

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
21 JUILLET 2021*alogliptine*

VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé

alogliptine/metformine

VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

linagliptine

TRAJENTA 5 mg, comprimé pelliculé

linagliptine/metformine

JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

saxagliptine

ONGLYZA 5 mg, comprimé pelliculé

saxagliptine/metformine

KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

sitagliptine

JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, comprimé pelliculé

XELEVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, comprimé pelliculé

sitagliptine/metformine

JANUMET 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

VELMETIA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

vildagliptine

GALVUS 50 mg, comprimé

vildagliptine/metformine

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

La Commission a réévalué 12 spécialités à base de 5 molécules différentes de gliptines, dont 6 associations fixes avec la metformine. Cette réévaluation concerne l'indication dans le traitement du diabète de type 2, chez les patients adultes pour améliorer le contrôle de la glycémie en association à d'autres médicaments antidiabétiques et après échec de la mise en place d'un régime alimentaire et d'une activité physique puis d'une 1^{ère} ligne de traitement médicamenteux à base de metformine ou de sulfamide hypoglycémiant.

La Commission a rendu :

- Dans les indications antérieurement recommandées par la Commission au remboursement,
 - un avis favorable au maintien du remboursement uniquement en association avec d'autres antidiabétiques (bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline), pour les spécialités suivantes :
 - * l'alogliptine (VIPIDIA et VIPDOMET), hormis en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
 - * la linagliptine (TRAJENTA et JENTADUETO)
 - * la saxagliptine (ONGLYZA et KOMBOGLYZE)
 - * la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA et JANUMET/VELMETIA)
 - * et la vildagliptine (GALVUS et EUCREAS).

Néanmoins, le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est désormais modéré dans toutes les indications, sauf pour la saxagliptine (ONGLYZA) et son association fixe avec la metformine (KOMBOGLYZE) et pour la vildagliptine (GALVUS) et son association fixe avec la metformine (EUCREAS) pour lesquelles il est faible. Auparavant, le SMR était important pour toutes ces spécialités, excepté dans une minorité de situations cliniques pour lesquelles le SMR était faible ou modéré.

- Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu :
 - l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en monothérapie, hormis pour la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA) aux dosages 25 mg et 50 mg adaptés au patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale qui conserve un avis favorable au remboursement (avec un SMR désormais modéré),
 - l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en bithérapie avec l'insuline.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge du diabète de type 2 dans les situations recommandées au remboursement.

► 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. Les mesures

hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux. 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 des gliptines dans la stratégie thérapeutique

Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.

Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.

En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).

Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.

Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

- **VIPIDIA (alogliptine) / TRAJENTA (linagliptine) / JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine)***

* Les conclusions sont présentées séparément par produit dans la rubrique 011 Conclusions de la Commission.

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la Commission
Indications concernées	<p>VIPIDIA (alogliptine) est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles sur diverses associations).</p> <p>TRAJENTA (linagliptine) est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. - En association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. <p>Chez les patients diabétiques adultes de type 2, JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <p>en monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. <p>en bithérapie orale, en association à</p> <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. - en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. <p>JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p>
SMR	<p>MODERE en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine)</p> <p>MODERE dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association à la metformine - en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine) - en trithérapie en association à la metformine et l'insuline - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour l'alogliptine) <p>INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie - en bithérapie en association à l'insuline - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant pour VIPIDIA (alogliptine)

ASMR	<p>Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline, <p>ou en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine), compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude EXAMINE versus placebo pour l'alogliptine, l'étude CARMELINA versus placebo et l'étude CAROLINA versus glimépiride pour la linagliptine ou 4P-MACE dans l'étude TECOS versus placebo pour la sitagliptine, - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, excepté pour la sitagliptine versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère, - du profil de tolérance de l'alogliptine, la linagliptine, la sitagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant, <p>la Commission considère que les spécialités VIPIDIA (alogliptine), JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) et TRAJENTA (linagliptine), n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).</p>
ISP	<p>VIPIDIA (alogliptine), JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) et TRAJENTA (linagliptine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.</p> <p>Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.</p> <p>En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).</p> <p>Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la</p>

saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.

Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Population cible

La population cible serait au maximum de 1 million de patients diabétiques de type 2.

Autres recommandations

Compte tenu :

- de l'absence de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des gliptines,
- de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à la 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie,

- du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatiques, et un risque de survenue d'événement rare mais grave, du type pemphigoïde bulleuse,

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

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

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

- **VIPDOMET (alogliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine)***

* Les conclusions sont présentées séparément par produit dans la rubrique 011 Conclusions de la Commission.

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la Commission
Indications concernées	<p>VIPDOMET (alogliptine/metformine) est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine. - en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de la metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat. <p>Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) 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"> - 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 peroxyosomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - 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. <p>JENTADUETO (linagliptine/metformine) est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule. - en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments. - chez les patients déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts.
SMR	MODERE

ASMR	<p>Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données sur les molécules seules (alogliptine, linagliptine, sitagliptine) à savoir : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude EXAMINE versus placebo pour l'alogliptine, l'étude CARMELINA versus placebo et l'étude CAROLINA versus glimépiride pour la linagliptine ou 4P-MACE dans l'étude TECOS versus placebo pour la sitagliptine, - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, excepté pour la sitagliptine versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère, - du profil de tolérance de l'alogliptine, la linagliptine, la sitagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines, - de l'absence de données cliniques spécifiquement pour ces associations fixes, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant, <p>la Commission estime que VIPDOMET (alogliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.</p>
ISP	<p>VIPDOMET (alogliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.</p> <p>Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.</p> <p>En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).</p> <p>Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.</p> <p>Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options</p>

thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Population cible

La population cible serait au maximum de 1 million de patients diabétiques de type 2.

Autres recommandations

Compte tenu :

- de l'absence de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des gliptines,
- de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à la 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie,
- du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatiques, et un risque de survenue d'événement rare mais grave, du type pemphigoïde bulleuse, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.

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

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

• **ONGLYZA (saxagliptine) et KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)***

* Les conclusions sont présentées séparément par produit dans la rubrique 011 Conclusions de la Commission

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la Commission
Indication(s) concernée(s)	<p>ONGLYZA (saxagliptine) est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles concernant les différentes associations). <p>KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles concernant les différentes associations). <p>chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.</p>
SMR	<p>FAIBLE dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association avec la metformine, - en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine. <p>INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, - en bithérapie en association à l'insuline.
ASMR	<p>Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline, <p>compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration uniquement d'une non-infériorité de la saxagliptine versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à

	<p>savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude SAVOR-TIMI 53,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la saxagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, - du profil de tolérance de la saxagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines, - du surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53, mais non confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM, - de l'absence de données cliniques spécifiquement pour l'association fixe, - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant, <p>la Commission estime que ONGLYZA (saxagliptine) et KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.</p>
ISP	<p>ONGLYZA (saxagliptine) et KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.</p> <p>Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.</p> <p>En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).</p> <p>Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.</p> <p>Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes), - en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes), - en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Population cible

La population cible serait au maximum de 1 million de patients diabétiques de type 2.

Autres recommandations

Compte tenu :

- de l'absence de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des gliptines,
- de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à la 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie,
- du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatiques, et un risque de survenue d'événement rare mais grave, du type pemphigoïde bulleuse, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.

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

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

- **GALVUS (vildagliptine) et EUCREAS (vildagliptine/metformine)***

* Les conclusions sont présentées séparément par produit dans la rubrique 011 Conclusions de la Commission.

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la Commission
Indication(s) concernée(s)	<p>GALVUS (vildagliptine) Dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte : En monothérapie : - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p>En bithérapie orale, en association avec : - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p>En trithérapie orale, en association avec : - un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant</p> <p>La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p> <p>EUCREAS (vildagliptine/metformine) Dans le traitement du diabète de type 2 : - des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. - en association avec un sulfamide hypoglycémiant (c'est-à-dire trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. - en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p>
SMR	<p>FAIBLE dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association avec la metformine, - en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, - en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine. <p>INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, - en bithérapie en association à l'insuline.
ASMR	<p>Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,

- **en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,** compte tenu,
 - de l'absence d'étude clinique démontrant un bénéfice de la vildagliptine par rapport au placebo, sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel,
 - de la seule démonstration de la tolérance cardiovasculaire de la vildagliptine sur la base d'une méta-analyse avec un moindre niveau de preuve que la démonstration apportée par une étude clinique,
 - de l'absence de donnée identifiée suggérant un bénéfice sur un critère cardiovasculaire avec la vildagliptine,
 - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la vildagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
 - de l'absence de données spécifiquement pour ces associations fixes,
 - du profil de tolérance de la vildagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
 - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que GALVUS (vildagliptine) et EUCREAS (vildagliptine/metformine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

ISP

GALVUS (vildagliptine) et EUCREAS (vildagliptine/metformine) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique

Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.

Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.

En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).

Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.

Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en

complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Population cible

La population cible serait au maximum de 1 million de patients diabétiques de type 2.

Autres recommandations

Compte tenu :

- de l'absence de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des gliptines,
- de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à la 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie,
- du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatiques, et un risque de survenue d'événement rare mais grave, du type pemphigoïde bulleuse, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance.

