



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 juin 2015

### VELMETIA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 386 779 7 3)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	sitagliptine/metformine
Code ATC (2013)	A10BD07 (association d'antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Chez les patients diabétiques de type 2, VELMETIA 50 mg/1000mg est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;</li><li>- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</li></ul> <p>VELMETIA est également indiqué en addition à l'insuline lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (centralisée) : 16 juillet 2008  Plan de Gestion des Risques européen Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BD Association d'antidiabétiques oraux A10BD07 Sitagliptine/metformine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/08/2009.

Les conclusions des évaluations précédentes par la Commission de transparence figurent dans le tableau ci-après.

**Tableau 1 : SMR et ASMR de VELMETIA dans les différentes indications**

Indications	VELMETIA 50 mg/1000 mg	
	SMR	ASMR
Bithérapie après échec monothérapie par metformine	Important (Avis du 29/04/2009)	V
En substitution (patients équilibrés sous metformine+sitagliptine)	Important (Avis du 29/04/2009)	V
Trithérapie (+sulfamide)	Important (Avis du 29/04/2009)	V
Trithérapie (+insuline)	Important (Avis du 18/07/2012)	V

Le laboratoire sollicite le maintien des SMR actuels.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Chez les patients diabétiques de type 2, VELMETIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de

metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie<sup>1</sup>.

- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

## 03.2 Posologie

« La posologie du traitement antihyperglycémiant par VELMETIA doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

*Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée :* Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de VELMETIA doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.

*Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution) :* Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par VELMETIA doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

*Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :*

La posologie de VELMETIA doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque VELMETIA est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

*Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée :*

La posologie de VELMETIA doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque VELMETIA est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

[...]

### **Populations particulières :**

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  60 ml/min). VELMETIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min). »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques avec l'association fixe sitagliptine/metformine.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période depuis la date de 1<sup>ère</sup> commercialisation dans le monde de la sitagliptine jusqu'au 31 mai 2013 et le PSUR couvrant la période du 4 août 2011 au 3 août 2014.

<sup>1</sup> Cette indication est caduque car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

Des signaux de pemphigoïde bulleuse et d'arthropathie de fréquence indéterminée ont été retrouvés pendant cette période du 4 août 2011 au 3 août 2014.

► Depuis l'avis précédent, les informations « ne pas réintroduire en cas de pancréatite aiguë confirmée » et à « utiliser avec prudence en cas d'antécédent de pancréatite aiguë » ont été ajoutées à la rubrique précautions d'emploi.

► Pour rappel, la réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission en juillet 2013, suite à des signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments, a été clôturée. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller<sup>2</sup>. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission reste attentive.

► Le PGR de la sitagliptine a été mis à jour en janvier 2014 dans le cadre de la demande en 2013 de l'EMA d'harmoniser l'information du risque pancréatique dans les AMM pour l'ensemble de la classe des incrétines (agonistes du GLP-1 et inhibiteurs du DPP-4). Les principales modifications apportées dans les « Risques identifiés et potentiels » sont les suivantes :

- les pancréatites sont désormais classées comme risque identifié (précédemment en tant que risque potentiel),
- les cancers du pancréas et les rhabdomyolyses sont classées comme risques potentiels.

Le Plan de Pharmacovigilance a été modifié, précisant les moyens mis en œuvre pour le suivi du risque pancréatique dans les études en cours ou à venir.

► Une publication correspond à une analyse poolée post hoc des données portant sur la sitagliptine, axée sur le risque cardiovasculaire (Engel, 2013<sup>3</sup>). Trois cohortes étaient définies : exposée à la sitagliptine (cohorte entière des 25 études), exposée à la sitagliptine avec comparateur placebo (19 études) et traitées par sitagliptine ou sulfamide hypoglycémiant (3 études). Le critère principal était les événements MACE (incluant les événements ischémiques et les décès cardiovasculaires), recueillis y compris après l'administration de médicaments de secours (type glitazone). Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Incidence des événements cardiaques majeurs (MACE) par cohorte ajustée sur l'exposition (Engel 2013)

	<b>Exposés à la sitagliptine</b>	<b>Non exposés à la sitagliptine</b>	<b>Comparaison IC 95%</b>
Cohorte entière	0,65 pour 100 PA	0,74 pour 100 PA	0,83 [0,53 ; 1,30]
Cohorte sita vs placebo	0,80 pour 100 PA	0,76 pour 100 PA	1,01 [0,55 ; 1,86]
Cohorte sita vs sulfamide	0,00 pour 100 PA	0,86 pour 100 PA	0,00 [0,00 ; 0,31]

PA=Patients-Années

Avec les limites de cette approche, la sitagliptine ne semble pas exposer les patients à un sur-risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans cette cohorte de patients diabétiques avec un certain niveau de risque cardiovasculaire.

► L'étude de sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine (TECOS)<sup>4,5,6</sup> randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique a débuté en 2008 et s'est achevée en 2015.

<sup>2</sup> Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.

<sup>3</sup> Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol. 2013 Jan 3;12:3.

<sup>4</sup> Green JB, Bethel MA et al, Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2015

Cette étude a inclus 14 735 patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 50 ans, ayant une HbA1c comprise entre 6,5% et 8,0%, traités depuis au moins 3 mois à dose stable par une monothérapie ou une association en bithérapie avec metformine, pioglitazone ou sulfamide, ou une insuline ± metformine et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (CV). Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3 ans dans 673 sites et 38 pays (Continent américain/Asie/Europe dont 86 patients en France).

En accord avec les nouvelles recommandations de la FDA en matière de suivi et de tolérance cardiovasculaire des antidiabétiques à la suite à la réévaluation des glitazones, cette étude a été conçue avec une puissance suffisante pour étudier successivement, en double insu versus placebo (plus prise en charge usuelle, dans une approche pragmatique):

1. la non-infériorité de la sitagliptine comparativement à la prise en charge usuelle sur la survenue du 1<sup>er</sup> événement cardiovasculaire adjudiqué (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou angor instable nécessitant une hospitalisation),
2. et si la non-infériorité est atteinte, une analyse de supériorité par rapport à la prise en charge usuelle est prévue.

