oui
Insuline glulisine	APIDRA (Sanofi-Aventis)	03/02/2016	Important	-	Oui
Insuline asparte	NOVORAPID (Novo Nordisk)	17/06/2015	Important	-	Oui

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec antidiabétique 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, LYXUMIA (lixisénatide)²⁸, dont le SMR est insuffisant n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 08/06/2016

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La Commission rappelle que la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2 est initialement non médicamenteuse et vise aux modifications du mode de vie (régime, activité physique) en lien avec l'éducation thérapeutique pour atteindre les objectifs. Ces modifications devront être maintenues lors de la mise sous traitement médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRULICITY (dulaglutide) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	Oui	En association à un ADO : en cas d'échec de l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant à un dosage maximal chez les patients DT2 avec IMC \geq 35 kg/m ² En association à l'insuline basale : en cas d'échec de l'association metformine + insuline basale (+/- sulfamide hypoglycémiant) à un dosage maximal pendant au moins 3 mois chez les patients DT2 avec un IMC \geq 30 kg/m ²
Belgique	Oui	Après échec à un traitement optimal par metformine chez les patients ayant une Hb1AC > 7,5 %. Après un an de traitement, l'Hb1Ac doit être < 7 % ou avoir diminué de plus de 1 % pour poursuivre le traitement par GLP-1
Espagne	Oui	En association avec un autre anti-diabétiques (incluant l'insuline) chez les patients dont l'IMC > 30 kg/m ²
Italie	Oui	-

USA : la spécialité TRULICITY (dulaglutide) dispose d'une AMM.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	29 avril 2015 (Inscription)
Indication	<p>TRULICITY est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en :</p> <p>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.</p> <p>Association</p>

	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.
SMR (libellé)	<p>En monothérapie : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>important</u> en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémifiant - <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale en bithérapie avec l'insuline
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 hypoglycémifiant 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>
ASMR (libellé)	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 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.

Par ailleurs, dans son avis du 8 juin 2017, la Commission a pris acte du fait que le laboratoire ne sollicitait pas l'inscription de TRULICITY (dulaglutide) dans son indication en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémifiant.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de l'ASMR à l'initiative du laboratoire, de TRULICITY (dulaglutide) 0,75 et 15 mg repose sur les résultats d'étude clinique de phase III (REWIND **Erreur ! Signet non défini.**), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, de supériorité ayant inclus 9 901 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par leur traitement antidiabétique. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du dulaglutide par rapport au placebo sur la réduction du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires sur le critère 3P-MACE (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal).

La posologie de TRULICITY (dulaglutide) permettant désormais l'administration de 3 mg/semaine ou de 4,5 mg/semaine (posologie maximale), la demande d'inscription des nouveaux dosages à 3 mg et à 4,5 mg repose sur l'étude AWARD 11 qui a comparé ces nouveaux dosages au dosage à 1,5 mg en termes de réduction de l'HbA1c, du poids et d'atteinte du taux cible d'HbA1c < 7, après 36 semaines de traitement.

Pour rappel dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 29/04/2015) de TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance du dulaglutide dans 6 études de phase III avec comme critère de jugement principal d'efficacité la variation de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire :

- 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 pioglitazone⁴ 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)
Les résultats des études ayant comme critère de jugement principal d'efficacité la variation d'HbA1c sont présentés en annexe.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude versus placebo sur des critères cardiovasculaires (REWIND)

Référence	Etude REWIND
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01394952
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du dulaglutide en termes de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, évaluée sur le critère composite 3P-MACE (incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal) par rapport au placebo.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 22 juillet 2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 octobre 2018 Etude conduite dans 371 centres dans 24 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 - HbA1c \leq 9,5 % (\leq 81 mmol/mol) - Traitements médicamenteux autorisés : <ul style="list-style-type: none"> o Traitement par 1 ou 2 classes d'antidiabétiques oraux, avec ou sans aGLP-1, avec ou sans insuline basale administrée quotidiennement (les patients sous traitement IDPP4 ou aGLP-1 devaient les arrêter après confirmation de leur éligibilité) ; OU o Administration d'insuline basale (1 à 2 administrations par jour) o Absence de traitement antidiabétique - Pas de changement du nombre et de la classe des traitements antidiabétiques utilisés, ni de modification importante de la dose (définie par un doublement ou une réduction de moitié de la dose), ni de variation de plus de 20 % de la dose d'insuline quotidienne, dans les 3 mois précédant l'inclusion - Critère d'âge avec antécédent de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, revascularisation artérielle, angor instable) : <ul style="list-style-type: none"> o Âge > 50 ans associé à 1 antécédent ou plus parmi : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infarctus du myocarde (IDM), ▪ Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), ▪ Maladie coronarienne, carotidienne, ou de revascularisation artérielle périphérique. En cas d'antécédent de pontage coronarien, celui-ci devait avoir été effectué > 2 ans avant la randomisation. Dans le cas d'une revascularisation carotidienne ou artérielle périphérique, celle-ci devait avoir été effectuée > 2 mois avant la randomisation ▪ Hospitalisation pour angor instable avec modifications à l'ECG (apparition ou aggravation de modifications du segment ST ou l'onde T), ischémie myocardique à l'imagerie ou nécessité d'une intervention coronarienne percutanée. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> o Âge \geq 55 ans et maladie vasculaire infraclinique définie par au moins 1 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents d'ischémie myocardique, d'après un ECG d'effort ou l'imagerie cardiaque, avec ou sans antécédents d'angor d'effort

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sténose vasculaire > 50 % documentée des artères coronaires, carotidienne ou des membres inférieurs, avec ou sans claudication, ▪ Index de pression systolique < 0,9 ▪ 2 mesures consécutives ou antécédents documentés d'un DFGe < 60 mL/min/1,73m² ▪ Antécédents d'hypertension avec hypertrophie documentée du ventricule gauche à l'ECG ou sur échocardiogramme ▪ Antécédents documentés et persistants de microalbuminurie ou de macroalbuminurie, ou 2 mesures consécutives montrant une microalbuminurie ou une macroalbuminurie <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Âge ≥ 60 ans et au moins 2 facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires parmi : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabagisme, ▪ Dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, utilisation d'au moins 1 traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie ou cholestérolémie à LDLc ≥ 3,4 mmol/L (130 mg/dl) documentée et non traitée ▪ Dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, HDLc < 1,0 mmol/L (40 mg/dl) pour les hommes et < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) pour les femmes ou triglycérides ≥ 2,3 mmol/L (200 mg/dL) ▪ Utilisation d'au moins 1 traitement antihypertenseur ou pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg non traitée ou pression artérielle diastolique ≥ 95 mmHg non traitée ▪ Ratio taille / hanche > 1,0 pour les hommes et > 0,8 pour les femmes <p>- IMC ≥ 23 kg/m²</p>
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète instable nécessitant une prise en charge immédiate à l'inclusion ou à la randomisation, selon l'évaluation du médecin - Antécédent d'hypoglycémie sévère dans l'année précédant la randomisation - Antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC ischémique au cours des 2 mois précédant la randomisation - Revascularisation artérielle programmée - Insuffisance rénale terminale connue (DFG < 15 mL/minute/1,73m²) ou dialyse chronique à l'inclusion - Antécédent de troubles significatifs de la vidange gastrique ou antécédents de chirurgie de pontage gastrique (par exemple chirurgie bariatrique) - Antécédent de pancréatite aiguë, chronique ou présence de signes ou symptômes d'une pancréatite - Antécédent d'affection hépatique sévère (hypertension portale, cirrhose, insuffisance hépatique aiguë ou chronique, signes ou symptômes d'une autre maladie hépatique ou ALAT ≥ 3 fois la valeur normale à l'inclusion)
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'une suppléance rénale par dialyse ou transplantation - Diagnostic d'une pancréatite aiguë ou chronique - Elévation de la calcitonine - Diagnostic d'une hyperplasie des cellules C ou d'un cancer thyroïdien

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Randomisation</p> <p>Phase préparatoire</p> <p>Phase de traitement</p> <p>Traitement standard + Dulaglutide 1,5 mg (une injection / semaine)</p> <p>Traitement Antidiabétique + placebo (1 fois / semaine)</p> <p>Traitement standard + Placebo (une injection / semaine)</p> <p>Sélection des patients</p> <p>Visite 1 2 3 4 5 6 7</p> <p>Mois -1 -0.75 0 0.5 3 6 12</p> <p>Visite tous les 6 mois</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe dulaglutide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutide 1,5 mg, administration hebdomadaire, en sous cutané - En association à un traitement antidiabétique (hors analogue GLP-1) <p><u>Groupe contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, administration hebdomadaire sous-cutanée - En association à un traitement antidiabétique (hors analogues du GLP-1) <p><u>Traitements antidiabétiques concomitants</u></p> <p>Les patients devaient poursuivre leur traitement antidiabétique, qui pouvait être ajusté afin d'atteindre les objectifs d'HbA1c ou en cas d'épisodes hypoglycémiques fréquents. Les investigateurs devaient s'assurer du maintien du contrôle glycémique des patients, qui ne devait pas être compromis à cause de l'étude. Les épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie devaient être discutés avec les patients (éducation thérapeutique) et pouvaient conduire à des ajustements de dose.</p> <p>Les analogues du GLP-1 et le pramlintide²⁹ n'étaient pas autorisés.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Délai de survenue du premier évènement du critère composite 3P-MACE évalué par un comité externe indépendant (CEC)</u> défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des trois évènements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal portait sur la population en intention de traiter (ITT), définie par l'ensemble des patients randomisés, que le protocole thérapeutique initial ait été respecté ou non.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés incluaient les délais de survenue des évènements suivants, mesurés à partir de la date de randomisation :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survenue des évènements du critère composite 3P-MACE pris individuellement, 2. Mortalité toutes causes, 3. Survenue d'un des évènements constituant le critère microvasculaire composite : rétinopathie diabétique nécessitant une chirurgie laser, vitrectomie, traitement par anti-VEGF, développement d'une protéinurie clinique, diminution de 30 % du DFGe ou nécessité de recourir à un traitement de suppléance rénale, 4. Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou une consultation d'urgence, 5. Hospitalisation pour angor instable. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <p>Variations et délais de survenue d'évènements par rapport à la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveaux d'HbA1c