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

Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier

l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

► Synthèse des conclusions (SMR, ASMR) de la réévaluation des gliptines par la Commission de la Transparence

Tableau 1 : Synthèse des conclusions (SMR et ASMR) de la Commission suite à la réévaluation pour les spécialités concernées

	Monothérapie	Bithérapie + metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + metformine + sulfamide	Trithérapie + insuline + metformine
Alogliptine VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg	Pas dans l'AMM	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V
Linagliptine TRAJENTA 5 mg	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	-	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V
Saxagliptine ONGLYZA 5 mg	SMR insuffisant	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR insuffisant	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V
Sitagliptine JANUVIA/XELEVIA 100 mg	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V
Sitagliptine JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V
Vildagliptine GALVUS 50 mg	SMR insuffisant	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR insuffisant	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V

Tableau 2 : Synthèse des conclusions (SMR et ASMR) de la Commission suite à la réévaluation pour les spécialités en association avec la metformine

Associations fixes gliptine/metformine	Patient non contrôlé par metformine seule à dose max tolérée	Relais association libre	Trithérapie avec sulfamide	Trithérapie avec insuline
Alogliptine/metformine VIPDOMET	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V
Linagliptine/metformine JENTADUETO	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V
Saxagliptine/metformine KOMBOGLYZE	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V
Sitagliptine/metformine JANUMET/VELMETIA	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V	SMR modéré ASMR V
Vildagliptine/metformine EUCREAS	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V	SMR faible ASMR V

09	Résumé & discussion	107
09.1	Périmètre de la réévaluation	108
09.2	Données d'efficacité disponibles	108
9.2.1	Etudes cardiovasculaires	108
9.2.2	Données sur le critère intermédiaire biologique de réduction d'HbA1c	110
09.3	Tolérance	112
9.3.1	Atteinte pancréatique	112
9.3.2	Signal d'insuffisance cardiaque	113
9.3.3	Autres signaux de tolérance	114
09.4	Discussion	114
010	Place dans la stratégie thérapeutique	117
011	Conclusions de la Commission	119
011.1	VIPIDIA (alogliptine)	119
11.1.1	Service Médical Rendu	119
11.1.2	Amélioration du Service Médical Rendu	121
011.2	VIPDOMET (alogliptine/metformine)	121
11.2.1	Service Médical Rendu	121
11.2.2	Amélioration du Service Médical Rendu	122
011.3	TRAJENTA (linagliptine)	123
11.3.1	Service Médical Rendu	123
11.3.2	Amélioration du Service Médical Rendu	125
011.4	JENTADUETO (linagliptine/metformine)	125
11.4.1	Service Médical Rendu	125
11.4.2	Amélioration du Service Médical Rendu	126
011.5	ONGLYZA (saxagliptine)	127
11.5.1	Service Médical Rendu	127
11.5.2	Amélioration du Service Médical Rendu	129
011.6	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)	129
11.6.1	Service Médical Rendu	129
11.6.2	Amélioration du Service Médical Rendu	131
011.7	JANUVIA (sitagliptine), XELEVIA (sitagliptine)	131
11.7.1	Service Médical Rendu	131
11.7.2	Amélioration du Service Médical Rendu	133
011.8	JANUMET (sitagliptine/metformine), VELMETIA (sitagliptine/metformine)	134
11.8.1	Service Médical Rendu	134
11.8.2	Amélioration du Service Médical Rendu	135
011.9	GALVUS (vildagliptine)	136
11.9.1	Service Médical Rendu	136
11.9.2	Amélioration du Service Médical Rendu	138
011.10	EUCREAS (vildagliptine/metformine)	138
11.10.1	Service Médical Rendu	138
11.10.2	Amélioration du Service Médical Rendu	140
012	Population cible	141
013	Autres Recommandations de la Commission	141
014	Informations administratives et réglementaires	142
014.1	VIPIDIA (alogliptine)	142
014.2	VIPDOMET (alogliptine/metformine)	143
014.3	TRAJENTA (linagliptine)	144
014.4	JENTADUETO (linagliptine/metformine)	144
014.5	ONGLYZA (saxagliptine)	145
014.6	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)	145
014.7	JANUVIA (sitagliptine)	146
014.8	XELEVIA (sitagliptine)	147
014.9	JANUMET (sitagliptine/metformine)	147
014.10	VELMETIA (sitagliptine/metformine)	148
014.11	GALVUS (vildagliptine)	148
014.12	EUCREAS (vildagliptine/metformine)	149

015	ANNEXE 1 : indications de l'AMM, indications remboursables et posologie des spécialités concernées par la reevaluation	150
016	ANNEXE 2 : Informations sur l'indication évaluée au niveau international	159
016.1	VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine).....	159
016.2	TRAJENTA (linagliptine).....	159
016.3	JENTADUETO (linagliptine/metformine).....	160
016.4	ONGLYZA (saxagliptine).....	161
016.5	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine).....	161
016.6	JANUVIA (sitagliptine).....	162
016.7	XELEVIA (sitagliptine).....	163
016.8	JANUMET (sitagliptine/metformine).....	163
016.9	VELMETIA (sitagliptine/metformine).....	164
016.10	GALVUS (vildagliptine), EUCREAS (vildagliptine/metformine).....	164
017	ANNEXE 3 : Rappel des précédentes évaluations	166
017.1	VIPIDIA (alogliptine).....	166
017.2	VIPDOMET (alogliptine/metformine).....	166
017.3	TRAJENTA (linagliptine).....	167
017.4	JENTADUETO (linagliptine/metformine).....	168
017.5	ONGLYZA (saxagliptine).....	169
017.6	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine).....	171
017.7	JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg (sitagliptine).....	173
17.7.1	JANUVIA 100 mg (sitagliptine).....	173
17.7.2	JANUVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine).....	174
17.7.3	JANUVIA 50 mg (sitagliptine).....	174
017.8	JANUMET (sitagliptine/metformine).....	175
017.9	XELEVIA (sitagliptine).....	175
17.9.1	XELEVIA 100 mg (sitagliptine).....	175
17.9.2	VELMETIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine).....	176
017.10	VELMETIA (sitagliptine/metformine).....	177
017.11	GALVUS (vildagliptine).....	177
017.12	EUCREAS (vildagliptine/metformine).....	178
018	ANNEXE 4 : résultats des études précédemment évaluées par la Commission ayant comme critère de jugement principal intermédiaire la variation d'HbA1c	180
018.1	VIPIDIA (alogliptine).....	180
018.2	VIPDOMET (alogliptine/metformine).....	182
018.3	TRAJENTA (linagliptine).....	182
018.4	JENTADUETO (linagliptine/metformine).....	184
018.5	ONGLYZA (saxagliptine).....	184
018.6	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine).....	187
018.7	JANUVIA (sitagliptine).....	188
018.8	JANUMET (sitagliptine/metformine).....	196
018.9	GALVUS (vildagliptine).....	196
018.10	EUCREAS (vildagliptine/metformine).....	200

01 CONTEXTE - PERIMETRE DE LA REEVALUATION

La Commission de la Transparence (CT) a réévalué les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2), ou gliflozines indiqués dans le diabète de type 2 dans des avis en date :

- du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine)
- et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

Compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour ces 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine, la Commission a souhaité réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP-4 ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines.

Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités concernées.

Pour rappel, une réévaluation de ces 2 classes de médicaments anti-diabétiques de type 2 avait été demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission de Transparence en juillet 2013¹, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Cette demande avait été clôturée car aucune preuve n'était un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restaient néanmoins à surveiller².

Le présent rapport concerne uniquement la réévaluation des gliptines, les analogues du GLP-1 font l'objet d'un rapport distinct.

01.1 Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4

Les médicaments appartenant à la classe des gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), sont des agents « incrétino-potentiateurs », qui empêchent la dégradation des hormones incrétines via l'inhibition de l'enzyme DPP-4 qui dégrade les hormones actives en métabolites inactifs. Les effets périphériques sont dominés par une majoration de la sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon, toutes deux de façon glucose-dépendante, régulant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales, sans induire d'hypoglycémie³. Les gliptines ont une élimination rénale et un métabolisme rénal (à l'exception de la linagliptine non commercialisée en France), leur posologie doit être ajustée en cas d'altération de la fonction rénale.

A ce jour, cette classe comporte 5 molécules ayant une AMM en France : l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, et la vildagliptine. La réévaluation porte sur ces 5 molécules, qui ont toutes fait l'objet d'une évaluation précédente par la Commission.

Toutes ces molécules ont également l'AMM sous forme d'associations fixes avec la metformine, ces spécialités en association font aussi l'objet de cette réévaluation.

Toutes ces spécialités s'administrent par voie orale.

Les spécialités ayant l'AMM et déjà évaluées par la CT concernées par la présente réévaluation sont :

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. JANUVIA 50 mg, 100 mg. Renouvellement d'inscription, réévaluation du SMR de JANUVIA 50 mg à la demande du laboratoire. 17/06/2015.

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

³ SFD. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019.