Le rapport d'étude est prévu pour fin 2015.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

### 04.3.1 Données de panel

VELMETIA a fait l'objet de 857 277 prescriptions selon le panel EPPM (CMA Hiver 2014) dont 64% concernent des patients âgés de plus de 65 ans.

### 04.3.2 Etude post inscription ODYSSEE<sup>7</sup>

L'objectif principal de cette étude, dont la méthodologie et les résultats figurent en annexe, était de comparer les durées de maintenance sous traitement par bithérapie metformine + sitagliptine versus bithérapie metformine + sulfamide. Les patients inclus pouvaient être traités par la sitagliptine sous forme d'association libre ou d'association fixe avec la metformine. Les données finales de l'étude ont montré une répartition équilibrée entre l'association libre (48,5%) et l'association fixe (48,7%) de metformine + sitagliptine. Les médecins ayant participé à l'étude ODYSSEE étaient représentatifs des médecins généralistes de la base de la CNAM en termes d'âge, de sexe et de localisation géographique.

Les patients de l'étude ODYSSEE présentaient des caractéristiques comparables à ceux de la base LPD France MG en termes d'âge et de sexe. Ils présentaient en revanche un diabète plus ancien associé à des pathologies concomitantes plus fréquentes. L'impact limité de ces différences étaient plutôt en défaveur de l'étude ODYSSEE.

La première partie de l'étude portait sur la comparaison des durées de maintien du traitement dans les groupes de traitement metformine+sitagliptine (n=1 874) et metformine+sulfamide (n=733).

---

<sup>5</sup> Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J. 2013 Dec;166(6):983-989.

<sup>6</sup> Bethel MA, Green JB, Milton J, et al; TECOS Executive Committee. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):395-402.

<sup>7</sup> Valensi P, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015 Jun;41(3):231-8.

Concernant la comparabilité des patients de ces deux groupes à l'inclusion, les patients du groupe metformine+sitagliptine étaient moins âgés, plus corpulents, avec un diabète moins ancien et étaient moins nombreux à déclarer pratiquer une activité physique régulière. Ces différences n'apparaissaient cependant pas cliniquement significatives. Les patients des deux groupes présentaient par ailleurs un contrôle de la glycémie comparable au moment de leur l'inclusion dans l'étude.

L'analyse principale montre une durée médiane du maintien du traitement plus importante dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine+sulfamide : 43,2 mois versus 20,2 mois, avec une diminution du risque de modification de traitement de 18% avec metformine+sitagliptine (RR 0,82 [IC95% : 0,70 – 0,95]). Cette différence en faveur de la bithérapie metformine+sitagliptine persistait :

- après prise en compte des facteurs de confusion liés aux caractéristiques des médecins et des patients dans un modèle multivarié ;
- après prise en compte des différences entre les patients à l'inclusion par l'utilisation d'un score de propension ;
- après remplacement des données manquantes par deux méthodes : hypothèse du biais maximum et technique d'imputation multiple ;
- en élargissant la notion de modification de traitement à un changement de molécule ou de posologie.

Concernant l'évolution clinique des patients des deux groupes, les données sont à interpréter avec précaution compte tenu du nombre important de données manquantes. Les données disponibles montraient une efficacité de la bithérapie metformine+sitagliptine comparable à celle de la bithérapie metformine+sulfamide en termes de diminution du taux d'HbA1c, et une meilleure tolérance en termes de pourcentage de patients avec au moins un épisode hypoglycémique.

La deuxième partie de l'étude portait sur l'ensemble des patients traités par sitagliptine quel que soit le schéma thérapeutique. Les 2 720 patients inclus dans l'étude étaient répartis selon trois groupes : monothérapie (n=284), bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874) et sitagliptine+autre(s) (n=562). Les caractéristiques des patients des trois groupes étaient globalement similaires bien que les patients du groupe sitagliptine en monothérapie présentaient un profil moins altéré avec un diabète moins ancien et une glycémie mieux contrôlée par rapport à ceux des deux autres groupes ; les patients du groupe metformine+sitagliptine ayant un profil intermédiaire en termes de sévérité de la maladie. Les données de suivi comportaient un pourcentage important de données manquantes. Les données disponibles montraient des résultats comparables à ceux des deux études pivot sur la sitagliptine<sup>8,9</sup>. Les prescriptions de sitagliptine respectaient majoritairement les conditions de l'AMM avec une posologie conforme au RCP dans 96% des cas.

#### 04.3.3 Etude à partir d'une base de données

Une étude sur les données de la base Disease Analyzer (IMS) représentative des prescriptions en médecine générale, complétée par un questionnaire spécifique au diabète a été menée auprès de médecins spécialistes. Le protocole de cette étude a été approuvé par le CHMP. Seuls les résultats concernant la France sont présentés ci-après.

**Les objectifs** de l'étude étaient de décrire les caractéristiques des patients lors de l'initiation de la sitagliptine et de l'association fixe sitagliptine + metformine, depuis leur première mise à disposition (2007 pour la sitagliptine et 2008 pour l'association fixe) pendant 5 ans.

#### Population d'analyse

Tout patient diabétique (diagnostic enregistré selon le code CIM-10) et ayant reçu une prescription d'un médicament antidiabétique.

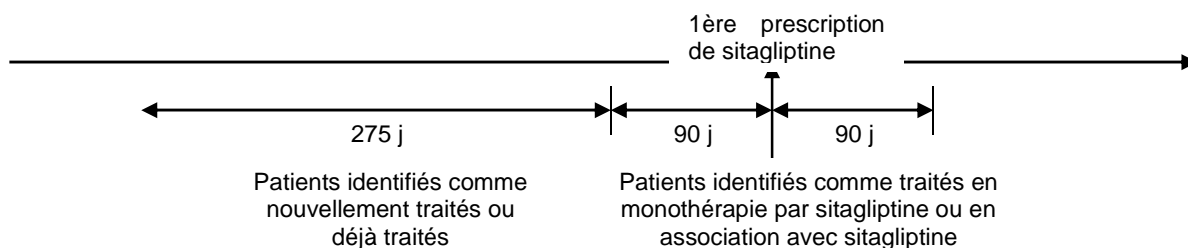
---

<sup>8</sup> Nauck M et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2): 194-205

<sup>9</sup> Archavaleta R et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(2): 160-168

Les patients étaient identifiés selon les caractéristiques suivantes :

- déjà traité : prescription d'un antidiabétique dans les 275 jours précédant la période de 90 jours avant la prescription de sitagliptine.
- nouvellement traité : pas de prescription d'un antidiabétique dans les 275 jours précédant une période de 90 jours avant la prescription de sitagliptine.
- traité en monothérapie par la sitagliptine : pas de prescription d'un autre antidiabétique dans les 90 jours précédents ou suivants la 1<sup>ère</sup> prescription de sitagliptine.
- traité par la sitagliptine associée à un autre antidiabétique : prescription d'un autre antidiabétique dans les 90 jours précédents ou suivants la 1<sup>ère</sup> prescription de sitagliptine.