²⁹ Non commercialisé en France

	<ul style="list-style-type: none"> - Poids - Rapport taille/hanche - Fonctions cognitives mesurées par les échelles MoCA (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>) et DSST (<i>Digit Symbol Substitution Test</i>) - Troubles de l'érection selon l'échelle IIEF (<i>International Index of Erectile Function Questionnaire</i>) <p>Délais de survenue d'évènements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4P-MACE : critères 3P-MACE + hospitalisation pour angor instable - Revascularisation artérielle coronarienne, carotidienne ou périphérique - Hospitalisation toutes causes - Fractures toutes causes - Apparition de cholécystites
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille initiale de l'échantillon a été déterminée selon les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un minimum de 1 067 évènements uniques permettant de montrer la supériorité du dulaglutide par rapport au placebo, calculés selon les paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Un hazard ratio (HR) de 0,82, • Seuil bilatéral de significativité de 0,05 • Puissance de 90 % - Une période de recrutement des patients sur 3 ans ; - Un taux de survenue d'évènements de 2,0 % par an pour le critère de jugement principal dans le groupe contrôle ; - Une durée maximum de suivi de 8 ans ; - Un taux d'abandon de 0,15 % par an. <p>Ces hypothèses ont conduit à estimer initialement la taille de l'échantillon nécessaire à 9 600 patients.</p> <p>Suite à des informations collectées suggérant que le hazard ratio dans REWIND pourrait être plus élevé que celui estimé initialement (0,82), la taille initiale de l'échantillon a été revue afin de considérer 1 200 évènements.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal composite :</u></p> <p>Modèle proportionnel de Cox. La supériorité du dulaglutide par rapport au placebo était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 1. Si la supériorité n'était pas démontrée, un test de non-infériorité avec une marge de 1,3. Si la marge supérieure de l'IC95% était supérieure à 1,0 mais inférieure à 1,3, le dulaglutide était non inférieure au placebo. L'analyse du critère de jugement principal était réalisée sur la population ITT.</p> <pre> graph TD MACE["Primary MACE α = 0.0467 Met with p=0.026"] Stroke["Nonfatal Stroke α = 0.0070 Not met with p=0.017"] CVDeath["CV Death α = 0.0327 Not met with p=0.211"] MI["Nonfatal MI α = 0.0070 Not met with p=0.652"] Micro["Microvascular α = 0"] A-C["A-C Mortality α = 0"] HF["Heart Failure α = 0"] HUA["HUA α = 0"] MACE -- 0.15 --> Stroke MACE -- 0.15 --> CVDeath MACE -- 0.15 --> MI MACE -- 0.7 --> Stop1["Testing Stopped"] Stroke -- 0.5 --> Stop1 CVDeath -- 0.5 --> Stop1 MI -- 0.5 --> Stop1 Stop1 -- 0.5 --> Micro Stop1 -- 0.5 --> A-C Micro -- 1 --> A-C A-C -- 1 --> HF HF -- 1 --> HUA </pre> <p>Abbreviations: A-C = all-cause; CV = cardiovascular; HUA = hospitalization for unstable angina; MACE = major adverse cardiovascular event; MI = myocardial infarction</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p>

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient analysés avec ajustement du risque α pour la multiplicité des tests.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité pré-spécifiées sur le critère principal ont été réalisées et comprenaient :

- Une analyse du critère dans la population PP,
- Une analyse des patients sous traitement,
- Une analyse excluant les IDM silencieux,
- Une analyse considérant le décès sans origine cardiovasculaire comme un risque concurrent à la survenue d'un événement MACE-3,
- Une analyse ajustée selon les caractéristiques des patients à la randomisation (antécédents d'IDM, d'AVC, d'AIT, d'angor instable, de revascularisation coronaire, de micro- ou macroalbuminurie, consommation actuelle de tabac, hypertension et hyperlipidémie)
- Une analyse stratifiée selon les traitements concomitants à la randomisation (hypolipémiants, antihypertenseurs, aspirine, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, IEC ou antagonistes du récepteur à l'angiotensine, diurétiques, antithrombotiques).
- Une analyse stratifiée par site.

Population d'analyse

- **Population en intention-de-traiter (ITT)** : tous les patients randomisés que le protocole thérapeutique initial ait été respecté ou non.
- **Population per-protocole (PP)** : tous les patients de la population ITT présentant tous les critères suivants :
 - Absence d'arrêt définitif du traitement avant la survenue d'un des événements du MACE-3 ou avant la fin de l'étude en cas d'absence d'évènement MACE-3
 - Absence de déviation majeure au protocole
 - Être arrivé au terme de l'étude ou être décédé, ou avoir présenté un des trois critères du MACE-3
 - Avoir eu une observance totale ≥ 75 %. L'observance totale était définie par le nombre de visites pour lesquelles le patient était observant (mesuré par la différence entre le nombre de seringues dispensées et utilisées entre deux visites) par rapport au nombre total de visites pour lesquelles l'observance était renseignée.

Principaux amendements au protocole

Le protocole approuvé en mars 2011 a fait l'objet de 4 amendements, notamment le 5 octobre 2016 avec la modification du nombre d'événements requis pour l'analyse finale du critère principal (1 200 événements au lieu de 1 067) suite à une révision du *hazard ratio* estimé, qui s'appuyait sur la publication de nouvelles informations issues d'autres études CVOT. De ce fait le pourcentage d'événements nécessaires à l'analyse intermédiaire a été revu (passant de 68 % à 61 %) afin de conserver le nombre d'événements requis (730).

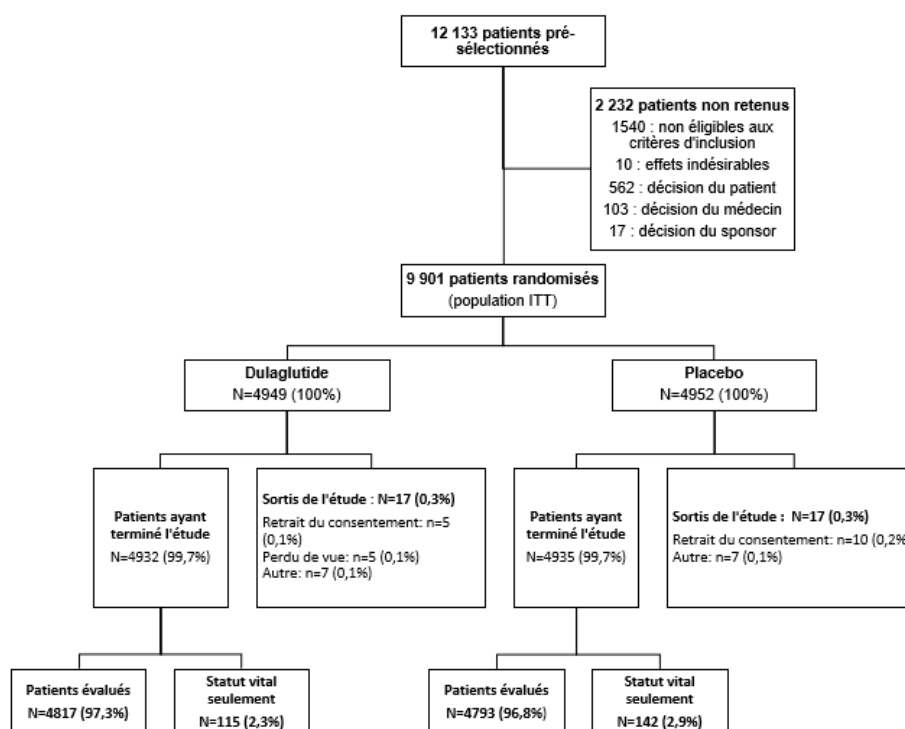
Résultats :

► Effectifs

Au total, 9 901 patients ont été randomisés dans l'étude : 4 949 dans le groupe dulaglutide 1,5 mg et 4 952 dans le groupe placebo (voir figure 1).