- VIPIDIA (alogliptine) 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé
- VIPDOMET (alogliptine/metformine) 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- TRAJENTA (linagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé
- JENTADUETO (linagliptine/metformine) 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- ONGLYZA (saxagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé
- KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- JANUVIA (sitagliptine) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé⁴
- XELEVIA (sitagliptine) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé⁴
- JANUMET (sitagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé⁵
- VELMETIA (sitagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé⁵
- GALVUS (vildagliptine) 50 mg, comprimé pelliculé
- EUCREAS (vildagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

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

- **EUCREAS (vildagliptine/metformine) 50 mg/ 850 mg**, comprimé pelliculé (avis du 29/04/2009 : SMR insuffisant en raison d'un dosage de metformine non adapté).
- **ONGLYZA (saxagliptine) 2,5 mg**, comprimé pelliculé car la demande examinée par la Commission de la Transparence le 7 septembre 2011 et ayant donné lieu à un projet d'avis (SMR insuffisant) adopté le 21 septembre 2011, a été retirée par le demandeur.
- **JALRA (vildagliptine) 50 mg**, comprimé pelliculé, spécialité co-marketing de GALVUS (vildagliptine) radiée des listes du remboursement
- **ICANDRA (vildagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg**, comprimé pelliculé, spécialité co-marketing de EUCREAS (vildagliptine/metformine) radiée des listes du remboursement.

Ces molécules sont uniquement indiquées dans le diabète de type 2. Les indications de l'AMM, les indications remboursables et les posologies des spécialités concernées par la réévaluation des gliptines figurent en annexe 1.

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

Bien qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les études portant sur la variation de ce critère de jugement biologique intermédiaire, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM. En complément, les résultats d'études sur des critères de jugement cardiovasculaires ont été générées et sont désormais disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les gliptines, les analogues du GLP1 et les gliflozines. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance cardiovasculaire avec la rosiglitazone (thiazolidinedione)⁶, la FDA, depuis 2008⁷, et l'EMA⁸, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention ou du maintien d'une AMM une étude de tolérance cardiovasculaire afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardiovasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE (« 3 points Major Adverse Cardiac Events »). Le 3P-MACE comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. A noter l'utilisation parfois du critère de jugement 4P-MACE, avec l'ajout du critère hospitalisation pour angor instable, en sus des critères du 3P-MACE.

⁴ JANUVIA (sitagliptine) et XELEVIA (sitagliptine) sont des co-marketing.

⁵ JANUMET (sitagliptine/metformine) et VELMETIA (sitagliptine/metformine) sont des co-marketing.

⁶ ANSM. Suspension de l'AMM des médicaments antidiabétiques contenant de la rosiglitazone (Avandia, Avandamet et Avaglim). 23/09/2010.

⁷ US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

⁸ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits: "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

Ces études prévoient une non-infériorité versus placebo (pour répondre aux exigences des autorités), et en cas de non-infériorité démontrée, une analyse de supériorité peut être prévue au protocole.

De telles études ont été réalisées pour 3 molécules de la classe des gliflozines avec :

- l'étude EMPA-REG OUTCOME pour l'empagliflozine⁹,
- le programme CANVAS^{10,11,12,13} pour la canagliflozine¹⁴,
- l'étude DECLARE-TIMI 58 pour la dapagliflozine¹⁵.

Compte tenu des résultats de ces études et face à l'accumulation de nouvelles études scientifiques, toutes convergentes, démontrant l'intérêt des gliflozines sur la protection cardiovasculaire ainsi que sur la protection rénale pour la canagliflozine, la CT a fait évoluer ses évaluations chez les patients diabétiques de type 2, en prévention primaire ou en prévention secondaire.

De plus, la canagliflozine¹⁶ a démontré un bénéfice chez le patient avec un diabète de type 2 compliqué d'une maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou ARA II dans l'étude CREDENCE¹⁷ sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire ».

Dans la classe des analogues du GLP-1, seules les études LEADER avec le liraglutide^{18,19} et l'étude REWIND²⁰ avec le dulaglutide ont démontré une supériorité sur le critère de jugement composite 3P-MACE. Les autres études précédemment évaluées par la Commission, l'étude ELIXA avec le lixisénatide²¹, l'étude EXSCEL avec l'exénatide²², l'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide injectable²³, l'étude PIONEER 6 avec le sémaglutide oral²⁴ ont seulement démontré une non-infériorité par rapport au placebo sur ce critère de jugement composite 3P-MACE ou 4P-MACE (étude ELIXA)²⁵.

Dans la classe des gliptines, la Commission a précédemment évalué :

- l'étude EXAMINE²⁶ avec l'alogliptine²⁷ en 2014,

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. JARDIANCE SYNJARDY. 21/10/2020.

¹⁰ Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2013;166(2):217-223. e211.

¹¹ Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):387-393.

¹² Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.

¹³ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(7):926-935.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence. INVOKANA. 21/10/2020.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence. FORXIGA XIGDUO. 18/11/2020.

¹⁶ à la posologie de 100 mg/jour.

¹⁷ 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):462-472.

¹⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

²⁰ 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.

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

²² HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/09/2018.

²³ HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

²⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence RYBELSUS. 16/12/2020.

²⁵ Avec une marge de non infériorité de 1,6 pour le sémaglutide et une marge de 1,3 pour les autres molécules.

²⁶ White WB, Bakris GL, Bergental RM et col. EXamination of CArdiovascular OutcoMes with AlogliptIN versus Standard of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:620-626.

²⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

- l'étude SAVOR-TIMI 53^{75,76,77,78} avec la saxagliptine²⁸ en 2015,
- l'étude TECOS²⁹ avec la sitagliptine³⁰ en 2019.

Ces études ont toutes démontré la non-infériorité de la gliptine par rapport au placebo sur le critère composite cardiovasculaire 3P-MACE (ou 4P-MACE pour la sitagliptine), aucune de ces études n'ayant mis en évidence une supériorité sur ce critère. La Commission n'a jamais évalué ce type d'étude avec la vildagliptine et la linagliptine. Par ailleurs, l'étude SAVOR-TIMI 53^{74,75,76,77} avait suggéré une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

01.3 Evaluation antérieure des gliptines par la Commission

Les 1^{ères} évaluations de ces médicaments par la Commission de la Transparence reposaient toutes sur des études de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), majoritairement versus placebo, avec quelques études versus comparateur actif (sulfamides hypoglycémisants et une étude versus metformine). Ces études versus placebo ont démontré une réduction sur ce critère de jugement biologique intermédiaire, avec une différence entre les groupes allant de 0,40 % à 1 % par rapport au placebo selon les molécules.

Des études ont démontré une non-infériorité³¹ en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport à des sulfamides hypoglycémisants : versus glipizide avec l'alogliptine et la sitagliptine, versus glimépiride avec la vildagliptine. Une étude vildagliptine versus glipizide n'a pas mis en évidence de non-infériorité sur le critère de variation d'HbA1c.

Une étude (P049) a démontré une non-infériorité en termes de réduction du taux d'HbA1c de la sitagliptine par rapport à la metformine après 24 semaines de traitement.

Le profil de tolérance des gliptines était à surveiller, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments.

Leur effet pondéral est neutre et ces molécules ne comportent pas de risque hypoglycémique en dehors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline³.

Une synthèse des conclusions de la Commission (SMR et ASMR) actuellement en vigueur pour les gliptines figure dans les tableaux 3 et 4.

La Commission a rendu, entre juin 2007 pour la sitagliptine, 1^{ère} molécule évaluée de cette classe, et octobre 2014 pour la dernière molécule évaluée de cette classe l'alogliptine, des avis favorables au remboursement pour ces médicaments avec des SMR suffisants (faible, modéré ou important selon les indications) dans des périmètres restreints uniquement en association bi- ou trithérapie avec d'autres antidiabétiques et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 uniquement pour JANUVIA et XELEVIA 100 mg (sitagliptine) en bithérapie avec la metformine. Toutes les autres évaluations de la Commission de la Transparence ont conduit à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

En monothérapie, le SMR de toutes ces spécialités est insuffisant ; les données fournies à l'appui, uniquement des études versus placebo, n'ayant pas permis l'octroi d'un SMR suffisant. Ces spécialités ne sont donc actuellement pas recommandées en première intention dans le traitement du diabète de type 2.

²⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

²⁹ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

³⁰ HAS; Avis de la commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

³¹ Avec une marge de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations.

Toutefois, en monothérapie, les spécialités à base de sitagliptine dosées à 25 mg³² et 50 mg adaptées à l'insuffisant rénal, sont une alternative, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

Les spécialités VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine), TRAJENTA (linagliptine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUVIA (sitagliptine) 25 mg (dosage adapté à l'insuffisant rénal) ne sont pas remboursables, malgré un avis favorable au remboursement de la Commission de la Transparence.