#### Critère de jugement :

- caractéristiques des patients traités par la sitagliptine (âge, genre, comorbidités),
- posologie moyenne et durée de prescription de la sitagliptine,
- schémas de prescription de la sitagliptine (en monothérapie et en association à d'autres antidiabétiques).

#### Données sur la sitagliptine hors association fixe avec la metformine (année 2011)

La base de données comprenait 3 869 patients débutant un traitement par la sitagliptine.

Il s'agissait majoritairement d'hommes âgés de plus de 60 ans. L'âge a augmenté entre la première année de commercialisation de la sitagliptine en 2008 (60,3 ans en moyenne) et 2011 (65,5 ans en moyenne). 69,6% des patients avaient une hypertension artérielle, et 56,1% une dyslipidémie associée.

Avec 100,2 mg/jour, la posologie moyenne constatée de la sitagliptine était proche des 100 mg/j attendus, sans variation sensible selon les années. La durée moyenne des prescriptions était d'environ 70 jours à partir de l'année 2009.

#### Répartition des patients traités par sitagliptine selon les schémas de prescriptions

En 2011, 85% des 3 869 patients ayant débuté un traitement par la sitagliptine étaient expressément identifiés comme ayant déjà reçu un traitement antidiabétique dans l'année précédant son initiation.

Parmi les 3 274 patients identifiés comme étant antérieurement traités par un hypoglycémiant, 81% (2 644/3 274) ont eu une prescription de sitagliptine répondant aux indications de l'AMM.

Année	2011
<b>Patients identifiés comme déjà traités, n (%)</b>	<b>3 274 (100,0)</b>
Sitagliptine en monothérapie	461 (14,1)
Sitagliptine en bithérapie orale	1424 (43,5)
<i>Sitagliptine + metformine</i>	930 (28,4)
<i>Sitagliptine + sulfamide</i>	351 (10,7)
<i>Sitagliptine + glitazone</i>	26 (0,8)
<i>Sitagliptine + autre ADO</i>	117 (3,6)
Sitagliptine en trithérapie orale	953 (29,1)
<i>Sitagliptine + metformine + sulfamide</i>	563 (17,2)
<i>Sitagliptine + metformine + glitazone</i>	48 (1,5)
<i>Sitagliptine + metformine + autre ADO</i>	197 (6,0)
<i>Sitagliptine + sulfamide + glitazone</i>	91 (2,8)
<i>Sitagliptine + sulfamide + autre ADO</i>	37 (1,1)
<i>Sitagliptine + glitazone + autre ADO</i>	10 (0,3)
<i>Sitagliptine + autres ADO</i>	7 (0,2)
Sitagliptine en association à $\geq 3$ ADOs	138 (4,2)
Sitagliptine en association à l'insuline	265 (8,1)
Sitagliptine en association à GLP-1	26 (0,8)
Sitagliptine en association à l'insuline + GLP-1	7 (0,2)

#### Données sur la sitagliptine en association fixe avec la metformine (année 2012)

Un total de 3 236 patients traités par l'association fixe sitagliptine + metformine a été documenté.

Les caractéristiques des patients traités par l'association fixe sitagliptine + metformine étaient similaires à celles des patients traités par sitagliptine seule : majoritairement des hommes, âgés de plus de 60 ans. 67,7% d'entre eux avaient une hypertension artérielle et 58,0% une dyslipidémie associée.

Avec 97,9 mg/jour, la posologie moyenne constatée de la sitagliptine était proche des 100 mg attendus et la durée moyenne de chaque prescription était d'environ 59 jours.

Un taux de 86% des 3 236 patients débutant un traitement par une association fixe étaient des patients expressément identifiés comme ayant déjà reçu un traitement antidiabétique dans l'année précédant cette prescription.

Parmi les 2 677 patients identifiés comme antérieurement traités par un médicament hypoglycémiant, 82,6% (2 212/2 677) ont eu une prescription de sitagliptine en association fixe avec la metformine répondant aux indications de l'AMM.

Année	2012
<b>Patients identifiés comme déjà traités, n (%)</b>	<b>2 677 (100,0)</b>
Sitagliptine en bithérapie orale: sitagliptine + metformine	1 265 (47,2)
Sitagliptine en trithérapie orale	1 096 (40,9)
- <i>Sitagliptine + metformine + sulfamide</i>	868 (32,4)
- <i>Sitagliptine + metformine + glitazone</i>	1 (0,04)
- <i>Sitagliptine + metformine + 1 autre ADO</i>	227 (8,48)
Sitagliptine en association à 3 ADOs	47 (1,8)
Sitagliptine en association à $\geq 4$ ADOs	29 (1,1)
Sitagliptine en association à l'insuline	213 (8,0)
Sitagliptine en association à GLP-1	24 (0,9)
Sitagliptine en association à l'insuline + GLP-1	3 (0,1)



## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>10</sup>.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission en date du 29/04/2009, 18/07/2012, la place de VELMETIA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 29/04/2009 et du 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.3 Service Médical Rendu

**Dans les indications de l'AMM suivantes :**

- 1) chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine**
- 2) en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.**
- 3) en addition à l'insuline lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.**

■ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

■ VELMETIA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

■ Le rapport efficacité/effets indésirables de VELMETIA reste important.