	Groupe dulaglutide 1,5 mg	Groupe placebo	Total
Population ITT	4949 (100 %)	4952 (100 %)	9901 (100 %)
Population PP	3476 (70,2 %)	3416 (69 %)	6892 (69,6 %)

Figure 1 : Etude REWIND répartition des patients



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de $66,2 \pm 6,5$ ans. La proportion de femmes était de 46,3 %. Le taux d'HbA1c moyen était de $7,3 \pm 1,1$ %. Le poids moyen à l'inclusion était de $88,7 \pm 18,5$ kg avec un indice de masse corporelle (IMC) à $32,3 \pm 5,7$ kg/m². Le diabète de type 2 était diagnostiqué depuis environ 10,5 ans (écart-type : 7,2 ans). La proportion de patients sans antécédents cardiovasculaires et donc en prévention primaire, était de 62,8 %.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude REWIND

	Groupe dulaglutide (N = 4 949) n (%)	Groupe placebo (N = 4 952) n (%)	Total (N = 9 901) n (%)
Genre, n (%)			
Femmes	2 306 (46,6)	2 283 (46,1)	4 589 (46,3)
Hommes	2643 (53,4)	2669 (53,9)	5312 (53,7)
Age (années)			
Moyenne (ET)	66,2 (6,5)	66,2 (6,5)	66,2 (6,5)
HbA1c à la randomisation			
N	4 939	4 937	9 876
Moyenne (ET)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)
Poids (kg)			
N	4 948	4 952	9 900
Moyenne (ET)	88,5 (18,4)	88,9 (18,6)	88,7 (18,5)
IMC (kg/m²)			
Moyenne (ET)	32,3 (5,7)	32,3 (5,8)	32,3 (5,7)
Antécédents de maladie cardiovasculaire^c			
Non	3 093 (62,5)	3 128 (63,2)	6 221 (62,8)
Oui	1 560 (31,5)	1 554 (31,4)	3 114 (31,5)
Inconnu	296 (6,0)	270 (5,5)	566 (5,7)

^c : Les antécédents d'événements cardiovasculaires incluaient les antécédents d'infarctus du myocarde, les antécédents d'ischémie myocardique (test d'effort ou imagerie cardiaque), les AVC, les antécédents de revascularisation artérielle périphérique, coronaire ou carotidienne, les antécédents d'Angor instable et les antécédents d'hospitalisation pour angor instable avec modifications à l'ECG (nouvelles ondes ST / T ou aggravation de ces ondes), ischémie myocardique à l'imagerie ou nécessité d'une intervention coronaire percutanée

Les traitements concomitants à la randomisation étaient équilibrés entre les 2 groupes de traitement.

La majorité des patients était traitée par :

- Antihypertenseurs (groupe dulaglutide : 93,5 % ; groupe placebo : 94,0 %)
- Antidiabétiques (groupe dulaglutide : 94,6 % ; groupe placebo : 94,7 %)
- Hypolipémiants (groupe dulaglutide : 70,7 % ; groupe placebo : 70,4 %)

Les traitements antidiabétiques à l'inclusion étaient similaires entre les 2 groupes.

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements antidiabétiques à l'inclusion – population ITT

	Groupe dulaglutide (N = 4 949) n (%)	Groupe placebo (N = 4 952) n (%)	Total (N = 9 901) n (%)
Traitement antidiabétique	4 683 (94,6)	4 692 (94,7)	9 375 (94,7)
1 classe thérapeutique	1 870 (37,8)	1 855 (37,5)	3 725 (37,6)
2 classes thérapeutiques	2 279 (46,0)	2 334 (47,1)	4 613 (46,6)
3 classes thérapeutiques ou plus	534 (10,8)	503 (10,2)	1 037 (10,5)
Alpha-glucosidases	60 (1,2)	58 (1,2)	118 (1,2)
Biguanides	4 022 (81,3)	4 015 (81,1)	8 037 (81,2)
Inhibiteurs DPP-4	266 (5,4)	298 (6,0)	564 (5,7)
Glinides	26 (0,5)	40 (0,8)	66 (0,7)
Sulfamides hypoglycémiantes et apparentés	2 270 (45,9)	2 282 (46,1)	4 552 (46,0)
Insuline	1 189 (24,0)	1 174 (23,7)	2 363 (23,9)
Thiazolidinediones ⁴	100 (2,0)	68 (1,4)	168 (1,7)
Analogues GLP-1	91 (1,8)	99 (2,0)	190 (1,9)
Inhibiteurs SGLT-2	2 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
Autres	20 (0,4)	25 (0,5)	45 (0,5)

	Groupe Dulaglutide (N = 4 949) n (%)	Groupe placebo (N = 4 952) n (%)	Total (N = 9 901) n (%)
Traitement antidiabétique	4 683 (94,6)	4 692 (94,7)	9 375 (94,7)
Biguanide + sulfamide	1 414 (28,6)	1 467 (29,6)	2 881 (29,1)
Biguanide seul	1 359 (27,5)	1 342 (27,1)	2 701 (27,3)
Biguanide + insuline	482 (9,7)	500 (10,1)	982 (9,9)
Biguanide + sulfamide + insuline	343 (6,9)	301 (6,1)	644 (6,5)
Sulfamide seul	287 (5,8)	276 (5,6)	563 (5,7)
Insuline seule	185 (3,7)	186 (3,8)	371 (3,7)
Autre	613 (12,4)	620 (12,4)	1 233 (12,5)

► Critère de jugement principal composite 3P-MACE (supériorité, population ITT)

A la date de l'analyse, 594 (12,0 %) patients du groupe dulaglutide versus 663 (13,4 %) patients du groupe placebo avaient eu l'un des 3 événements du critère de jugement composite 3P-MACE, avec un hazard ratio HR = 0,88, IC95 % [0,79 ; 0,99], p = 0,026.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les items du critère composite :

1. la proportion de patients décédés de cause cardiovasculaire avec 6,4 % dans le groupe dulaglutide (317 patients) versus 7 % dans le groupe placebo (346 patients), soit un hazard ratio de 0,91, IC95 % [0,78 ; 1,06], NS.
2. la proportion de patients ayant eu un infarctus du myocarde non fatal avec 4,1 % dans le groupe dulaglutide (205 patients) versus 4,1 % dans le groupe placebo (212 patients), soit un hazard ratio de 0,96 IC95 % [0,79 ; 1,16] NS.
3. la proportion de patients ayant eu un AVC non fatal avec 2,7 % dans le groupe dulaglutide (135 patients) versus 3,5 % dans le groupe placebo (175 patients), avec un hazard ratio de 0,76 IC95 % [0,61 ; 0,96], NS.

La séquence hiérarchique a été stoppée.

Tableau 4 : Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés – population ITT

	Hazard ratio IC95% ^a	p	Seuil bilatéral de significativité ^b	Significativité S / NS
Critère de jugement principal				
MACE-3	0,88 (0,79 ; 0,99)	0,026	0,0467	Oui
Analyses sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés				
Décès d'origine cardiovasculaire	0,91 (0,78 ; 1,06)	0,211	0,0327	NS
Infarctus du myocarde non-fatal	0,96 (0,79 ; 1,16)	0,652	0,0070	NS
AVC non-fatal	0,76 (0,61 ; 0,96)	0,017	0,0070	NS
Mortalité toutes causes	0,90 (0,80 ; 1,01)	0,067	NA	-
Critère microvasculaire	0,86 (0,79 ; 0,93)	< 0,001	NA	-
Hospitalisation ou visite d'urgence pour insuffisance cardiaque	0,93 (0,77 ; 1,12)	0,456	NA	-
Hospitalisation pour angor instable	1,14 (0,84 ; 1,54)	0,413	NA	-

8.1.2 Etude portant sur les nouveaux dosages 3 mg et 4,5 mg (AWARD 11)

Référence	Etude AWARD-11 (GBGL) A Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses When Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03495102
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du dulaglutide 4,5 mg ou du dulaglutide 3 mg, ou des deux, par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique défini par la variation de l'HbA1c par rapport à la randomisation, après 36 semaines de traitement, chez les patients adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par metformine seule.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparant le dulaglutide aux dosages 4,5 mg et 3 mg par rapport au dulaglutide 1,5 mg, en association avec la metformine. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1. Les critères de stratification étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'HbA1c à l'inclusion (< 8,5 % ou ≥ 8,5 % [69 mmol/mol]) - Le pays³⁰
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 19 avril 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 mai 2019 Etude conduite dans 203 centres répartis dans 15 pays (les centres européens se situaient en Autriche, en Grèce, en Hongrie, en Italie, en Pologne, en Roumanie, en Slovaquie et en Espagne)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Diabète de type 2 depuis au moins 6 mois, selon la définition de l'OMS ou selon les critères de diagnostic locaux - HbA1c ≥ 7,5 % (58 mmol/mol) et ≤ 11,0 % (97 mmol/mol) - Traités par metformine selon une posologie stable pendant au moins 3 mois précédant la première visite et entre les visites 1 et 3. <ul style="list-style-type: none"> o La posologie était considérée stable pendant cette période si toutes les doses quotidiennes prescrites étaient comprises entre la dose minimale requise (1500 mg / jour) et la dose maximale approuvée par l'AMM du pays du patient o Des doses plus faibles de metformine pouvaient être autorisées, uniquement en cas d'intolérance gastro-intestinale documentée ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), ou toute autre mesure de

³⁰ Les Etats-Unis et Puerto Rico étaient analysés de façon groupée.