01.4 Périmètre de la réévaluation des gliptines

Les spécialités concernées par la présente réévaluation sont :

- VIPIDIA (alogliptine) 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé
- VIPDOMET (alogliptine/metformine) 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- TRAJENTA (linagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé
- JENTADUETO (linagliptine/metformine) 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- ONGLYZA (saxagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé
- KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé
- JANUVIA (sitagliptine) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé⁴
- XELEVIA (sitagliptine) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé⁴
- JANUMET (sitagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé⁵
- VELMETIA (sitagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé⁵
- GALVUS (vildagliptine) 50 mg, comprimé pelliculé
- EUCREAS (vildagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Ces spécialités sont indiquées dans leur AMM en monothérapie (excepté pour VIPIDIA (alogliptine)) ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline. Le libellé précis de leur indication AMM figure au paragraphe 03 Indications thérapeutiques.

La Commission s'attachera particulièrement à l'analyse des résultats d'études portant sur des critères cardiovasculaires et rénaux. En effet, dans la mesure où aucune corrélation n'a démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les résultats d'études portant uniquement sur le critère biologique intermédiaire de variation d'HbA1c présentent aujourd'hui un intérêt plus limité.

De plus, un point sera fait sur leur tolérance, compte tenu notamment de l'historique de signaux d'alertes relatifs à d'éventuels événements pancréatiques liés à la prise de ces médicaments.

³² Ce dosage n'est pas disponible en France.

Tableau 3 : Synthèse des conclusions (SMR et ASMR) actuelles de la Commission pour les spécialités concernées par la réévaluation

	Monothérapie	Bithérapie + metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + metformine + sulfamide	Trithérapie + insuline + metformine
Alogliptine VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg ³³	Pas dans l'AMM	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR insuffisant	SMR insuffisant	SMR modéré ASMR V
Linagliptine TRAJENTA 5 mg ³⁴	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	Pas dans l'AMM ³⁵	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V
Saxagliptine ONGLYZA 5 mg ³⁶	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR faible ASMR V
Sitagliptine JANUVIA/XELEVIA 100 mg ³⁷	SMR insuffisant	SMR important ASMR IV	SMR faible ASMR V	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V
Sitagliptine JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg ^{38,39}	SMR faible ASMR V	SMR important	SMR faible ASMR V	SMR insuffisant	SMR important	SMR important
Vildagliptine GALVUS 50 mg ⁴⁰	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR insuffisant	SMR important ASMR V	SMR modéré ASMR V

³³ Date de l'avis d'inscription : 1/10/2014

³⁴ Date de l'avis d'inscription : 20/06/2012

³⁵ A la date de l'évaluation.

³⁶ Date de l'avis d'inscription : 02/12/2009

³⁷ Date de l'avis d'inscription : 6/06/2007

³⁸ Date de l'avis d'inscription : 17/06/2015

³⁹ Dosage spécifique pour les patients avec insuffisance rénale

⁴⁰ Date de l'avis d'inscription : 10/12/2008

Tableau 4 : Synthèse des conclusions (SMR et ASMR) actuelles de la Commission pour les spécialités en association avec la metformine concernées par la réévaluation

Associations fixes gliptine/metformine	Patient non contrôlé par metformine seule à dose max tolérée	Relais association libre	Trithérapie avec sulfamide	Trithérapie avec insuline
Alogliptine/metformine VIPDOMET	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	-	SMR modéré ASMR V
Linagliptine/metformine JENTADUETO	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	-
Saxagliptine/metformine KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg ⁴¹	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR faible ASMR V
Sitagliptine/metformine JANUMET/VELMETIA 50 mg/1000 mg ⁴²	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V
Vildagliptine/metformine EUCREAS 50mg/1000 mg ⁴³	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR important ASMR V	SMR modéré ASMR V

⁴¹ Date de l'avis d'inscription : 14/03/2012

⁴² Date de l'avis d'inscription : 29/04/2009

⁴³ Date de l'avis d'inscription : 29/04/2009

02 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 sucrés⁴⁴.

Le diabète de type 2 (DT2) n'est pas une entité propre et représente un groupe de maladies hétérogènes⁴⁵. 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, etc⁴⁶.

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)⁴⁷.

Les données du registre suédois publiées en 2015⁴⁸ 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.

La prévention des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires et la diminution de la mortalité sont des objectifs de la prise en charge. La réduction de l'HbA1c pourrait avoir un rôle pour contrôler les microangiopathies/complications spécifiques du diabète, tel que suggéré au travers des données de suivi de l'étude ACCORD, cependant sans aucune démonstration formelle de causalité.

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 du myocarde 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 HAS⁴⁹, 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 cardiovasculaire, 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,

⁴⁴ 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.

⁴⁵ 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>

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

⁴⁷ 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.

⁴⁸ Mauro Tancredi, M. Det al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:1720-32.

⁴⁹ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

de comorbidité grave avérée, d'espérance de vie limitée (< 5 ans), de longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et ceux 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,
- évoluée⁵⁰, 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 ; une éducation thérapeutique est essentielle** en vue d'atteindre les objectifs.

En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique avec les mesures non médicamenteuses, un traitement médicamenteux est instauré, en complément du maintien de ces mesures.

- **Données disponibles pour les traitements médicamenteux du diabète**

La réévaluation des gliflozines indiquées dans le diabète de type 2 a mis en évidence l'intérêt particulier de ces molécules chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire ; les études sur des critères cardiovasculaires ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du critère 3P-MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine⁵¹.

Avec les analogues du GLP-1, il a été mis en évidence une supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE uniquement avec le liraglutide^{52,53} et avec le dulaglutide⁵⁴. Par conséquent, si le choix se porte sur la prescription d'un analogue du GLP-1, TRULICITY (dulaglutide) ou VICTOZA (liraglutide) peuvent être choisis en première intention⁵⁵.

S'agissant des traitements médicamenteux plus anciens, aucun essai randomisé prospectif n'a permis de montrer une réduction de la morbi-mortalité, avec les molécules suivantes : insuline, sulfonylurée, metformine, inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales (IAG), thiazolidinediones (TZD).

Les données initiales s'appuient sur des démonstrations de réduction de l'HbA1c, ainsi que sur des données épidémiologiques qui 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 de causalité entre la réduction de l'HbA1c et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire ou de mortalité.

- **Stratégie thérapeutique**

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, 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.

⁵⁰ 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 antérieure [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

⁵¹ Avis en date du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

⁵² HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/04/2017.

⁵³ HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

⁵⁴ à la posologie de 1,5 mg/semaine.

⁵⁵ HAS, Avis de la Commission de la Transparence TRULICITY. 2/12/2020.

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine 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 hypoglycémiant⁵⁶. 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 molécules utilisables en seconde ou troisième ligne** de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogue 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 recommandations de la HAS sont en cours d'actualisation.

- **Conclusions précédentes de la Commission sur la place des gliptines dans la prise en charge du diabète de type 2**

Lors de l'examen des demandes d'inscription au remboursement des premières gliptines, antérieurement aux recommandations de la HAS de 2013, la Commission avait positionné l'alogliptine⁵⁷, la sitagliptine⁵⁸, la saxagliptine⁵⁹, la vildagliptine⁶⁰, la linagliptine⁶¹ comme étant des **moyens thérapeutiques supplémentaires de prise en charge des patients DT2, lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie** (taux d'HbA1c > 6,5 % malgré des mesures hygiéno-diététiques et une monothérapie par metformine) et uniquement en association en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

Ces spécialités ne sont actuellement pas recommandées et pas remboursables en monothérapie dans le traitement du diabète de type 2, même si toutes les gliptines, sauf l'alogliptine, ont l'indication dans leur AMM en monothérapie. Excepté chez l'insuffisant rénal, la sitagliptine en monothérapie est une alternative, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

En l'absence de données cliniques probantes, la Commission de la Transparence a estimé que les gliptines n'ont **pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline**^{62,63,64,65}. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Les gliptines représentent une option thérapeutique en trithérapie, en ajout à la bithérapie insuline + metformine chez les patients non contrôlés par cette bithérapie et qui ne peuvent être traités par un sulfamide hypoglycémiant^{63,63,64,65}.

Chez le patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale, JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), ONGLYZA (saxagliptine) et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits avec une adaptation de posologie, y compris en cas d'insuffisance rénale sévère.

⁵⁶ Avis en date du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

⁵⁷ Avis de la commission de la Transparence. VIDIPIA. 01/10/2014.

⁵⁸ Avis de la commission de la Transparence. JANUVIA 100 mg/XELEVIA 100 mg. 06/06/2007.

⁵⁹ Avis de la commission de la Transparence. ONGLYZA 5 mg. 02/12/2009.

⁶⁰ Avis de la commission de la Transparence. GALVUS 50 mg. 10/12/2008.

⁶¹ Avis de la commission de la Transparence. TRAJENTA 5 mg. 20/06/2012.

⁶² Avis de la commission de la Transparence. JANUVIA 100 mg/XELEVIA 100 mg. 18/07/2012.

⁶³ Avis de la commission de la Transparence. GALVUS 50 mg. 29/10/2014.

⁶⁴ Avis de la commission de la Transparence. TRAJENTA 5 mg. 20/03/2013.

⁶⁵ Avis de la commission de la Transparence. ONGLYZA 5 mg. 15/05/2013.