■ La spécialité VELMETIA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

■ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VELMETIA reste important dans les indications de l'AMM.**

Dans l'indication en association aux thiazolidinediones, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu dans cette indication obsolète car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

### 05.4 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :**

- 1) chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine**
- 2) en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.**
- 3) en addition à l'insuline lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.**

---

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

Et un avis défavorable à l'inscription dans l'indication en association aux thiazolidinediones.

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

► **Conditionnements**

La Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

## ANNEXE

### RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION

#### JANUVIA/XELEVIA (Sitagliptine)

#### ETUDE ODYSSEE

Laboratoire Merck Sharp & Dohme-Chibret et Pierre Fabre Médicament

## I. Contexte

Pour la sitagliptine, une demande d'étude émanant de la Commission de la transparence a été inscrite dans ses avis du 06 juin 2007 (JANUVIA) et du 19 décembre 2007 (XELEVIA) lors de la première inscription de ces produits en bithérapie metformine+sitagliptine. Cette demande d'étude a été étendue en 2009 aux patients traités par sitagliptine concernés par les deux extensions d'indication : bithérapie sulfamide hypoglycémiant+sitagliptine et trithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant+sitagliptine.

Le libellé de cette demande était le suivant :

« La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par sitagliptine. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, ...) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). »

En plus de cette demande d'étude, la convention établie avec le CEPS en février 2008 a intégré une demande d'étude complémentaire visant à quantifier l'intérêt de la sitagliptine par une comparaison en situation réelle du taux de maintenance d'un traitement par bithérapie metformine+sitagliptine avec celui d'un traitement par bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant, au bout de 3 ans de suivi.

L'étude proposée ODYSSEE était une étude observationnelle, prospective, qui a été réalisée en France chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par une bithérapie (avec ou sans sitagliptine) ou tout autre schéma avec sitagliptine. La durée prévue de suivi des patients était de 3 ans.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de la durée de maintien du traitement chez les patients sous bithérapie metformine+sitagliptine versus bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les différents schémas thérapeutiques avec sitagliptine, de réaliser une analyse complémentaire à l'analyse principale sur la durée de maintien sous traitement intégrant les modifications de posologies des molécules utilisées, de décrire le profil des patients traités et leur évolution clinique, de décrire la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs et d'estimer les épisodes hypoglycémiques perçus par les patients.

Cette étude prévoyait d'inclure 1 100 médecins généralistes libéraux en France métropolitaine et de recruter 3 360 patients dont 1 400 traités par bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant, 1 400 traités par bithérapie metformine+sitagliptine et 560 traités par sitagliptine en dehors de la bithérapie avec metformine, dans le cadre d'une trithérapie ou autre schéma thérapeutique.

En complément, une analyse transversale sur la base LPD France MG (anciennement Thalès - médecins généralistes) de tous les patients traités par sitagliptine a été réalisée sur la période d'inclusion de l'étude ODYSSEE dans le but de vérifier la représentativité des patients de cette étude en termes de répartition des schémas thérapeutiques et de caractéristiques des patients.

Enfin, afin de compléter la réponse à la demande de la Commission, les résultats de l'étude ODYSSEE ont été mis en perspective avec ceux d'une deuxième étude réalisée dans le cadre du plan de Gestion des Risques (PGR) sur la base de données Disease Analyser (IMS) de 2008 à 2011. Le protocole de cette deuxième étude avait été approuvé par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dans le cadre de cette étude, étaient recueillies les caractéristiques des patients traités par sitagliptine et metformine+sitagliptine en France.

## II. Résultats

Le recrutement des médecins généralistes a eu lieu entre juillet 2009 et mai 2010. Parmi les 13 521 médecins généralistes contactés, 1 569 ont accepté de participer à l'étude dont 705 ont été actifs et ont inclus au moins un patient. Parmi ces derniers, 509 ont participé sur toute la durée de l'étude alors que 196 ont abandonné l'étude en cours. Les 705 médecins ayant participé à l'étude étaient représentatifs des

médecins généralistes français en termes d'âge, de sexe, et de répartition géographique au vu des données de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM).

Les inclusions des patients ont eu lieu sur 17 mois, de juillet 2009 à décembre 2010. Parmi les 4 031 patients inclus dans l'étude, 3 453 patients (85,7%) étaient éligibles, dont 733 traités par bithérapie metformine+sulfamide, 1874 traités par bithérapie metformine+sitagliptine et 846 traités par sitagliptine en dehors de la bithérapie avec metformine. Les 578 (14,3%) patients exclus de l'analyse l'ont été pour les raisons suivantes : non-respect des critères d'inclusion (n=25), absence de traitement renseigné (n=184) et incohérence dans le questionnaire ne permettant pas de connaître le bras d'inclusion (n=369). Les pourcentages de patients éligibles par rapport aux patients inclus étaient de 85,3% dans le bras metformine+sulfamide, 90,2% dans le bras metformine+sitagliptine et 77,3% dans le bras sitagliptine+autre(s).

Le déséquilibre important, par rapport à ce que prévoyait le protocole entre les nombres de patients dans les deux bras de bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant et metformine+sitagliptine (respectivement 28,1% et 71,9% alors que le protocole prévoyait un nombre équivalent d'inclusions dans les 2 bras), est expliqué par le laboratoire par un changement des pratiques pendant la période d'inclusions sans que cette argumentation ne soit solidement étayée

#### Arrêts prématurés d'étude

Parmi les 3 453 patients éligibles, 1 084 (31,4%) ont arrêté l'étude avant les 3 ans de suivi prévus dans le protocole. Parmi les patients des groupes metformine+sulfamide et metformine+sitagliptine, 821/2 607 (31,5%) ont arrêté l'étude prématurément. Les motifs d'arrêt étaient : des patients perdus de vue (13,3%), des abandons d'étude du médecin (61,1%), des décès du patient (4,0%), des événements indésirables (1,2%), autres raisons (20,4%). Les pourcentages des arrêts prématurés de la participation à l'étude étaient comparables dans les deux groupes (metformine + sulfamide 30,4% versus metformine + sitagliptine 31,9%). Parmi l'ensemble des patients traités par sitagliptine quel que soit le schéma thérapeutique, 861/2 720 (31,7%) ont arrêté l'étude avant son terme. La durée médiane de participation à l'étude était de 21,6 mois (étendue : 0 – 46,0 mois). Les motifs d'arrêt étaient : patients perdus de vue (15,7%), abandons d'étude du médecin (53,2%), décès du patient (5,7%), événements indésirables (2,5%), autres raisons (23,0%).