	<p>la fonction rénale, nécessitant une réduction de la dose définie selon les recommandations spécifiques de l'AMM dans le pays du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids stable au cours des 3 mois précédant la première visite (changement $\leq 5\%$ au cours des 3 derniers mois) - IMC ≥ 25 kg/m². 																								
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 1 - Utilisation antérieure de : <ul style="list-style-type: none"> o Tout traitement hypoglycémiant autre que la metformine dans les 3 mois précédant l'étude ou pendant les phases d'inclusion et d'initiation (<i>screening</i> et <i>lead-in</i>), o Tout agoniste des récepteurs au GLP-1 (AR GLP-1), o Insuline pour le traitement de pathologies chroniques, pendant plus de 14 jours. 																								
Schéma de l'étude	Cf annexe : schéma de l'étude AWARD-11																								
Traitements étudiés	<p>Après une période de sélection, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir les traitements suivants :</p> <p><u>Groupe dulaglutide 1,5 mg</u> : dulaglutide 1,5 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine. La dose de 1,5 mg par semaine était initiée à la semaine 4, après un traitement par dulaglutide 0,75 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Groupe dulaglutide 3 mg</u> : dulaglutide 3 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine. La dose de 3 mg par semaine était initiée à la semaine 8 après une escalade de dose selon le protocole suivant : <ul style="list-style-type: none"> - dulaglutide 0,75 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines - dulaglutide 1,5 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines. </p> <p><u>Groupe dulaglutide 4,5 mg</u> : dulaglutide 4,5 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine. La dose de 4,5 mg par semaine était initiée à la semaine 12 après une escalade de dose selon le protocole suivant : <ul style="list-style-type: none"> - dulaglutide 0,75 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines - dulaglutide 1,5 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines - dulaglutide 3 mg, administré par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines </p> <p>Les quatre premières semaines de traitement à la dose de 0,75 mg étaient nécessaires conformément à l'AMM de TRULICITY aux Etats-Unis, qui prévoit de débiter le traitement à la dose 0,75 mg.</p> <p>Tableau 5 : Résumé des doses administrées en fonction de la période de traitement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Groupe de traitement</th> <th colspan="4">Période de traitement</th> </tr> <tr> <th>Semaines 1- 4</th> <th>Semaines 5 - 8</th> <th>Semaines 9 - 12</th> <th>Semaines 13 - 52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dulaglutide 4,5 mg</td> <td>0,75 mg</td> <td>1,5 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4,5 mg</td> </tr> <tr> <td>Dulaglutide 3 mg</td> <td>0,75 mg</td> <td>1,5 mg</td> <td>3 mg</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>Dulaglutide 1,5 mg</td> <td>0,75 mg</td> <td>1,5 mg</td> <td>1,5 mg</td> <td>1,5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les patients étaient traités par dulaglutide pendant 52 semaines.</p>	Groupe de traitement	Période de traitement				Semaines 1- 4	Semaines 5 - 8	Semaines 9 - 12	Semaines 13 - 52	Dulaglutide 4,5 mg	0,75 mg	1,5 mg	3 mg	4,5 mg	Dulaglutide 3 mg	0,75 mg	1,5 mg	3 mg	3 mg	Dulaglutide 1,5 mg	0,75 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg
Groupe de traitement	Période de traitement																								
	Semaines 1- 4	Semaines 5 - 8	Semaines 9 - 12	Semaines 13 - 52																					
Dulaglutide 4,5 mg	0,75 mg	1,5 mg	3 mg	4,5 mg																					
Dulaglutide 3 mg	0,75 mg	1,5 mg	3 mg	3 mg																					
Dulaglutide 1,5 mg	0,75 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg																					

	<p>Traitement concomitant : La metformine était administrée en association au dulaglutide dans l'ensemble des groupes de traitement. La posologie minimale requise était de 1 500 mg par jour.</p>														
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1C après 36 semaines de traitement par rapport à la randomisation, évaluée dans la population en intention-de-traiter (population ITT).														
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du poids après 36 semaines de traitement par rapport à la randomisation, 2. Proportion de patients atteignant le taux cible d'HbA1C < 7 % (53 mmol/mol) à 36 semaines, 3. Variation de la glycémie à jeun à 36 semaines. <p>Les critères de jugement principaux et secondaires ont également été mesurés à 52 semaines afin de confirmer le maintien des résultats observés à 36 semaines.</p>														
Taille de l'échantillon	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'hypothèse que la différence d'effet, pour l'un ou l'autre des hauts dosages par rapport au dosage 1,5 mg, en termes de variation de l'HbA1c à 36 semaines, était de -0,22 % (écart type : 1,1 %), avec un risque alpha bilatéral égal à 0,05, - Une puissance \geq 80 % pour la démonstration de la supériorité d'au moins un des deux hauts dosages de dulaglutide (4,5 mg ou 3 mg) par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes de variation du taux d'HbA1c après 36 semaines de traitement, Un échantillon de 510 patients par groupe de traitement était nécessaire. <p>En considérant une sortie d'étude prématurée pour 15 % des patients, l'étude devait permettre la randomisation de 1 800 patients selon un ratio 1 :1 :1, soit 600 patients par groupes.</p>														
Méthode d'analyse des résultats	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients inclus</td> <td>Tous les patients ayant signé un consentement éclairé</td> </tr> <tr> <td>Patients randomisés</td> <td>Tous les patients randomisés</td> </tr> <tr> <td>En intention de traiter (ITT)</td> <td>Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement^a</td> </tr> <tr> <td>Tolérance</td> <td>Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement</td> </tr> <tr> <td>Patients ayant terminé l'étude</td> <td>Tous les patients de la population ITT qui présentaient une mesure de l'HbA1c à la semaine 36 (visite 9), indépendamment de leur adhésion au protocole, de l'initiation d'un nouveau traitement anti-hyperglycémique ou de l'arrêt du traitement</td> </tr> <tr> <td><i>Per protocol (PP)</i></td> <td>Tous les patients de la population ITT répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de déviation importante au protocole qui pourrait impacter l'évaluation du critère de jugement principal - Patient ayant terminé la période de traitement jusqu'à la semaine 36 (visite 9) - Valeur relative au critère de jugement principal (HbA1c) disponible à la semaine 36 (visite 9) </td> </tr> </tbody> </table> <p>^a : les analyses qui reposaient sur l'estimation basée sur le traitement incluait tous les patients de la population ITT pour lesquels le paramètre d'intérêt avait été mesuré à la randomisation. Les analyses reposant sur l'estimation de l'efficacité incluait tous les patients de la population ITT pour lesquels une mesure du paramètre d'intérêt était disponible à la randomisation et pour lesquels au moins une mesure ultérieure était également disponible.</p>	Population	Description	Patients inclus	Tous les patients ayant signé un consentement éclairé	Patients randomisés	Tous les patients randomisés	En intention de traiter (ITT)	Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement ^a	Tolérance	Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement	Patients ayant terminé l'étude	Tous les patients de la population ITT qui présentaient une mesure de l'HbA1c à la semaine 36 (visite 9), indépendamment de leur adhésion au protocole, de l'initiation d'un nouveau traitement anti-hyperglycémique ou de l'arrêt du traitement	<i>Per protocol (PP)</i>	Tous les patients de la population ITT répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de déviation importante au protocole qui pourrait impacter l'évaluation du critère de jugement principal - Patient ayant terminé la période de traitement jusqu'à la semaine 36 (visite 9) - Valeur relative au critère de jugement principal (HbA1c) disponible à la semaine 36 (visite 9)
Population	Description														
Patients inclus	Tous les patients ayant signé un consentement éclairé														
Patients randomisés	Tous les patients randomisés														
En intention de traiter (ITT)	Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement ^a														
Tolérance	Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement														
Patients ayant terminé l'étude	Tous les patients de la population ITT qui présentaient une mesure de l'HbA1c à la semaine 36 (visite 9), indépendamment de leur adhésion au protocole, de l'initiation d'un nouveau traitement anti-hyperglycémique ou de l'arrêt du traitement														
<i>Per protocol (PP)</i>	Tous les patients de la population ITT répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de déviation importante au protocole qui pourrait impacter l'évaluation du critère de jugement principal - Patient ayant terminé la période de traitement jusqu'à la semaine 36 (visite 9) - Valeur relative au critère de jugement principal (HbA1c) disponible à la semaine 36 (visite 9) 														

Les analyses d'efficacité ont été menées dans la population ITT (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament assigné à leur groupe de traitement).

Analyse des critères de jugement

Deux approches ont été utilisées afin d'évaluer la variation d'HbA1C à la semaine 36 par rapport à la randomisation (critère de jugement principal), ainsi que les critères de jugement secondaires d'efficacité, entre les groupes de traitement.

L'approche principale reposait sur une **estimation d'efficacité (« efficacy estimand »)**. Elle utilisait les données collectées jusqu'à l'initiation de tout nouveau traitement antidiabétique pris pendant plus de 14 jours (indiqué par le prescripteur comme étant un traitement de l'hyperglycémie sévère persistante ou non indiqué), ou jusqu'à l'arrêt précoce du traitement, selon l'évènement qui se produisait en premier.

Cette estimation visait à comparer les hauts dosages de dulaglutide par rapport au dosage standard de 1,5 mg en évitant les facteurs confondants induits par l'arrêt du traitement ou l'ajout de nouveaux traitements antidiabétiques.

La deuxième approche était une estimation s'appuyant sur le traitement reçu par les patients (« treatment-regimen estimand »), qui incluait toutes les données collectées avant et après l'initiation d'un nouveau traitement antidiabétique, un arrêt précoce du traitement ou les deux. Cette approche répondait à une demande spécifique de la FDA. Pour cette raison, cette analyse ne sera pas développée mais les résultats restent disponibles dans le CSR.

Le seuil global bilatéral de significativité était de 0,05.

Sauf précision contraire, tous les tests portant sur l'efficacité des traitements ont été menés en considérant un seuil α bilatéral de significativité de 0,05 et des intervalles de confiance bilatéraux à 95 %.

La visite de randomisation était la visite 3 (semaine 1). Cette visite permettait l'obtention des valeurs basales pour l'ensemble des paramètres étudiés. Si ces valeurs n'étaient pas disponibles au moment de la randomisation, la dernière mesure connue avant l'initiation du traitement était utilisée. Toutes les données d'efficacité et de tolérance étaient résumées pour chaque groupe de traitement à chaque visite prévue.

Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour les variables continues longitudinales. Ce modèle incluait les cofacteurs suivants : traitement, pays regroupés, visite, interaction traitement-visite et la valeur initiale de l'HbA1c. La strate dans laquelle se trouvait la valeur de l'HbA1c au moment de la randomisation ($\geq 8,5$ % ou $< 8,5$ %) était ajoutée comme effet fixe pour les analyses portant sur le poids corporel et la glycémie à jeun.

Les erreurs intra-sujets ont été modélisées par une structure de covariance non-structurée.

Un test ANCOVA couplé à une imputation des données manquantes a été utilisé pour l'analyse des variables continues non longitudinales.

Un modèle de régression logistique a été appliqué pour l'analyse de la proportion de patients atteignant la valeur cible d'HbA1c à la semaine 36 en imputant les données manquantes à la semaine 36 par la dernière observation disponible (LOCF).

L'analyse des autres variables catégorielles reposait sur le test de Fisher.

Analyse hiérarchisée des critères de jugement et allocation du risque α

Afin de contrôler le risque α , une approche graphique (Bretz et al. 2011) a été développée afin de mener les différentes comparaisons prévues au protocole sur les critères de jugement principaux et secondaires.

Les hypothèses sont présentées ci-dessous :

- **H1** : supériorité du **dulaglutide 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne de l'HbA1c à 36 semaines** par rapport à la randomisation
- **H2** : supériorité du **dulaglutide 3 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne de l'HbA1c à 36 semaines** par rapport à la randomisation
- **H3** : supériorité du **dulaglutide 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne du poids corporel à 36 semaines** par rapport à la randomisation
- **H4** : supériorité du **dulaglutide 3 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne du poids corporel à 36 semaines** par rapport à la randomisation
- **H5** : supériorité du **dulaglutide 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **proportion de patients qui atteignaient un taux d'HbA1c < 7,0 %** à la semaine 36 par rapport à la randomisation
- **H6** : supériorité du **dulaglutide 3 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **proportion de patients qui atteignaient un taux d'HbA1c < 7,0 % à la semaine 36** par rapport à la randomisation
- **H7** : supériorité du **dulaglutide 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 36** par rapport à la randomisation par rapport à la randomisation
- **H8** : supériorité du **dulaglutide 3 mg versus dulaglutide 1,5 mg** en termes de **variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 36** par rapport à la randomisation par rapport à la randomisation

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole. Le critère de jugement principal a été étudié dans des sous-groupes notamment définis par l'âge, la région, le pays, la durée du diabète, le niveau d'HbA1c à la randomisation, le poids corporel, l'IMC.

Principaux amendements au protocole : sans objet

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1 842 patients ont été randomisés et ont reçu une dose de médicament à l'étude. La population ITT était donc constituée de 612 patients dans le groupe dulaglutide 1,5 mg, de 616 patients dans le groupe dulaglutide 3,0 mg et de 614 patients dans le groupe dulaglutide 4,5 mg.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 57,1 ans (écart-type : 10,0 ans). La majorité d'entre eux était des hommes (51,2 %). Le taux moyen d'HbA1c à la randomisation était de 8,6 % (écart-type 0,95 %) et les patients étaient atteints de DT2 depuis 7,6 ans en moyenne (écart-type : 5,7 ans). L'IMC moyen était de 34,2 kg/m² (écart-type 6,3 kg/m²).

► Résultats sur le critère de jugement principal : variation du taux d'HbA1c après 36 semaines de traitement par rapport à la randomisation, évalué dans la population ITT

La supériorité du dulaglutide 4,5 mg ($p < 0,001$) et du dulaglutide 3,0 mg ($p = 0,003$) a été démontrée par rapport au dulaglutide 1,5 mg en termes de réduction du taux d'HbA1c après 36 semaines de traitement.

Tableau 6 : Variation du taux d'HbA1c après 36 semaines de traitement - population ITT

	Groupe dulaglutide 1,5 mg	Groupe dulaglutide 3 mg	Groupe dulaglutide 4,5 mg
HbA1c			
Nombre de patients à la randomisation	591	595	594
HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type), %	8,64 (0,941)	8,63 (1,005)	8,63 (0,918)
Nombre de patients à la semaine 36	523	521	526
HbA1c moyenne à la semaine 36 (écart-type), %	6,94 (0,935)	6,80 (0,973)	6,66 (0,914)
Variation par rapport à la randomisation (%)			
Moyenne (écart-type)	- 1,64 (1,024)	- 1,77 (1,052)	- 1,93 (1,092)
Médiane	- 1,60	- 1,70	- 1,90
Min ; Max	- 4,50 ; 2,50	- 5,10 ; 1,90	- 5,40 ; 3,80
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	- 1,53 (0,042)	- 1,71 (0,042)	- 1,87 (0,042)
Comparaison vs. 1,5 mg			
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 0,17	- 0,34
IC95%	-	(- 0,29 ; - 0,06)	(- 0,45 ; - 0,22)
p	-	0,003	< 0,001

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le groupe dulaglutide 3 mg par rapport au groupe dulaglutide 1,5 mg et entre le groupe dulaglutide 4,5 mg par rapport au groupe dulaglutide 1,5 mg sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés, excepté en termes de variation de la glycémie à jeun au cours de l'étude : sur ce critère, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le dulaglutide 3 mg et le dulaglutide 1,5 mg.

► Résultats sur le critère de jugement secondaire : variation de poids à 36 semaines par rapport à l'inclusion

Le poids à l'inclusion a été significativement réduit dans le groupe dulaglutide 3 mg et 4,5 mg par rapport à l'inclusion. La différence des moindres carrés entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et 3 mg a été de -0,9 kg IC95% [-1,4 ; -0,4], p=0,001.

La différence des moindres carrés entre le groupe dulaglutide 1,5 mg et 4,5 mg a été de -1,6 kg IC95% [-2 ; 1 ; -1,1] p<0,001.

Tableau 7 : Variation du poids après 36 semaines de traitement par rapport à la randomisation – population ITT, estimation d'efficacité

	Groupe dulaglutide 1,5 mg	Groupe dulaglutide 3 mg	Groupe dulaglutide 4,5 mg
Poids			
Nombre de patients évalués à la randomisation	601	604	604
Poids moyen à la randomisation (écart-type), kg	95,7 (20,25)	96,5 (20,25)	95,5 (20,72)
Nombre de patients évalués à la semaine 36	522	520	526
Poids moyen à la semaine 36 (écart-type), kg	92,5 (19,85)	92,8 (20,15)	91,0 (20,73)
Variation par rapport à la randomisation (%)			
Moyenne (écart-type)	- 3,2 (4,03)	- 4,1 (4,61)	- 4,9 (4,76)
Médiane	- 2,9	- 3,7	- 4,5
Min ; max	(- 23,0 ; 9,8)	(- 22,8 ; 9,6)	(- 39,9 ; 11,1)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	- 3,1 (0,19)	- 4,0 (0,19)	- 4,7 (0,19)
Comparaison vs. 1,5 mg			
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 0,9	- 1,6
IC95%	-	(- 1,4 ; - 0,4)	(- 2,1 ; - 1,1)
p-value	-	0,001	< 0,001

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude de phase III REWIND. Dans l'étude AWARD 11, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en termes de qualité de vie, celle-ci reposant sur des critères exploratoires.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude versus placebo (REWIND)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 53,2 mois dans les 2 groupes de l'étude. Les arrêts de traitement ont concerné 32,8 % des patients du groupe dulaglutide versus 34,3 % des patients du groupe placebo. Parmi ces arrêts de traitement, 9,1 % des arrêts dans le groupe dulaglutide, et 6,3 % dans le groupe placebo étaient dus à la survenue d'un événement indésirable.

La proportion d'événements indésirables a été similaire dans les 2 groupes de l'étude, avec 92,4 % dans le groupe dulaglutide (4 575 patients) versus 91,6 % dans le groupe placebo (4 535 patients) des patients ayant rapporté un événement indésirable.

Tableau 8 : Principaux événements indésirables rapportés avec une fréquence \geq 5 % dans l'étude REWIND

	Groupe Dulaglutide (N = 4 949) n (%)	Groupe placebo (N = 4 952) n (%)
Patients avec \geq 1 EIST	4 575 (92,4)	4 535 (91,6)
Nausée	737 (14,89)	271 (5,47)
Diarrhée	671 (13,56)	442 (8,93)
Infection des voies urinaires	594 (12,00)	553 (11,17)
Rhinopharyngite	564 (11,40)	535 (10,80)
Hypoglycémie	459 (9,27)	411 (8,30)
Douleur dorsale	452 (9,13)	423 (8,54)
Arthrose	438 (8,85)	399 (8,06)
Bronchite	419 (8,47)	428 (8,64)
Arthralgie	376 (7,60)	393 (7,94)
Cataracte	376 (7,60)	391 (7,90)
Grippe	374 (7,56)	411 (8,30)
Infections des voies aériennes supérieures	370 (7,48)	412 (8,32)
Constipation	364 (7,36)	213 (4,30)
Hypertension	363 (7,33)	455 (9,19)
Vomissements	330 (6,67)	159 (3,21)
Confusion	327 (6,61)	298 (6,02)
Maux de tête	326 (6,59)	290 (5,86)
Appétit diminué	326 (6,59)	105 (2,12)
Dyspepsie	292 (5,90)	148 (2,99)
Pneumonie	262 (5,29)	291 (5,88)
Extrémités douloureuses	262 (5,29)	246 (4,97)
Fibrillation atriale	259 (5,23)	233 (4,71)
Anémie	258 (5,21)	247 (4,99)

▀ Evénements indésirables graves

Au total, 4 053 patients, soit 40,94 %, ont rapporté au moins un événement indésirable grave, dont 40,4 % dans le groupe dulaglutide (1 997 patients) versus 41,5 % dans le groupe placebo (2 056 patients).