Il existe néanmoins des particularités pour certaines spécialités :

- GALVUS (vildagliptine) doit être utilisé avec prudence chez les patients sous hémodialyse avec une insuffisance rénale terminale, alors qu'ONGLYZA (saxagliptine) n'est pas recommandé pour ces patients.
- JANUVIA (sitagliptine) peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG \geq 15 et $<$ 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (DFG $<$ 15 mL/min), y compris celles nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, avec une posologie réduite de 25 mg une fois par jour (ce dosage n'est pas disponible en France malgré un avis favorable à sa prise en charge).

Chez l'insuffisant rénal, la sitagliptine en monothérapie est une alternative, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline

Jusqu'à ce jour, avec la saxagliptine⁶⁶, l'alogliptine⁶⁷, la sitagliptine⁶⁸, il n'a pas été mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement composite cardiovasculaire 3P-MACE, seule une non-infériorité par rapport au placebo a été démontrée. L'étude SAVOR-TIMI 53^{74,75,76,77} avait suggéré une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie. La Commission n'a jamais été examinée d'étude sur des critères cardiovasculaires avec la vildagliptine et la linagliptine.

- **Besoin médical**

Le besoin médical dans le diabète de type 2, est actuellement partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. De plus, la canagliflozine a démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale.

Il existe un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 VIPIDIA (alogliptine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« VIPIDIA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles sur diverses associations). »

03.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« VIPDOMET est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de diabète de type 2 :

⁶⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

⁶⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

⁶⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence JANUVIA. 20/03/2019.

- en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine.
- en association à la pioglitazone (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine et de la pioglitazone.
- en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat. »

03.3 TRAJENTA (linagliptine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« TRAJENTA est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :

- En monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.
- En association, en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

03.4 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« JENTADUETO est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule.
- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments.
- chez les patients déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts. »

03.5 ONGLYZA (saxagliptine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie 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 d'une contre-indication,
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles concernant les différentes associations). »

03.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« KOMBOGLYZE est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle

adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles concernant les différentes associations).

- chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.»

03.7 **JANUVIA (sitagliptine)**

L'indication de l'AMM est la suivante :

« Chez les patients diabétiques adultes de type 2, JANUVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :

En monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée

En bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR γ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

En trithérapie orale, en association à :

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un agoniste des récepteurs PPAR γ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR γ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

JANUVIA est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

03.8 **XELEVIA (sitagliptine)**

L'indication de l'AMM est la suivante :

« Chez les patients diabétiques adultes de type 2, XELEVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :

En monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée

En bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPAR γ) (thiazolidinedione)⁶⁹, lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

En trithérapie orale, en association à :

- un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- un agoniste des récepteurs PPAR γ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR γ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

XELEVIA est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

03.9 JANUMET (sitagliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET 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 γ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR γ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- 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. »

03.10 VELMETIA (sitagliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« VELMETIA 50 mg/1000mg 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.

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. »

⁶⁹ Indications caduques car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

03.11 GALVUS (vildagliptine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :

En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En bithérapie orale, en association avec

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant. »

03.12 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

L'indication de l'AMM est la suivante :

« EUCREAS 50 mg/1000 mg est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 :

- dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
- en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP des spécialités concernées par la réévaluation.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

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

Au stade de la prise en charge médicamenteuse, les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux utilisés en monothérapie ou en association dans le diabète de type 2.

En monothérapie⁷⁰, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) chez l'insuffisant rénal sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline.

En bithérapie avec la metformine chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine, les CCP sont : gliflozine, sulfamide hypoglycémiant, autre gliptine, glinide, analogue du GLP1 par voie injectable, insuline.

En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant chez des patients avec DT 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement par voie orale à base de sulfamide en monothérapie, et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée : gliflozine, autre gliptine, inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, analogue du GLP1 par voie injectable.

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine + sulfamide hypoglycémiant : gliflozine, autre gliptine, inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, analogue du GLP1 par voie injectable.

En trithérapie avec l'insuline et la metformine chez les patients avec DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine : gliflozine, autre gliptine, analogue du GLP1, insuline rapide.

Dans l'indication de leur AMM dans le diabète de type 2 en monothérapie et en association, les CCP des gliptines sont les médicaments du diabète de type 2 listés dans le tableau 5 ci-après.

⁷⁰ Indication actuellement non remboursable des gliptines excepté pour la sitagliptine chez l'insuffisant rénal.

Tableau 5 : Comparateurs cliniquement pertinents

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Biguanide (voie orale)					
Metformine			Important		Oui
Insulinosécréteurs (voie orale)					
Sulfamides hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide, glipizide et glimépiride)			Important		Oui
Inhibiteurs de l'alpha- glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	7/03/2018 5/09/2012 (RI)	Important		Oui
Répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	4/03/2015 (RI)	Important		Oui
Analogues du GLP-1 (voie injectable)					
Dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	2/12/2020	Insuffisant en monothérapie et en bithérapie + insuline Important en bithérapie + metformine, en trithérapie + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant	IV	Oui
Exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en bithérapie : + insuline	IV V IV -	Oui
Exénatide	BYDUREON 2 mg (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 (Novo Nordisk)	5/12/2018	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline	IV V IV -	Oui
Sémaglutide	OZEMPIC (Novo Nordisk)	20/02/2019	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V V	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
			Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + sulfamide hypoglycémiant et + insuline basale, en trithérapie + metformine + insuline basale	- - -	
<i>Gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</i>					
Sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	Important en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	
Vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
Saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Faible en trithérapie : + insuline + metformine	V	
Linagliptine et son association fixe avec la metformine	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non
		20/06/2012			
		20/03/2013			
Alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V	Non
			Insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	-	
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
<i>Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 ou gliflozines (voie orale)</i>					
Empagliflozine et son association fixe avec la metformine (SYNJARDY)	JARDIANCE 10 mg, 25 mg (Boehringer Ingelheim)	21/10/2020	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV dans la prise en charge	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Dapagliflozine et son association fixe avec la metformine (XIGDUO)	FORXIGA 10 mg, comprimé (AstraZeneca)	18/11/2020	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV dans la prise en charge	Oui
Canagliflozine	INVOKANA 100 mg comprimé (Janssen Cilag)	21/10/2020	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Traitement des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV (bi et trithéra) ASMR III (maladie rénale) dans la prise en charge	Non
Canagliflozine et son association fixe avec la metformine (VOKANAMET)	INVOKANA 300 mg (Janssen Cilag)	05/11/2014	Important : Bithérapie : + metformine Trithérapie : + metformine + sulfamide Modéré : Trithérapie : + metformine + insuline Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non
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 (Novonordisk)	19/07/2017	Important	ASMR V par rapport à NOVORAPID	Oui
Insuline lispro	HUMALOG (Lilly)	19/07/2017	Important	-	Oui
Insuline lispro	LYUMJEV (Lilly)	10/06/2020	Important	ASMR V par rapport à HUMALOG	Oui
Insuline glulisine	APIDRA (Sanofi-Aventis)	03/02/2016	Important	-	Oui
Insuline asparte	NOVORAPID	17/06/2015	Important	-	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
	(NovoNordisk)				
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
Insuline glargine	LANTUS (Sanofi)	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

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, les analogues du GLP-1 LYXUMIA (lixisénatide)⁷¹, SULIQUA (lixisénatide/insuline glargine) et RYBELSUS (sémaglutide) ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

STEGLATRO (ertugliflozine)⁷² et ses associations fixes, appartenant à la classe des gliflozines, dont le SMR est insuffisant, ne sont pas non plus retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

⁷¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 08/06/2016

⁷² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2019.

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 mesures devront être maintenues lors de la mise sous traitement médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des gliptines sont les médicaments cités dans les tableaux mentionnés au paragraphe 05.1, qui varient selon la ligne de traitement médicamenteux, lequel est systématiquement associé au régime et à l'exercice physique.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cf annexe 2.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Pour rappel, les conclusions de la Commission en vigueur sur le SMR et l'ASMR sont synthétisées dans le tableau 3 page 24 et le tableau 4 page 25. Pour plus de détails cf annexe 3.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En préambule de la présentation détaillée des résultats des nouvelles études cliniques d'efficacité (au chapitre 08.2) et de tolérance (au chapitre 08.4), l'ensemble des données disponibles est rappelé de manière synthétique dans le paragraphe 08.1, pour chaque molécule concernée par la réévaluation.

Pour chacune des molécules, en premier lieu sont rappelées les études, précédemment évaluées par la Commission. Il s'agit des études d'efficacité et de tolérance sur le critère intermédiaire biologique, variation de l'HbA1c ainsi que des études sur des critères cardiovasculaires le cas échéant.

Les résultats des études sur des critères cardiovasculaires ayant été précédemment évaluées par la Commission, extraits des précédents avis de la Commission, sont rappelés au paragraphe 8.2.1. Les résultats des études précédemment évaluées par la Commission sur le critère de variation de l'HbA1c, extraits des précédents avis de la Commission, figurent en annexe 4.

En second lieu, sont présentées les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation. Pour chaque molécule, les nouvelles données cliniques fournies par les laboratoires sont d'abord listées synthétiquement dans le chapitre 08.1, puis les résultats de chaque étude sont détaillés dans les chapitres 08.2 efficacité et 08.4 tolérance.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie.