#### **Représentativité des patients inclus dans l'étude ODYSSEE par rapport à la base de données LPD**

Les caractéristiques des patients sont rapportées pour chacun des 3 bras de l'étude et la représentativité des patients de l'étude ODYSSEE est étudiée par rapport à ceux de la base de données LPD.

Dans le bras bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (59,4% d'hommes dans les deux groupes) et d'âge (âge moyen de 62,4 ans dans les deux groupes). Les patients de l'étude ODYSSEE avaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (6,4 ans vs 4,5 ans). Des différences existaient également en ce qui concernait les pathologies concomitantes : les antécédents de dyslipidémie (67,4% vs 61,0%), d'insuffisance rénale (1,9% vs 0,8%), de rétinopathie (4,0 vs 0,8%) étaient plus fréquents dans l'étude ODYSSEE et les antécédents de coronaropathie étaient moins fréquents (10,2% vs 12,9%). Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient en moyenne comparables pour la HbA1c (7,5% dans les deux groupes) et la glycémie à jeun (1,55g/l vs 1,59g/l) mais le nombre important de données manquantes pour ces valeurs biologiques dans la base LPD (respectivement 63,7% et 73,9%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient moins souvent un traitement antidiabétique en cours au moment de l'inclusion (94,6% vs 97,0%). La répartition des différents traitements antidiabétiques étaient la même sauf pour la trithérapie ADO<sup>11</sup>. En ce qui concernait le traitement de bithérapie prescrit à l'inclusion, une association fixe était moins fréquente chez les patients de l'étude ODYSSEE que ceux de la base LPD (48,7% vs 50,0%) et la posologie était légèrement supérieure en moyenne pour la metformine uniquement dans le groupe metformine-sitagliptine.

Dans le bras sitagliptine hors bithérapie metformine+sitagliptine (n=846), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (56,0% vs 59,8% d'hommes) et d'âge (âge moyen de 65,5 ans vs 64,7 ans). Les patients de l'étude ODYSSEE avaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (8,8 ans vs 5,4 ans). Les antécédents étaient plus fréquents, quel que soit le type, dans l'étude ODYSSEE. Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient moins élevées en moyenne chez les patients de l'étude ODYSSEE : 7,6% vs 8,0% pour la HbA1c et 1,54g/l vs 1,68 g/l pour le taux de glycémie à jeun. Cependant, le nombre important de données manquantes dans la base LPD pour ces valeurs biologiques (respectivement 66,6% et 75,3%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient moins souvent un traitement antidiabétique en cours au moment de l'inclusion (91,2% vs 94,6%). Chez ceux-ci, la répartition des différents traitements étaient la même sauf pour la trithérapie ADO. Pour ce qui était du traitement prescrit à l'inclusion, les différences portaient sur le type d'association prescrite : plus souvent de monothérapie ADO dans le groupe ODYSSEE (33,6% vs 21,4%) et moins de trithérapie ADO (33,8% vs 47,2%).

<sup>11</sup> ADO : Antidiabétique oral

Dans le bras metformine+sulfamide (n= 733), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (57,6% vs 56,0% d'hommes) et d'âge (âge moyen de 64,2 ans vs 63,4 ans). Les patients de l'étude ODYSSEE présentaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (7,0 ans vs 4,9 ans). Des différences existaient également en ce qui concernait les pathologies concomitantes : les antécédents d'insuffisance rénale (4,2% vs 1,5%), de rétinopathie (6,4 vs 1,7%) étaient plus fréquents dans l'étude ODYSSEE et les antécédents hépatiques moins fréquents (3,3% vs 5,3%). Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient moins élevées en moyenne chez les patients de l'étude ODYSSEE : 7,6% vs 8,0% pour la HbA1c et 1,53g/l vs 1,75 g/l pour le taux de glycémie à jeun mais le nombre important de données manquantes pour ces valeurs biologiques dans la base LPD (respectivement 68,1% et 73,9%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient plus souvent un traitement antidiabétique en cours (93,3% vs 82,9%). Parmi les patients ayant un traitement antidiabétique en cours, la répartition des différents traitements étaient la même sauf en ce qui concernait la trithérapie ADO. Pour ce qui était du traitement de bithérapie prescrit à l'inclusion, les deux groupes étaient comparables tant en termes de type d'association que de posologie.

**En conclusion :** la comparaison des caractéristiques des patients de l'étude ODYSSEE et de la base LPD montrent chez les patients de l'étude ODYSSEE :

- une ancienneté de diabète plus importante, associée à davantage de comorbidités, notamment insuffisance rénale et rétinopathie, et ce quel que soit le groupe de traitement ;
- un meilleur contrôle de la glycémie (taux d'HbA1c et glycémie à jeun de l'ordre respectivement de 7,6% et 1,53g/l en moyenne) mais l'incertitude sur ce résultat est importante compte tenu du nombre élevé de données manquantes dans la base LPD (de l'ordre de 70%).

Ces différences étaient plus marquées dans le groupe sitagliptine hors bithérapie metformine+sitagliptine. L'impact de ces différences sur les résultats est attendu être limité.

#### **Représentativité des patients inclus dans l'étude ODYSSEE par rapport à la base Disease Analyzer**

Les caractéristiques des patients de l'étude ODYSSEE et des données Disease Analyzer des patients traités par sitagliptine ont été comparées en termes d'âge, de sexe, de pathologies concomitantes et de dose journalière de sitagliptine. Il n'était pas observé de différence sur ces caractéristiques cependant cette analyse était limitée du fait du petit nombre de variables pouvant être comparées entre les deux études.