Il a été constaté 10,8 % de décès dans le groupe dulaglutide versus 12 % dans le groupe placebo. Les décès d'origine cardiovasculaire ont concerné 6,4 % des patients du groupe dulaglutide versus 7 % des patients du groupe placebo.

Tableau 9 : Principaux évènements indésirables graves

Evènements indésirables graves	Groupe Dulaglutide (N=4949) N (%)	Groupe placebo (N = 4 952) n (%)
Troubles cardiaques	566 (11.4)	587 (11.9)
Insuffisance cardiaque	78 (1,6)	105 (2,1)
Fibrillation atriale	93 (1,9)	63 (1,3)
Angine de poitrine	56 (1,1)	61 (1,2)
Maladie coronarienne	58 (1,2)	59 (1,2)
Angor instable	44 (0,9)	56 (1,1)
Infarctus du myocarde aigu	39 (0,8)	53 (1,1)
Troubles musculosquelettiques	260 (5.3)	239 (4.8)
Arthrose	137 (2,8)	110 (2,2)
Troubles du SNC	222 (4.5)	251 (5.1)
Chute	110 (2,2)	124 (2,5)
Troubles rénaux et urinaires	159 (3.2)	183 (3.7)
Lésion rénale aigue	61 (1,2)	67 (1,4)
Infections des voies urinaires	64 (1,3)	61 (1,2)
Troubles du métabolisme	173 (3.5)	201 (4.1)
Hypoglycémie	63 (1,3)	72 (1,5)
Hyperglycémie	46 (0,9)	67 (1,4)
Trouble hépatobiliaire	119 (2,4)	111 (2,25)
Lithiase biliaire	51 (0,9)	51 (1)
Troubles vasculaires	159 (3.2)	174 (3.5)
Troubles oculaires	39 (0.8)	54 (1.1)
Troubles pulmonaires	152 (3,1)	180 (3,6)
Pneumonie	135 (2,7)	151 (3,1)

8.3.1.2 Données issues de l'étude AWARD-11

Le profil de tolérance observé avec les dosages 3 mg et 4,5 mg était comparable au profil de tolérance connu de TRULICITY 1,5 mg (dulaglutide), essentiellement marqué par des évènements gastro-intestinaux.

Au total, 132 patients (7,2 %) ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un évènement indésirable et 33 patients (1,8 %) sont sortis de l'étude en raison d'un évènement indésirable.

Les évènements indésirables les plus fréquemment responsables des arrêts de traitement étaient des évènements gastro-intestinaux : les nausées (25 patients, 1,4 %), les vomissements (13 patients, 0,7 %) et les diarrhées (13 patients, 0,7 %)

Au total, 131 patients (7,1 %) ont présenté au moins un évènement indésirable grave (EIG) au cours de l'étude. L'incidence des EIG était comparable entre les groupes de traitement, en général et pour chaque type d'EIG. Des EIG ont été rapportés chez 51 patients (8,3 %) du groupe traité par dulaglutide 1,5 mg, chez 42 patients (6,8 %) traités par dulaglutide 3 mg et chez 38 patients (6,2 %) traités par dulaglutide 4,5 mg.

Au total, 11 patients (3 patients issus du groupe traité par dulaglutide 1,5 mg, 4 patients du groupe traité par dulaglutide 3 mg et 4 patients du groupe traité par dulaglutide 4,5 mg, dont un était alors traité par dulaglutide 0,75 mg) sont décédés entre le début de l'étude et la semaine 52. Aucun décès n'est survenu au cours de la période de suivi, entre les semaines 52 et 56. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié à la prise du traitement étudié.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Plan de gestion des risques version 3.4 du 31 décembre 2018.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Pancréatite aiguë• Evènements gastrointestinaux• Hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Tumeurs thyroïdiennes (cellules C)• Cancer du pancréas• Erreur médicamenteuse (posologie supérieure à une injection par semaine)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">• Utilisation pendant la grossesse et/ou en période d'allaitement• Utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive

8.3.3 Données issues des PSUR

Un total de 6 PSUR semestriels et 2 PSUR annuels ont été soumis à l'EMA. Des modifications de RCP ont eu lieu depuis le précédent examen de TRULICITY (dulaglutide), il s'agissait notamment :

- 16/06/2017 : Ajout de l'effet indésirable « angio-œdème » à la demande du PRAC suite au PSUR 4
- 22/02/2018 : variation ajoutant les données d'utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères suite à l'étude GBDX (AWARD 7)
- 27/03/2018 : Ajout de l'effet indésirable « occlusion intestinale non mécanique »
- 02/07/2018 (décision CE) : Ajout des résultats de l'étude GBDE (AWARD 10) (association de TRULICITY 1,5 mg ou 0,75 mg avec un inhibiteur du SGLT2, avec ou sans metformine) + ajout de l'effet indésirable « lithiase biliaire » et « cholécystite » suite au PSUR 6
- 31/01/2019 : variation concernant le risque d'insuffisance rénale aiguë
- 15/03/2019 : variation concernant le risque d'acidocétose diabétique (recommandations du PRAC)
- 23/08/2019 : Renouvellement d'AMM, suppression du triangle noir

8.3.4 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus fréquemment 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. Les résultats de l'étude d'évènements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données.

Hypoglycémie

Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté.

Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5

mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an.

Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an.

Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg incluaient respectivement : nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces événements ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 52 semaines, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %).

Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes.

Pancréatite aiguë

L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond.

Enzymes pancréatiques

Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4 du RCP). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë.

Augmentation de la fréquence cardiaque

De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante \geq 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante \geq 15 bpm par rapport à la valeur à

l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées.

Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR

De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 1,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées.

Immunogénicité

Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP 1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP 1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide.

Hypersensibilité

Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère.

Arrêt du traitement suite à un évènement indésirable

Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des évènements indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des évènements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des évènements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 %, 1,3 % ; 1,5 %), les diarrhées (0,2 % ; 1,0 % ; 1,0 %) et les vomissements (0,0 % ; 0,8 % ; 1,3 %).

Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg

Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg.

08.4 Données d'utilisation

Selon les données de prescription du panel IQVIA, 187 152 prescriptions de TRULICITY (dulaglutide) ont été effectuées en cumul mobile annuel Été 2020, ce faible nombre ne permet pas d'analyse.

08.5 Résumé & discussion

Cet avis porte sur :

- la réévaluation de l'ASMR de TRULICITY (dulaglutide) pour les dosages 0,75 mg et 1,5 mg,
- l'inscription en tant que complément de gamme des dosages (0,75 mg et 1,5 mg) déjà disponibles, de 2 nouveaux dosages de TRULICITY (dulaglutide) à 3 mg et à 4,5 mg. Ces nouvelles présentations de dosages plus élevés permettent de renforcer le contrôle glycémique chez des patients déjà traités par TRULICITY (dulaglutide) 1,5 mg qui le nécessiteraient. La posologie maximale de dulaglutide est désormais de 4,5 mg/semaine au lieu de 1,5 mg/semaine.

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de TRULICITY 0,75 et 1,5 mg (dulaglutide) ; le 29 avril 2015, la Commission avait attribué un SMR important uniquement en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant, avec une ASMR V. Cela reposait uniquement sur des études dont le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire, dont les résultats figurent en annexe.

La Commission avait conclu à un SMR insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec un sulfamide, faute de données.

La demande de réévaluation de l'ASMR de TRULICITY (dulaglutide) repose sur les résultats de l'étude (REWIND) de phase III, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport au placebo³¹, en termes de réduction du risque de survenue d'un des événements cardiovasculaires majeurs du critère de jugement composite 3P-MACE-3 (regroupant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 en prévention primaire ou secondaire .

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude REWIND a randomisé 9 901 patients, dont 4 949 dans le groupe dulaglutide 1,5 mg versus 4 952 dans le groupe placebo. Il s'agissait en majorité d'hommes (53,7 %), d'âge moyen à l'inclusion de 66,2 ± 6,5 ans. A l'inclusion, le taux d'HbA1c moyen était de 7,3 ± 1,1 %, soit un diabète de type 2 relativement bien contrôlé. Les patients avaient eu un diagnostic de diabète de type 2 depuis environ 10,5 ans. Leur poids moyen à l'inclusion était de 88,7 ± 18,5 kg avec un indice de masse corporelle (IMC) de 32,3 ± 5,7 kg/m². Les patients étaient majoritairement sans antécédent cardiovasculaire (62,8 %),

La supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal à savoir le délai de survenue d'un des événements constituant le critère composite 3P-MACE (incluant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal), observé chez 594 (12,0 %) patients du groupe dulaglutide versus 663 (13,4 %) patients du groupe contrôle HR = 0,88, IC95 % [0,79 ; 0,99], p = 0,026.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir les sous items du 3P-MACE :

³¹ Si la supériorité par rapport au placebo n'était pas démontrée, il était prévu de tester la non-infériorité versus placebo avec une marge de 1,3.