Enfin, le résultat d'une méta-analyse ayant analysé les effets sur la mortalité et les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines, des gliptines et des analogues du GLP-1 est présentée au paragraphe 8.2.3.

Au regard du niveau de preuve des études disponibles, il n'a pas été réalisé de recherche bibliographique complémentaire pour cette réévaluation.

08.1 Présentation synthétique des données disponibles (déjà analysées par la Commission et nouvelles données), molécule par molécule

8.1.1 VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine)

8.1.1.1 Données précédemment évaluées par la Commission

▶ VIPIDIA (alogliptine)

Dans l'avis d'inscription en date du 1/10/2014, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'alogliptine dans **5 études cliniques de phase III** réalisées chez des patients diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat et traités par alogliptine 12,5 mg (dose recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée) et 25 mg (dose quotidienne recommandée) :

- **en monothérapie versus placebo** dans l'étude 01010 (étude hors AMM) ;
- **en bithérapie avec la metformine** dans 2 études versus :
 - l'association **metformine/placebo** dans l'étude 00811,
 - la bithérapie **metformine/glipizide** dans l'étude ENDURE (305),
- **en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant** (glibenclamide) versus l'association glibenclamide + **placebo** dans l'étude 00712,
- **en association avec l'insuline avec ou sans metformine versus placebo** dans l'étude 01113.

La Commission avait évalué les résultats de **l'étude cardiovasculaire EXAMINE²⁶ (402)**, ainsi qu'une étude de suivi réalisée chez les patients inclus dans les études mentionnées ci-dessus (étude OLE 012).

▶ VIPDOMET (alogliptine/metformine)

Dans son avis d'inscription en date du 1/10/2014, la Commission a examiné les données d'une étude de bioéquivalence, l'étude de tolérance cardiovasculaire EXAMINE ainsi que les 3 études cliniques de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine

8.1.1.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique et a procédé à une mise à jour des informations de pharmacovigilance qui sont présentées dans le chapitre tolérance.

8.1.2 TRAJENTA (linagliptine), JENTADUETO (linagliptine/metformine)

8.1.2.1 Données précédemment évaluées par la Commission

▶ TRAJENTA (linagliptine)

Dans son avis d'inscription en date du 20/06/2012, la Commission avait analysé les résultats issus de :

- **3 études de phase III**, randomisées en double aveugle, **versus placebo**, réalisées :
 - en **monothérapie** chez le patient insuffisamment contrôlé et chez lequel la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée (étude 1218.50) ;
 - en **bithérapie en association à la metformine** chez le patient insuffisamment contrôlé par la metformine seule (étude 1218.17) ;
 - en **trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine** (étude 1218.18).

La plupart de ces études ont fait l'objet d'un suivi ouvert d'une durée de 78 semaines.

- une **étude de non-infériorité versus comparateur actif, le glimépiride en association à la metformine** (étude 1218.20).

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle **versus placebo réalisée chez l'insuffisant rénal sévère** (étude 1218.43).

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle **versus placebo réalisée chez le patient âgé de plus de 70 ans** (étude 1218.63).

Dans son avis, la Commission avait relevé que l'étude CAROLINA qui avait pour objectif de démontrer la tolérance cardiovasculaire en termes de survenue d'événements cardiovasculaires de la linagliptine versus un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, était en cours. Cette étude est terminée et a été intégrée au RCP de TRAJENTA (linagliptine). Le laboratoire a fourni cette étude dans le cadre de la présente réévaluation (cf paragraphe 8.1.2.2).

■ **JENTADUETO (linagliptine/metformine)**

Dans son avis d'inscription en date du 5/09/2012, la Commission avait analysé :

- une étude de pharmacocinétique (étude 1218.04) ayant démontré l'absence d'interaction entre la linagliptine et la metformine,

- une étude (étude 1218.62) ayant démontré, après 12 semaines de traitement, chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule, la non-infériorité, en association à la metformine, de l'administration de la linagliptine à la posologie de 2,5 mg 2 fois/jour à celle de 5 mg une fois par jour,

- une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe linagliptine 2,5 mg/jour - metformine 1 000 mg/jour et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses (étude 1288.1).

Le laboratoire avait fourni les résultats de 3 études de phase III (étude 1218.17, étude 1218.18, étude 1218.20) évaluées pour TRAJENTA (linagliptine).

8.1.2.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire a fourni 2 études portant sur des critères de jugement cardiovasculaires :

- l'étude CAROLINA, de non-infériorité puis de supériorité, versus glimépiride,
- et l'étude CARMELINA, de non-infériorité puis de supériorité, versus placebo.

Leurs résultats sont présentés au chapitre 8.2.1.

8.1.3 ONGLYZA (saxagliptine), KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

8.1.3.1 Données précédemment évaluées par la Commission

▶ ONGLYZA (saxagliptine)

Dans son avis d'inscription en date du 2/12/2009, la Commission avait évalué les résultats de 3 études évaluant l'efficacité de la saxagliptine **versus placebo** :

- étude CV181014, réalisée en **association à la metformine** chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule
- étude CV181040, réalisée en **association à un sulfamide hypoglycémiant, le glibenclamide (DAONIL)** chez des patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide seul
- étude CV181013, réalisée en association à une glitazone¹³⁹ (pioglitazone ou rosiglitazone) chez des patients insuffisamment contrôlés par une glitazone seule.

Et d'une étude CV181056⁷³ évaluant l'efficacité de la saxagliptine **versus la sitagliptine en association à la metformine** chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 15/05/2013, la Commission avait évalué les résultats d'une étude pivot (étude CV181057⁷⁴), randomisée, en double aveugle, évaluant la saxagliptine **versus placebo en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine**, chez des patients insuffisamment contrôlés par insulinothérapie seule ou par l'association insuline/metformine.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 23/07/2014, la Commission avait évalué les résultats d'une étude de phase IIIb randomisée, double aveugle, contrôlée **versus placebo**, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5 mg/jour) à un traitement **par sulfamide et metformine** ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie (étude D1680L00006).

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 1/07/2015, la Commission a évalué les résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53^{75,76,77,78} portant sur des critères cardiovasculaires.

Une étude (GENERATION) non publiée de phase IIIb/IV, randomisée, en double aveugle versus glimépiride sur une période de 52 semaines portant sur 720 patients âgés de plus de 65 ans (moyenne d'âge : 72,6 ans) non contrôlés par metformine seule n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère, avec un pourcentage de patients répondeurs de 37,9 % dans le groupe saxagliptine et 38,2 % dans le **groupe glimépiride**.

Une étude (PROMPT)⁷⁹ de comparaison de l'efficacité et de la tolérance à 24 semaines de 2 stratégies de traitement :

- l'ajout de saxagliptine à la metformine à posologie submaximale (1500 à 1700 mg/jour),
- l'augmentation posologique de la metformine en monothérapie,

⁷³ Scéen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptine in combinaison with metformin compared with sitagliptin in combinaison with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.

⁷⁴ Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin.* 2012 Apr;28(4):513-23.

⁷⁵ Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26.

⁷⁶ Scirica BM et al. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. *Am Heart J.* 2011 Nov;162(5):818-825.

⁷⁷ Scirica BM et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation.* 2014 Oct 28;130(18):1579-88.

⁷⁸ Udell JA et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate or Severe Renal Impairment: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):696-705.

⁷⁹ Hermans et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct;28(10):1635-45.

chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous metformine à dose submaximale, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal de variation de l'HbA1c à 24 semaines.

Dans l'indication **en monothérapie** (dans laquelle le laboratoire ne revendiquait pas de prise en charge), le laboratoire a fourni les rapports de 4 études cliniques de phase III (D1680C00008, 1680C00005, CV181011, CV181038) randomisées, en double-aveugle, **versus placebo** d'efficacité et de tolérance de la saxagliptine chez des patients non contrôlés par le régime et l'activité physique et naïfs de traitement antidiabétique. Les patients inclus dans ces études ne correspondaient pas à l'indication AMM de ONGLYZA (saxagliptine) qui prévoit l'utilisation monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, aussi leurs résultats n'ont pas été analysés par la Commission.

▮ **KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)**

Dans son avis d'inscription en date du 14/3/2012, la Commission relevait qu'il n'a pas été réalisé d'étude spécifiquement avec KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine).

La Commission avait évalué les résultats de l'étude CV181080, qui a comparé la saxagliptine à la dose de 2,5 mg 2 fois par jour **versus placebo, en association à la metformine**, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 15/05/2013, la Commission avait évalué les résultats de la même étude pivot (étude CV181057) que pour ONGLYZA (saxagliptine), randomisée, en double aveugle, évaluant la saxagliptine **versus placebo en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine**, chez des patients insuffisamment contrôlés par insulinothérapie seule ou par l'association insuline/metformine.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 22/10/2014, la Commission avait évalué les mêmes données que celles fournies pour l'extension d'indication thérapeutique de ONGLYZA (saxagliptine) **en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant**, à savoir une étude randomisée, double aveugle, contrôlée **versus placebo**, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.

8.1.3.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire a fourni :

- une méta-analyse de Men et al. 2018⁸⁰ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de variation d'HbA1c et la tolérance de la saxagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2.