#### **A. PATIENTS TRAITES PAR BITHÉRAPIE : METFORMINE+SITAGLIPTINE OU METFORMINE+SULFAMIDE**

##### **Comparabilité des patients des bras metformine+sitagliptine versus metformine+sulfamide**

Les deux groupes de patients étaient majoritairement constitués d'hommes (metformine+sitagliptine : 59,4% vs metformine+sulfamide : 57,6%, NS). L'âge moyen était de 62,9 ans ; les patients du bras metformine+sulfamide étant légèrement plus âgés (62,4 ans vs 64,2 ans). Un peu plus de la moitié d'entre eux déclaraient contrôler leur alimentation (52,7% et 51,6%) et environ un tiers d'entre eux déclaraient pratiquer une activité physique régulière (37,6% et 31,2%). Les patients du groupe sitagliptine présentaient une corpulence plus importante que ceux du bras sulfamide (poids moyen de 85,6 kg vs 83,4 kg et IMC moyen de 30,3 vs 29,6 kg/m<sup>2</sup>). Concernant leur diabète, les patients du bras sitagliptine avaient un diabète moins ancien (6,4 ans vs 7,0 ans). Les paramètres biologiques, taux de HbA1c et taux de glycémie à jeun, étaient comparables entre les deux groupes en moyenne (respectivement 7,5% vs 7,6% pour la HbA1c et 1,55g/l vs 1,53 g/l pour la glycémie à jeun). En ce qui concernait les pathologies concomitantes, les groupes étaient comparables sauf pour les antécédents de dyslipidémie qui étaient plus fréquents dans le groupe sitagliptine alors que les antécédents de rétinopathie, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale étaient plus fréquents dans le groupe sulfamide.

##### **ANALYSE PRINCIPALE : COMPARAISON DES DUREES DE MAINTIEN DE TRAITEMENT AU SENS STRICT CHEZ LES PATIENTS DES DEUX BRAS BITHÉRAPIE**

Il était entendu par durée du maintien de traitement, la durée jusqu'à modification stricte du traitement initié à l'inclusion. Tout retrait de molécule, remplacement d'une des deux molécules par une autre ou ajout d'une 3<sup>ème</sup> molécule était considéré comme une modification au sens strict du traitement et marquait la fin de la bithérapie initiale.

Sur la totalité du suivi de l'étude, une modification au sens strict du traitement initial a eu lieu chez 621 des 1 874 patients du groupe metformine+sitagliptine (33,1%) et chez 341 des 733 patients du groupe metformine+sulfamide (46,5%). Les modifications les plus fréquentes étaient un ajout de molécule(s) (53,6% du groupe sitagliptine et 39,9% du groupe sulfamide), un remplacement de la sitagliptine/sulfamide (18,4% et 37,8% respectivement) et un retrait de sitagliptine/sulfamide (11,8% et 9,7% respectivement). Les motifs de modification du traitement initial étaient non rapportés dans environ un tiers des cas (30,3% du groupe sitagliptine et 37,0% du groupe sulfamide). Quand ils étaient rapportés, les plus fréquents étaient une

efficacité insuffisante (69,5% et 64,2%), une intolérance du patient (13,2% et 11,6%) et une hypoglycémie (4,2% et 13,5%).

La durée médiane du maintien de traitement était de 43,2 mois [IC95% : 41,4 – NE] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874) versus 20,2 mois [IC95% : 17,0 – 25,1] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide (n=733). Cette différence était statistiquement significative ( $p < 10^{-4}$ ). Elle persistait après prise en compte, dans un modèle multivarié, des facteurs de confusion liés aux caractéristiques des médecins (sexe, taille de la localité d'exercice, volume d'activité) et des patients (âge, traitement antidiabétique antérieur, ancienneté du diabète, taux d'HbA1c, antécédents associés.). Le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était de 0,82 [IC95% : 0,70 – 0,95], indiquant donc une diminution du risque de modification de traitement de 18% avec metformine+sitagliptine.

L'analyse sous hypothèse du biais maximum a été conduite en considérant tous les patients perdus de vue du groupe metformine+sitagliptine comme des échecs du maintien de traitement. La durée médiane du maintien de traitement était de 42,4 mois [IC95% : 37,8 – NE] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine vs 20,2 mois [IC95% : 17,0 – 25,1] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide ( $p < 10^{-4}$ ).

La différence de la durée de maintien de traitement en faveur du groupe metformine+sitagliptine persistait également lorsque les différences entre les patients à l'inclusion étaient prises en compte par l'utilisation d'un score de propension. Le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était alors de 0,65 [IC95% : 0,57 – 0,73]. Dans les analyses de sensibilité effectuées en fonction de la stratégie de remplacement des données manquantes adoptée, ce rapport de risque était de 0,70 [IC95% : 0,62 – 0,78] dans l'hypothèse du biais maximum et de 0,71 [IC95% : 0,63 – 0,80] dans le cas où une imputation multiple était réalisée.

#### ANALYSES SECONDAIRES

- **Comparaison de la durée de maintien sous bithérapie en intégrant les modifications de posologies des molécules utilisées**

La durée médiane du maintien de traitement était de 15,7 mois [IC95% : 14,3 – 17,6] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine vs 6,9 mois [IC95% : 6,2 – 8,2] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide ( $p < 10^{-4}$ ). En analyse multivariée, le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était de 0,85 [IC95% : 0,75 – 0,96], indiquant donc une diminution du risque de modification de traitement de 15% avec metformine+sitagliptine.

- **Evolution clinique des patients jusqu'à modification (au sens strict) de la bithérapie initiale**

- Taux d'HbA1c

- Evolution du taux d'HbA1c

La diminution en valeur absolue du taux d'HbA1 entre l'inclusion et la 3<sup>ème</sup> année de suivi était en moyenne de 0,6% (écart-type : 1,1) dans les deux groupes de traitement.

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c < 7%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 7% était de 64,8% dans le groupe metformine+sitagliptine et de 58,8% dans le groupe metformine+sulfamide. Le taux cumulé d'atteinte de l'objectif était statistiquement supérieur dans le groupe metformine+sitagliptine (test du Logrank :  $p = 0,045$ ).

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c < 6,5%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 6,5% était de 40,1% dans le groupe metformine+sitagliptine versus 35,1% dans le groupe metformine+sulfamide. La différence entre les taux cumulés d'atteinte de l'objectif dans les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

- Description des épisodes d'hypoglycémie

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un épisode hypoglycémique perçu avant modification stricte du traitement était plus faible dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine+sulfamide : 9,7% versus 21,0%. Il est à noter que ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude observationnelle, l'étude HYPOCRAS publiée en 2012.