- la proportion de patients décédés de cause cardiovasculaire : 6,4 % dans le groupe dulaglutide (317 patients) versus 7 % dans le groupe placebo (346 patients), avec un hazard ratio de 0,91, IC95 % [0,78 ; 1,06], NS.
- la proportion de patients ayant eu un infarctus du myocarde non fatal : 4,1 % dans le groupe dulaglutide (205 patients) versus 4,3 % dans le groupe placebo (212 patients), avec un hazard ratio de 0,96 IC95 % [0,79 ; 1,16], NS.
- la proportion de patients ayant eu un AVC non fatal : 2,7 % dans le groupe dulaglutide (135 patients) versus 3,5 % dans le groupe placebo (175 patients), avec un hazard ratio de 0,76 IC95 % [0,61 ; 0,96], NS.

L'analyse étant hiérarchisée, elle a été stoppée et les résultats sur les autres critères de jugement secondaires, notamment la mortalité toutes causes, sont exploratoires et n'ont pas été détaillés.

L'étude AWARD 11 portant sur les nouveaux dosages 3 mg et 4,5 mg a démontré de manière statistiquement significative une supériorité de TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg par rapport à TRULICITY (dulaglutide) 1,5 mg sur le critère de jugement principal, la réduction d'HbA1c, ainsi que sur les critères de jugement secondaires, à savoir la réduction du poids par rapport à l'inclusion ainsi que l'atteinte d'un taux cible d'HbA1c <7%.

Aucune donnée d'impact de TRULICITY (dulaglutide) sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est disponible.

► Tolérance

Dans l'étude REWIND versus placebo, avec une durée moyenne d'exposition au traitement de 53,2 mois, la proportion d'événements indésirables a été similaire dans les 2 groupes avec 92,4 % des patients du groupe dulaglutide (4 575 patients) versus 91,6 % des patients dans le groupe placebo (4 535 patients) ayant rapporté un événement indésirable. Il s'agissait d'événements indésirables du type :

- nausées chez 14,9 % des patients du groupe dulaglutide versus 5,5 % des patients du groupe placebo,
- diarrhée chez 13,6 % des patients du groupe dulaglutide versus 8,9 % des patients du groupe placebo
- vomissements chez 6,7 % des patients du groupe dulaglutide versus 3,2 % des patients du groupe placebo
- constipation chez 7,3 % des patients du groupe dulaglutide versus 4,3 % des patients du groupe placebo
- hypoglycémie chez 9,2 % des patients du groupe dulaglutide versus 8,3 % des patients du groupe placebo
- confusion chez 6,6 % des patients du groupe dulaglutide versus 6 % des patients du groupe placebo.

Un total de 4 053 patients, soit 40,94 %, ont rapporté au moins un événement indésirable grave, dont 40,4 % dans le groupe dulaglutide (1 997 patients) versus 41,5 % dans le groupe placebo (2 056 patients). Il s'agissait principalement de troubles cardiaques dans cette étude ayant inclus des patients à risque cardiovasculaire. Il a été rapporté 10,8 % de décès toutes causes dans le groupe dulaglutide versus 12 % dans le groupe placebo.

Dans l'étude AWARD 11 qui a comparé le dosage à 1,5 mg/semaine versus les dosages plus élevés à 3 mg/semaine et 4,5 mg/semaine, le profil de tolérance observé avec les dosages 3 mg et 4,5 mg était comparable au profil de tolérance connu de TRULICITY 1,5 mg (dulaglutide), essentiellement marqué par des événements gastro-intestinaux.

► Discussion

La méthodologie de l'étude REWIND fournie à l'appui de la réévaluation de l'ASMR de TRULICITY (dulaglutide) prévoyait de tester la supériorité du dulaglutide 1,5 mg par rapport au placebo, et en cas d'absence de démonstration de la supériorité, un test de non-infériorité avec une marge de 1,3. L'étude ayant démontré la supériorité du dulaglutide versus placebo, avec 12,0 % d'événements dans le groupe dulaglutide versus 13,4 % d'événements dans le groupe placebo (HR = 0,88, IC95 %

[0,79 ; 0,99], $p = 0,026$), la non-infériorité n'a pas été testée. L'étude REWIND n'a pas évalué les dosages 3 mg et 4,5 mg de TRULICITY (dulaglutide), mais uniquement le dosage à 1,5 mg.

Précédemment, un autre analogue du GLP-1, VICTOZA (liraglutide) dans l'étude LEADER a démontré, en association aux traitements standards, la non-infériorité (HR = 0,86 (IC95% [0,778 ; 0,968] ; $p < 0,001$ avec une borne supérieure de IC 95% < à la marge prédéfinie de 1,3) puis la supériorité du liraglutide versus placebo (démontrée par une borne supérieure de l'IC95% < 1,0 ($p = 0,005$), sur le critère de jugement composite 3P-MACE, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Les nouvelles données de tolérance disponibles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal avec le dulaglutide dont le profil de tolérance est caractérisé par des événements de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées.

Compte tenu des données d'efficacité de l'étude REWIND sur le critère 3P-MACE et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TRULICITY (dulaglutide) sur la morbi-mortalité. En l'absence de donnée fournie, il n'est pas démontré d'impact de TRULICITY (dulaglutide) sur la qualité de vie, ni sur l'organisation des soins, néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude sur des critères cardiovasculaires, un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie est attendu avec TRULICITY (dulaglutide).

En conséquence, TRULICITY (dulaglutide) apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert.

Dans ses avis du 21 octobre 2020 relatifs à JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et XIGDUO (dapagliflozine/metformine), compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission a spécifié qu'elle souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.

08.6 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours avec TRULICITY (dulaglutide).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Selon le consensus des Sociétés Savantes Américaine et Européenne du diabète ADA/EASD mis à jour en décembre 2019³²**Erreur ! Signet non défini.**, chez le patient DT2 à haut risque, le choix de prescrire un analogue du GLP1 ou un inhibiteur du SGLT2 pour réduire le MACE, le décès CV, l'insuffisance cardiaque, la maladie rénale, devraient être pris en compte.

En mars 2019, la Société Savante Américaine du diabète (ADA) a publié une mise à jour de ses recommandations¹³⁶, chez les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, le traitement de seconde ligne est un agoniste du GLP-1 ou une gliflozine ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. Le choix peut se porter sur l'une ou l'autre de ces classes lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une maladie athéromateuse, en tenant compte des préférences du patient, mais aussi du coût plus élevé des agonistes du GLP-1.

³² Buse, J. B. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 43, 487–493 (2020).

En décembre 2019, la Société Francophone du Diabète (SFD) a publié sa prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2³³. Il est précisé que le choix d'une stratégie incluant un inhibiteur du SGLT2 ou un analogue du GLP-1 est intéressant chez le patient obèse (IMC ≥ 30 kg/m²). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque (dans l'attente de nouvelles données, les analogues du GLP-1 doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.

Les analogues du GLP1 ont actuellement une place restreinte dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, limitée aux **situations particulières** :

Au stade de la bithérapie, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants 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 ≥ 30 kg/m² 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 ≥ 30 kg/m² 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.

Selon l'avis de la Commission du 29 avril 2015, les spécialités TRULICITY (dulaglutide) 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.

Les recommandations de la HAS¹⁰ **Erreur ! Signet non défini.** sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

La Commission souligne 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 de TRULICITY (dulaglutide) dans la stratégie thérapeutique :

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une nouvelle ligne de traitement avec une molécule antidiabétique d'une autre classe thérapeutique sera ajoutée au traitement de première ligne. Le choix entre les différentes familles de molécules 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.

Si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide à la posologie de 1,5 mg/semaine par rapport au placebo dans l'étude REWIND, TRULICITY (dulaglutide) peut être choisi en première intention, au même titre que le liraglutide (VICTOZA) dont les résultats de l'étude LEADER apportent une démonstration similaire de réduction du critère 3P-MACE.

En l'absence de données cliniques exploitables sur l'association dulaglutide + insuline basale seule, TRULICITY (dulaglutide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline basale.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires. 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.

► Les spécialités TRULICITY (dulaglutide) entrent dans le cadre du traitement préventif des complications cardiovasculaires du diabète.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

► Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités TRULICITY (dulaglutide) ne peut être qualifié ni en monothérapie, ni en bithérapie avec l'insuline, faute de données cliniques probantes. 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.

► Si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, compte tenu des résultats observés en termes de réduction du critère 3P-MACE avec le dulaglutide à la posologie de 1,5 mg/semaine par rapport au placebo dans l'étude REWIND, TRULICITY (dulaglutide) peut être choisi en première intention, au même titre que le liraglutide (VICTOZA) dont les résultats de l'étude LEADER apportent une démonstration similaire de réduction du critère 3P-MACE.