Ainsi que des méta-analyses portant sur la classe des gliptines :

- une méta-analyse en réseau de Ling et al. 2019⁸¹ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des gliptines chez les patients atteints d'un diabète de type 2,
- suite à l'étude SAVOR-TIMI 53^{75,76,77,78}, 5 études ont évalué le risque cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine ou les autres gliptines, chez les patients atteints d'un diabète de type 2 :

⁸⁰ Men P, Li X-T, Tang H-L et al. Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 May 22;13(5):e0197321.

⁸¹ Ling J, Cheng P, Ge L et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2019 Mar;56(3):249-272.

- une méta-analyse en réseau de Alfayez et al. 2019⁸² évaluant le risque cardiovasculaire associé aux gliptines, aux analogues GLP-1 et aux gliflozines,
 - une méta-analyse en réseau de Guo et al. 2017⁸³ évaluant le risque d'insuffisance cardiaque associé aux gliptines,
 - une étude de cohorte de Toh et al. 2016⁸⁴ évaluant le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients traités par saxagliptine, sitagliptine, pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant de 2^{ème} génération ou insuline à action prolongée,
 - une méta-analyse de Kongwatcharapong et al. 2016⁸⁵ évaluant l'effet des gliptines sur le risque de survenue d'insuffisance cardiaque,
 - une étude observationnelle de Fu et al. 2016⁸⁶ réalisée à partir des bases de données des assurances *Truven Health MarketScan Commercial* et *Truven HealthScan Medicare Supplemental*, évaluant le risque d'hospitalisation lié à l'IC associé aux gliptines chez les patients atteints d'un diabète de type 2.
- une méta-analyse de Dicembrini et al. 2020⁸⁷ dont l'objectif était d'évaluer l'effet des gliptines sur le risque de survenue de pancréatite et de cancer du pancréas,
 - 2 méta-analyses de Wu et al. 2017⁸⁸ et Yang et al. 2016⁸⁹ comparant respectivement le risque de survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux et d'infections chez les patients traités par saxagliptine versus ceux traités par un placebo ou un autre médicament actif (dont, entre autres, les analogues du GLP-1, les sulfamides hypoglycémiantes et les autres gliptines). Ces méta-analyses n'apportaient pas d'élément nouveau sur le profil de tolérance de la saxagliptine.

8.1.4 JANUVIA (sitagliptine), JANUMET (sitagliptine/metformine)

8.1.4.1 Données précédemment évaluées par la Commission

▮ JANUVIA (sitagliptine)

Dans son avis d'inscription en date du 6/06/2007 relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine) la Commission avait analysé des données d'efficacité et de tolérance de **3 études cliniques** :

- 2 études sitagliptine **versus placebo** :
 - étude 020, réalisée **en association à la metformine** chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule,
 - étude 019, réalisée **en association à la pioglitazone**¹³⁹ chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone seule.
- une étude sitagliptine **versus glipizide** : étude 024, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule.

⁸² Alfayez OM, Al Yami MS, Alshibani M et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs. *Prim Care Diabetes*. 2019 Jun;13(3):204-211.

⁸³ Guo W-Q, Li L, Su Q et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2017 Dec;20(10):1427-1430.

⁸⁴ Toh S, Hampp C, Reichman ME et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):705-14

⁸⁵ Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15;211:88-95.

⁸⁶ Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A et al. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):726-34.

⁸⁷ Dicembrini I, Montereggi C, Nreu B et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jan;159:107981.

⁸⁸ Wu S, Chai S, Yang J et al. Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017 Sep;39(9):1780-1789.e33.

⁸⁹ Yang W, Cai X, Xueyao H et al. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 May;32(4):391-404.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 24/06/2009 relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine), la Commission avait analysé les résultats d'une étude (étude 035⁹⁰), de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine **en association à un sulfamide (le glimépiride) seul ou en association à la metformine par rapport à un placebo**, après 24 semaines de traitement, chez 441 patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7,5$ % et $\leq 10,5$ %) par une monothérapie par glimépiride (à une dose ≥ 4 mg/j) ou une bithérapie par glimépiride et metformine (à des doses respectives ≥ 4 mg/j et ≥ 1500 mg/j).

Dans son avis d'extension d'indication en date du 18/07/2012 relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine), la Commission avait évalué :

- une étude de phase III (étude P049⁹¹), de non-infériorité, randomisée en double aveugle, comparant la sitagliptine à la metformine,
- une étude de phase III (étude P051⁹²), randomisée, en double aveugle, versus placebo, qui a évalué la sitagliptine en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par insulinothérapie à dose stable.

Dans son avis d'inscription en date du 19/09/2012 relatif à JANUVIA 25 mg et 50 mg (sitagliptine), la Commission avait évalué les études P063 et P073 chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale.

L'étude P063 de phase III, randomisée, en double aveugle, avait l'objectif de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la sitagliptine au glipizide, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, après 54 semaines de traitement.

L'étude P073 de phase III, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance, en monothérapie, de la sitagliptine au dosage de 25 mg, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, avec une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse, après 54 semaines de traitement. Cette étude comportait un groupe traité par glipizide.

Dans son avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR en date du 17/06/2015 relatif à JANUVIA 50 mg, 100 mg (sitagliptine), la Commission avait évalué 2 nouvelles études (études 053 **versus placebo** et 803 **versus sulfamide hypoglycémiant**) complétées par le suivi à 2 ans de l'étude 024 déjà évaluée.

L'indication de la sitagliptine en trithérapie avec metformine + sulfamide reposait sur les résultats de la strate 2 de l'étude 035 versus placebo, déjà analysée par la Commission en 2009 et sur une nouvelle étude comparative **versus placebo** en double aveugle (étude 229).

L'étude 229 multicentrique, randomisée, en double insu, a comparé l'efficacité de la sitagliptine à celle du placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine associée au glimépiride ou au gliclazide à doses stables pendant 24 semaines.

L'étude PN260 est une étude comparative **versus placebo**, randomisée, en double-aveugle sur 24 semaines, évaluant l'effet d'épargne insulinique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 non contrôlés par l'insuline glargine à dose stable, avec ou sans metformine.

Dans son avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR en date du 20/03/2019 relatif à JANUVIA 50 mg, 100 mg (sitagliptine)

Le laboratoire a fourni les données cliniques suivantes :

⁹⁰ Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimépiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-745.

⁹¹ Aschner P, Katzeff H, Guo H, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 252-261.

⁹² Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010 Feb;12:167-77

- Les résultats à 52 semaines de l'étude DIA30065 (sitagliptine 100 mg + metformine versus canagliflozine + metformine). Cette étude avait déjà été examinée par la Commission (Avis INVOKANA en date du 5/11/2014)
- Les résultats à 24 semaines de l'étude PN8386 chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (sitagliptine 100 mg + metformine ± sulfamide hypoglycémiant versus dapagliflozine + metformine ± sulfamide hypoglycémiant)
- Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées (Hou *et al.*)⁹³ qui a comparé l'association metformine + sitagliptine versus metformine + sulfamide hypoglycémiant.
- Les résultats de l'étude DIA30158⁹⁴, de phase III multicentrique, randomisée, comparative, en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide, l'efficacité de la trithérapie canagliflozine + metformine + sulfamide hypoglycémiant par rapport à la trithérapie sitagliptine + metformine + sulfamide hypoglycémiant après 52 semaines de traitement. Cette étude a déjà été examinée par la Commission (Avis INVOKANA en date du 5/11/2014).

Le laboratoire a fourni l'étude TECOS^{95,96,97} portant sur des critères cardiovasculaires.

▀ JANUMET (sitagliptine/metformine)

Dans l'avis d'inscription en date du 29/04/2009, la Commission avait relevé que le développement clinique de l'association fixe sitagliptine/metformine (JANUMET) repose sur :

- 2 études pharmacodynamiques
- 2 études pharmacocinétiques :
 - une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe sitagliptine + metformine (50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses
 - une étude ayant évalué l'absence d'interaction pharmacocinétique entre les constituants de l'association fixe.

On ne dispose pas d'étude clinique réalisée spécifiquement avec l'association fixe.

Les seules données d'efficacité clinique fournies par la firme sont celles relatives à l'association libre sitagliptine – metformine (études 020 et 024 déjà évaluées par la Commission de la transparence, étude 036 non évaluée par la Commission) et à l'association libre sitagliptine - metformine – glimépiride (étude 035, cf avis de la Commission relatif à la demande d'extension d'indication en trithérapie orale pour JANUVIA).

⁹³ Hou L et al. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:1528-1536.

⁹⁴ Scherthaner G *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2508-15. (Erratum 2013;36:4172)

⁹⁵ 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..

⁹⁶ 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.

⁹⁷ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

8.1.4.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Le laboratoire a rappelé les résultats portant sur des critères cardiovasculaires de l'étude TECOS^{95,96,97} et a fourni 3 publications complémentaires de cette étude^{98,99,100}.