- Evolution du poids

L'évolution du poids était de faible amplitude dans les deux groupes : -2,1 kg (écart-type 6,5) et -1,8kg (écart-type 6,8). La différence de poids observé à l'inclusion entre les deux groupes se maintenait au cours du suivi.

- Evolution de la microalbuminurie

Les données sur la microalbuminurie étaient manquantes pour 70% des patients quel que soit le groupe. Entre l'inclusion et la 3<sup>ème</sup> année de suivi, cette information était manquante pour respectivement 87% des patients; rendant cette information non interprétable.

- Evolution de la protéinurie

L'information sur le nombre de patients ayant présenté au moins un épisode de protéinurie au cours du suivi n'était disponible que pour un tiers des patients des deux groupes. Parmi les patients pour lesquels ces

données étaient renseignées, un tel épisode était survenu chez 3/574 (0,5%) patients du groupe metformine+sitagliptine et 4/228 (1,8%) patients du groupe metformine+sulfamide.

- Evolution de la clairance de la créatinine

L'information sur la clairance de la créatinine était manquante pour environ un quart des patients des deux groupes à l'inclusion et la moitié à la fin du suivi. Chez les patients pour lesquels ces données étaient disponibles, les taux cumulés d'atteinte d'une valeur de clairance de la créatinine < 60ml/min était statistiquement plus élevé chez les patients du groupe metformine+sulfamide (24%) par rapport au groupe metformine+sitagliptine (19%) indiquant donc une détérioration moindre de la fonction rénale dans le groupe metformine+sitagliptine. Ce résultat est cependant difficilement interprétable compte tenu du nombre élevé de données manquantes.

## **B. PATIENTS TRAITES PAR SITAGLIPTINE QUEL QUE SOIT LE SCHEMA THERAPEUTIQUE**

- **Description du profil des patients traités par sitagliptine à l'inclusion**

- Démographie

Au total 2 720 patients traités par sitagliptine ont été inclus dans l'étude. Ils étaient répartis selon trois groupes : sitagliptine seule (n=284), metformine + sitagliptine (n=1 874) et sitagliptine + autre(s) (n=562). Tous groupes confondus, ces patients avaient un âge moyen (écart-type) de 63,4 (11,1) ans, étaient plus fréquemment des hommes (58,3%), avaient un poids moyen de 85,1 (16,6) kg et un IMC<sup>12</sup> de 30,2 (5,5) kg/m<sup>2</sup>. Leur ancienneté du diabète était de 7,1 (6,4) ans. Concernant les règles hygiéno-diététiques, 53,8% déclaraient contrôler leur alimentation, et 36,6% d'entre eux rapportaient avoir une activité physique régulière.

- Paramètres biologiques

Le taux moyen de HbA1c était rapporté dans plus de 90% des cas et il était de 7,5 (1,0)%. Le taux de glycémie à jeun n'était disponible que pour 70% des patients et il était de 1,55 (0,38) g/l. Les taux de microalbuminurie et de protéinurie n'étaient rapportés que pour un tiers des patients. Ces taux étaient respectivement de 18,2 (39,8) mg/l et de 1,9 (14,3) mg/l. La clairance de la créatinine était renseignée dans environ trois quarts des cas. Les résultats rapportés étaient en moyenne de 83,2 (22,8) ml/min.

- Pathologies concomitantes

Les pathologies concomitantes traitées étaient : l'hypertension artérielle (63,2%), les dyslipidémies (59,7%), les problèmes vasculaires (18,7%), les problèmes coronaires (9,7%), l'insuffisance cardiaque (3,4%), la rétinopathie (3,1%), les troubles hépatiques (1,9%), l'insuffisance rénale (1,3%).

Des différences existaient entre les caractéristiques des patients des trois groupes :

*Les patients recevant une prescription de sitagliptine seule* présentaient un diabète de découverte plus récente que dans les deux autres groupes (4,9 ans). Leur surpoids était légèrement moins marqué (IMC moyen 29,6 kg/m<sup>2</sup>). Leur HbA1c à l'inclusion était de 7,1% en moyenne.

*Les patients recevant la bithérapie metformine+sitagliptine* ont été décrits précédemment (âge moyen de 62,4 ans, ancienneté moyenne de diabète de 6,4 ans, HbA1c moyenne de 7,5%, poids moyen de 85,6 kg et IMC moyen de 30,3 kg/m<sup>2</sup>).

*Les patients recevant de la sitagliptine+autre(s)* présentaient un diabète plus ancien, connu en moyenne depuis 10,8 ans. L'IMC moyen de ces patients était un peu plus élevé (30,3 kg/m<sup>2</sup>) avec un plus fort pourcentage de patients obèses (46,5%). Ces caractéristiques étaient associées à un déséquilibre glycémique plus marqué (HbA1c à 7,8% en moyenne à l'inclusion) et à plus de pathologies concomitantes.

- **Conditions d'utilisation de la sitagliptine**

- Traitements antérieurs

Concernant les traitements antidiabétiques antérieurs à la prescription de sitagliptine, la proportion de patients naïfs était plus élevée dans le groupe sitagliptine seule (25,7%) que dans les groupes metformine+sitagliptine (5,4%) et sitagliptine+autre(s) (0,4%).

Pour les patients des groupes sitagliptine seule et metformine+sitagliptine, le traitement antidiabétique antérieur était le plus souvent une monothérapie ADO (respectivement 63,2% et 65,3%), le plus fréquemment constitué d'une metformine seule (34,3% et 61,1%) ou une bithérapie ADO (8,9% et 25,0% respectivement). Les autres traitements : trithérapie ADO, association ADO+GLP-1, association ADO+insuline avaient été rarement administrés (moins de 2% des cas).

Pour les patients du groupe sitagliptine+autre(s), un traitement antérieur avait été administré dans 96% des cas. Il s'agissait le plus souvent d'une bithérapie ADO (45,3%), d'une monothérapie ADO (22,5%), d'une trithérapie ADO (18,4%) ou d'une association ADO+insuline (9,1%).

La durée moyenne de traitement (écart-type) du traitement antidiabétique antérieur était de 28,3 (24,9) mois pour les monothérapies, 31,6 (24,7) mois pour les bithérapies, 27,0 (21,5) mois pour les trithérapies et 29,8 (22,5) mois pour les traitements insuline+ADO.