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 par des médicaments ayant tous démontré une efficacité sur un critère biologique intermédiaire (et non pas un critère de substitution), la variation de l'HbA1c ainsi que par des médicaments, les gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant ; et du besoin non couvert de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire

- et rénale, qui améliore l'observance et l'adhésion au traitement avec un profil de tolérance satisfaisant,
- des données d'efficacité apportées avec le dulaglutide dans l'étude REWIND, en termes de réduction des événements cardiovasculaires du critère composite 3P-MACE, et des nouvelles données de tolérance disponibles avec le dulaglutide, il est attendu un impact supplémentaire de TRULICITY (dulaglutide) 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 de TRULICITY (dulaglutide), néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude sur des critères cardiovasculaires, un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie est attendu avec TRULICITY (dulaglutide),
 - de la réponse apportée par TRULICITY (dulaglutide) au besoin médical identifié, TRULICITY (dulaglutide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRULICITY (dulaglutide) est :

- **important dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiant, 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, uniquement :**
 - o en bithérapie avec la metformine,
 - o en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :**
 - o 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
 - o en bithérapie avec l'insuline.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en association avec d'autres hypoglycémiant, 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, uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.

et aux posologies de l'AMM,

et un avis défavorable dans les indications :

- 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,
- en bithérapie avec l'insuline.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 TRULICITY 0,75 et 1,5 mg

Compte tenu,

- **des données initiales ayant démontré l'efficacité du dulaglutide, analogue du GLP1, en association à d'autres traitements, par rapport à des comparateurs cliniquement**

- pertinents, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, en association à d'autres molécules en bithérapie ou en trithérapie,
- de la démonstration de la supériorité du dulaglutide à la posologie de 1,5 mg par semaine par rapport au placebo, dans l'étude REWIND sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des événements du critère composite 3P-MACE à 3 composantes (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire (62,8 %),
- de la démonstration similaire apportée précédemment par le liraglutide (VICTOZA) dans l'étude LEADER en termes de non-infériorité puis de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE,
- des nouvelles données de tolérance du dulaglutide qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal,
- du besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire, pour une prise en charge efficiente et optimale du patient diabétique de type 2,

et malgré :

- la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible dans l'étude REWIND,
- l'absence de démonstration d'une réduction de la survenue d'événement cardiovasculaire avec d'autres molécules appartenant à la classe des analogues du GLP-1, notamment l'exénatide, le lixisénatide, le sémaglutide,

la Commission estime que TRULICITY (dulaglutide) 0,75 mg et 1,5 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que le liraglutide (VICTOZA), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie 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 uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie avec metformine et insuline ou avec metformine et sulfamide hypoglycémifiant.

10.2.2 TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg

Les spécialités TRULICITY (dulaglutide) 3 mg et 4,5 mg sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations de TRULICITY (dulaglutide) déjà inscrites.

010.3 Population cible

En 2016, 3,286 millions patients diabétiques sont traités pharmacologiquement parmi lesquels environ 3,128 millions sont des patients diabétiques de type 2. Une analyse des données d'ENTRED 2007 permet d'estimer respectivement à 5,5%, 8,1% et 18,2% le pourcentage de patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie par metformine, en monothérapie par sulfamides et en bithérapie par metformine et sulfamides ayant un taux d'HbA1c > 8% et un IMC ≥ 30kg/m².

Indication		
Patients en échec d'une monothérapie correctement menée par la metformine	23 300	Evolution de la prévalence du diabète traité (INVS)
Patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide	59 900	Avis de la Commission VICTOZA (liraglutide) en date du 15/12/2018
Patients non contrôlés par un traitement par insuline basale et antidiabétique oral	129 800	ENTRED 2007

Estimation

La population cible de TRULICITY (dulaglutide) est estimée à environ 213 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

► **Autres demandes**

Dans ses avis du 21 octobre 2020 relatifs à JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine), INVOKANA (canagliflozine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et XIGDUO (dapagliflozine/metformine), compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission a spécifié qu'elle souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 18 novembre 2020 Date d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 300 037 6 3) <u>TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 300 037 3 2) <u>TRULICITY 3 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 302 164 5 3) <u>TRULICITY 4,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (CIP : 34009 302 164 8 4)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 novembre 2014 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 16/06/2017 : Ajout de l'effet indésirable « angio-œdème » à la demande du PRAC suite au PSUR 4 - 22/02/2018 : Ajout des données d'utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères suite à l'étude GBDX (AWARD 7) - 27/03/2018 : Ajout effet indésirable « occlusion intestinale non mécanique » - 02/07/2018 : Ajout des résultats de l'étude GBDE (AWARD 10) (association de TRULICITY 1,5 mg ou 0,75 mg avec un inhibiteur du SGLT2, avec ou sans metformine) + ajout de l'effet indésirable « lithiase biliaire » et « cholécystite » suite au PSUR 6 - 31/01/2019 : Variation concernant le risque d'insuffisance rénale aiguë - 15/03/2019 : Variation concernant le risque d'acidocétose diabétique (recommandations du PRAC) - 23/08/2019 : Renouvellement d'AMM, suppression du triangle noir - 21/10/2019 : Variation intégrant les résultats de l'étude REWIND. - 18/11/2020 : Variation intégrant les compléments de gamme : dosages de 3 mg et 4,5 mg
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BJ05 Analogues des récepteurs glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

ANNEXES

Figure 1 Schéma de l'étude AWARD-11

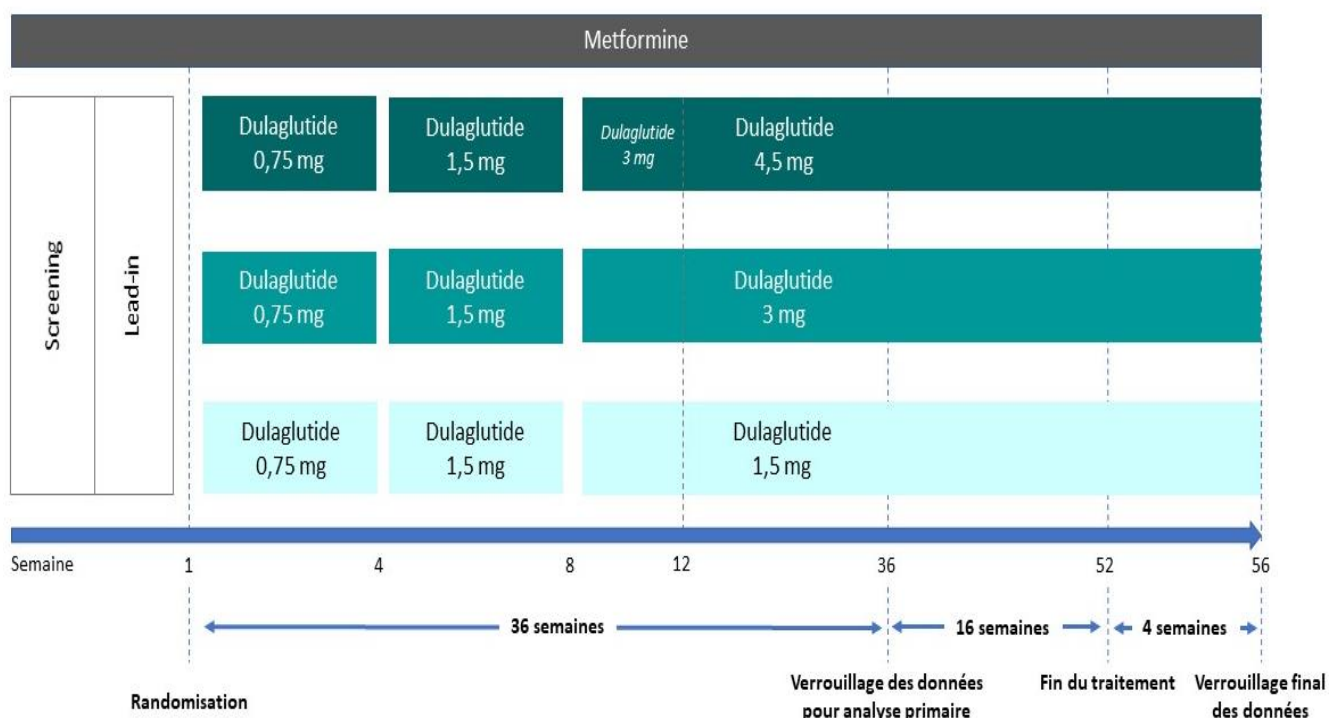


Tableau 10 : Résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité avec le dulaglutide (Avis de la Commission de la Transparence du 29 avril 2015)

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
Monothérapie Versus metformine (Etude AWARD 3)	DT2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un ADO à dose non optimale. $6,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,5\%$	ITT = 807 DULA 0,75 mg : 270 DULA 1,5 mg : 269 MET : 268	A 26 semaines : Différence moyenne ajustée DULA 1,5 mg versus MET : -0,22 IC95% [-0,36 ; -0,08] ; $p < 0,001$. Non infériorité démontrée.
Bithérapie + metformine Versus liraglutide (Etude AWARD 6)	DT2 non contrôlés sous régime, exercice physique et MET ≥ 1500 mg/j depuis au min. 3 mois. $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$	ITT : 599 DULA 1,5 mg : 299 LIRA 1,8 mg : 300	A 6 mois : 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.
Bithérapie + metformine Versus sitagliptine (Etude AWARD 5)	DT2 $8,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,5\%$ avec mesures hygiéno-diététiques seules ou $\geq 7,0\%$ et $\leq 9,5\%$ 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	A 12 mois : 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
Trithérapie + metformine + sulfamide Versus insuline glargine (Etude AWARD 2)	DT2 non contrôlés sous 1, 2, ou 3 ADO (incluant au moins la MET ou un SULF) $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$ sous monothérapie (MET \geq 1500 mg/jour ou glimépiride \geq 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	A 12 mois : 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.
Bi ou trithérapie + insuline lispro (±metformine) Versus insuline glargine (Etude AWARD 4)	DT2 non contrôlés sous insulinothérapie conventionnelle (≤ 2 injections/j) $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$	Total : 884 DULA 0,75 : 293 DULA 1,5 : 295 Glargine : 296	A 26 semaines : 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.