---

<sup>12</sup> IMC : Indice de masse corporelle

- Motifs de prescription

Parmi les motifs de prescription rapportés de la sitagliptine, les plus fréquents étaient son efficacité démontrée (88,7%) et sa sécurité d'emploi/tolérance (58,5%).

- Traitements concomitants

Dans le groupe sitagliptine+autre(s), les patients étaient traités par trithérapie dans la moitié des cas et par bithérapie dans un quart des cas avec majoritairement un sulfamide associé.

- Posologie

A l'inclusion, la posologie quotidienne moyenne (écart-type) de sitagliptine était de 101,2 (17,3) mg/j.

Concernant les traitements antérieurs, une monothérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans les groupes sitagliptine seule (63,2%) et metformine+sitagliptine (65,3%) que dans le groupe sitagliptine+autre(s) (22,4%). Ce traitement antérieur par monothérapie ADO était le plus souvent une metformine dans les groupes sitagliptine seule (34,3%) et metformine+sitagliptine (61,1%) et un sulfamide dans le groupe sitagliptine+autre(s) (15,6%).

Une bithérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans les groupes metformine+sitagliptine (25,0%) et sitagliptine + autre(s) (45,3%) que dans le groupe sitagliptine seule (8,9%).

Une trithérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans le groupe sitagliptine+autre(s) (18,4%) par rapport aux groupes sitagliptine seule (0,4%) et metformine+sitagliptine (1,6%).

- **Evolution clinique des patients traités par sitagliptine**

- Taux d'HbA1c

- Evolution du taux d'HbA1c

La diminution en valeur absolue du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la 3<sup>ème</sup> année de suivi était en moyenne de 0,4 (1,1)% dans le groupe sitagliptine seule et de 0,6 (1,1)% dans les deux autres groupes.

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c<7%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 7% était de 78,1% dans le groupe sitagliptine seule, de 69,6% dans le groupe metformine+sitagliptine et de 60,8% dans le groupe sitagliptine+autre(s). Les taux cumulés d'atteinte de l'objectif étaient statistiquement différents entre les trois groupes (test du Logrank :  $p<10^{-4}$ ).

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c<6,5%

La tendance observée pour l'atteinte de l'objectif d'HbA1c<7% était retrouvée pour l'objectif d'HbA1c<6,5% avec une différence statistiquement significative entre les taux cumulés d'atteinte de l'objectif ( $p<10^{-4}$ ).

- Estimation des épisodes hypoglycémiques perçus par les patients

Tous groupes confondus, 12,6% des patients ont rapporté au moins un épisode hypoglycémique perçu au cours de leur suivi. Ce pourcentage était plus élevé dans le groupe sitagliptine+autre(s) (16,1%) que dans le groupe metformine+sitagliptine (11,9%) et le groupe sitagliptine seule (9,5%).

- Evolution du poids

L'évolution du poids sur l'ensemble du suivi était de faible amplitude dans les trois groupes : entre -2,1 (6,5) kg et -2,6 (7,8) kg.

- Evolution de la microalbuminurie

Les données sur la microalbuminurie étaient manquantes pour 71% des patients à l'inclusion et 86% des patients entre l'inclusion et la 3<sup>ème</sup> année de suivi ; rendant cette information non interprétable.

- Evolution de la protéinurie

Les données sur la protéinurie étaient manquantes pour 84% des patients à l'inclusion et 93% des patients entre l'inclusion et la 3<sup>ème</sup> année de suivi ; rendant cette information non interprétable.

- Evolution de la clairance de la créatinine

L'information sur la clairance était manquante pour environ un quart des patients à l'inclusion et la moitié des patients entre l'inclusion et la fin du suivi. Chez les patients pour lesquels ces données étaient disponibles, les taux cumulés d'atteinte d'une valeur de clairance de la créatinine < 60ml/min n'était pas statistiquement différent entre les 3 groupes de traitement.

- **Description de la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs**

Les arrêts de la sitagliptine ont eu lieu pour 16,1% des patients initialement traités dont 13,7% dans le groupe sitagliptine seule, 12,8% dans le groupe metformine+sitagliptine et 28,5% dans le groupe sitagliptine+autre(s).

Parmi les patients ayant arrêté leur traitement, les durées moyennes de traitement étaient de 7,4 mois dans le groupe sitagliptine seule, 10,4 mois dans le groupe metformine+sitagliptine et 11,2 mois dans le groupe sitagliptine+autre(s).

Les raisons d'arrêt de traitement étaient renseignées dans environ trois quarts des cas. Les raisons les plus fréquentes étaient une efficacité insuffisante dans environ 50% des cas (42,9% dans le groupe sitagliptine seule, 47,7% dans le groupe metformine+sitagliptine et 54,5% dans le groupe sitagliptine+autre(s) et une



intolérance du patient dans 21,9% des cas (19,3% dans le groupe metformine+sitagliptine et 35,7% du groupe sitagliptine seule).

Les nombres médians de consultations par an avant l'arrêt de traitement étaient de 2,16 pour l'ensemble des patients : 1,78 dans le groupe sitagliptine seule, 2,13 dans le groupe metformine+sitagliptine et 2,30 dans le groupe sitagliptine+autre(s).

- **Tolérance**

Les événements indésirables potentiellement liés au traitement selon le médecin investigateur concernaient respectivement 52 (2,8%), 20 (2,7%), 44 (5,2%) patients dans les groupes metformine+sitagliptine, metformine+sulfamide et sitagliptine±autre(s). Au total, 9 EIGs chez 9 patients ont été considérés comme potentiellement liés au traitement :

- 2 dans le groupe metformine+sitagliptine, : 1 cas de défaillance rénale et 1 cas d'hypoglycémie ;
- 4 dans le groupe metformine+sulfamide : 1 cas de myalgie, 2 cas d'hypoglycémie, 1 cas de diabète déséquilibré ;
- 3 dans le groupe sitagliptine+autre(s) : 1 cas d'augmentation de la créatininémie, 1 cas d'acidose métabolique et un cas d'hypoglycémie.

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté au cours de l'étude.