Le laboratoire a fourni de nouvelles études portant sur le contrôle glycémique avec la sitagliptine :

- Une étude clinique (CompoSIT-R) de non-infériorité, puis de supériorité, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale légère (Scott et al. 2018)¹⁰¹,
- Une étude clinique CompoSIT-I, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de la poursuite d'un traitement par sitagliptine comparé à son arrêt lors de l'instauration de l'insuline glargine chez des patients diabétiques de type 2 traités par la metformine seule ou associée (Roussel et al. 2019)¹⁰². Cette étude ne sera pas décrite car réalisée versus placebo alors que la comparaison à un traitement actif, était possible.

Le laboratoire a également identifié 5 méta-analyses :

- Li et al¹⁰³ sur l'efficacité et la tolérance du liraglutide versus la sitagliptine, en association à la metformine,
- Zeng et al¹⁰⁴ sur le risque cardiovasculaire avec la sitagliptine. Cette méta-analyse a inclus 32 études cliniques soit 16 082 patients avec un diabète de type 2, dont 8 536 patients traités avec la sitagliptine versus 7 546 patients traités par placebo ou traitement actif autre qu'une gliptine. Les résultats ont montré l'absence de différence statistiquement significative entre le groupe sitagliptine et le groupe contrôle sur le critère de jugement 3P-MACE (odds ratio (OR) = 0,85, IC95% [0,63–1,15], sur la survenue d'infarctus du myocarde (OR = 0,66, IC95% [0,38–1,16], sur la survenue d'accident vasculaire cérébral (OR = 0,83, IC95% [0,44–1,54] et sur la mortalité (OR = 0,52, IC95% [0,26–1,07].
- Dai et al¹⁰⁵ sur l'efficacité de la sitagliptine versus analogue du GLP-1 chez le patient obèse qui a inclus 8 études et suggère une efficacité moins importante sur la réduction de l'HbA1C et la perte de poids avec la sitagliptine,
- Yang et al¹⁰⁶ sur le risque de survenue de fracture osseuse avec les gliptines, événement non systématiquement recueilli dans les études, de plus la durée courte des études peut limiter l'identification de la survenue de cet événement,
- Silverri et al¹⁰⁷ qui suggère une association entre le risque de survenue de pemphigoïde bulleuse avec les gliptines, notamment l'alopgliptine.

⁹⁸ Josse, R.G., Majumdar, S.R., Zheng, Y., et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1): 78-86.

⁹⁹ Buse, J.B., Bethel, M.A., Green, J.B., et al. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. *Diabetes Care.* 2017;40(2): 164-170.

¹⁰⁰ Bethel, M.A., Engel, S.S., Stevens, S.R., et al. Progression of glucose-lowering diabetes therapy in TECOS. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2(1): e00053.

¹⁰¹ Scott, R., Morgan, J., Zimmer, Z., et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12): 2876-2884.

¹⁰² Roussel, R., Duran-Garcia, S., Zhang, Y., et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4): 781-790.

¹⁰³ Li, M., Yang, Y., Jiang, D., et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39): e8161.

¹⁰⁴ Zeng, D.K., Xiao, Q., Li, F.Q., et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in treating patients with type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2019;39(7).

¹⁰⁵ Dai, D., Mao, Y., Jin, H., et al. Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(36): e17081.

¹⁰⁶ Yang, J., Huang, C., Wu, S., et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(12): e0187537.

¹⁰⁷ Silverri, G.A., Dicembrini, I., Nreu, B., et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2020;69(3): 504-507.

8.1.5 XELEVIA (sitagliptine), VELMETIA (sitagliptine/metformine)

L'évaluation initiale de XELEVIA (sitagliptine) et de VELMETIA (sitagliptine/metformine) s'est basée sur les mêmes données que celles de JANUVIA (sitagliptine) et JANUMET (sitagliptine/metformine). La réévaluation de ces deux spécialités s'appuie également sur les mêmes nouvelles données.

8.1.6 GALVUS (vildagliptine), EUCREAS (vildagliptine, metformine)

8.1.6.1 Données précédemment évaluées par la Commission

▸ GALVUS (vildagliptine)

Dans l'avis d'inscription en date du 10/12/2008, la Commission avait analysé des données d'efficacité de la vildagliptine en association à d'autres antidiabétiques oraux issue de 6 études cliniques déposées par le laboratoire :

- trois études vildagliptine (50 mg/j ou 2x50mg/j) **versus placebo**,
 - étude 2303¹⁰⁸, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule
 - étude 2305¹⁰⁹, réalisée en association au glimépiride³ chez des patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide seul
 - étude 2304¹¹⁰, réalisée en association à la pioglitazone chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone seule
- une étude 2354¹¹¹ vildagliptine **versus pioglitazone**¹³⁹, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes)
- une étude 2308IA vildagliptine **versus glimépiride**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes)
- une étude vildagliptine versus glitazones,
 - étude 23119, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes).

Dans son avis d'extension d'indication en date du 29/10/2014, la Commission avait analysé les résultats d'une étude¹¹² randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance sur 24 semaines de la vildagliptine (50 mg 2 fois par jour) en association avec l'insuline chez 449 patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés malgré une dose stable d'insuline (insuline basale ou pré-mélangée) avec ou sans metformine.

Le laboratoire a également présenté les données :

- d'une étude¹¹³ randomisée, en double aveugle, contrôlée **versus placebo**, en groupes parallèles, portant sur 296 patients avec un DT2 à un stade avancé, non contrôlés par l'insuline en monothérapie prise depuis plus de 6 ans (avec des doses moyennes élevées d'environ 82 UI/jour, près de la moitié des patients étant sous un schéma complexe à 3 injections/jour ou plus) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine. Dans la mesure où les patients

¹⁰⁸ Bosi E et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007; 30:890-895.

¹⁰⁹ Garber AJ et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes, Obes. Metab.* 2008; 10: 1-10.

¹¹⁰ Garber AJ et al Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes.Metab.* 2007;9:166-17.

¹¹¹ Bolli G et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin : a 24 week, randomised, double blind study. *Diabetes, Obes. And Metab.* 2008;10 :82-90

¹¹² Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 15 :252-257, 2013.

¹¹³ Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(6):1148-1155.

ne recevaient pas de metformine, ce qui n'est pas représentatif de la pratique clinique, cette étude n'est pas présentée.

- d'une étude¹¹⁴ randomisée, en double aveugle, contrôlée **versus placebo** dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité sur 24 semaines de la vildagliptine versus placebo chez 525 patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée ou sévère qui avait conduit l'AMM à lever les précautions d'emploi chez l'IR en 2012. La vildagliptine et le placebo étaient pris en monothérapie (pour 3,7 % des patients avec IR modérée et 2,7 % avec IR sévère) ou associés à l'insuline (pour 55,4 % des patients avec IR modérée et 69,2 % des patients avec IR sévère) ou à l'insuline et un ADO (pour 12,9 % des patients avec IR modérée et 11,3 % des patients avec IR sévère) ou à un ADO seul ou en association. L'objectif principal était la tolérance. Les critères d'efficacité étaient exploratoires. Les données de tolérance de cette étude ont déjà été examinées par la Commission dans le cadre de la demande l'extension d'indication de GALVUS/JALRA en monothérapie. Le laboratoire présente une étude d'extension à 1 an¹¹⁵ et une analyse post hoc chez les 178 patients DT2 avec une insuffisance rénale sévère insulino-traités¹¹⁶. En raison de leur caractère purement exploratoire, les données d'efficacité n'ont pas été présentées dans l'avis de la Commission.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 20/05/2015, le laboratoire a versé une étude (INTERVAL¹¹⁷) d'évaluation des bénéfices de la vildagliptine, en monothérapie ou en ajout au traitement en cours qui a inclus des sujets âgés (âge ≥ 70 ans, moyenne 75 ans, 70-97). Ses résultats, qui ne concernent pas uniquement la vildagliptine en monothérapie, n'ont pas été présentés dans l'avis de la Commission.

Le laboratoire a versé les résultats définitifs à 2 ans de l'étude 2308¹¹⁸ comparant l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + **glimépiride** chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine seule.

L'objectif de l'étude 2338¹¹⁹ **versus gliclazide** randomisée, en double aveugle était de démontrer à 52 semaines la non-infériorité de la bithérapie vildagliptine + metformine par rapport à la bithérapie gliclazide + metformine chez des patients DT2 non contrôlés par de la metformine reçue précédemment.

▀ **EUCREAS (vildagliptine/metformine)**

Dans son avis d'inscription du 29/10/2014, la Commission avait relevé que la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs aux doses de l'association fixe a été établie.

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude¹²⁰ randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la vildagliptine (50 mg x 2/jour) à un traitement par sulfamide (glimépiride) et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.

¹¹⁴ Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011.

¹¹⁵ Kothny W et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 14 :1032-1039, 2012.

¹¹⁶ Lukashevich V et al. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9 21-28.

¹¹⁷ Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger M J, Paldanius P M, Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013.

¹¹⁸ Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:780-789.

¹¹⁹ Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27:318-326.

¹²⁰ Lukashevich V et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 16:403-409, 2014.

8.1.6.2 Nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation

Le laboratoire a fourni :

- une méta-analyse de McInnes et al.¹²¹ évaluant la vildagliptine sur des critères cardiovasculaires. La vildagliptine n'a pas fait l'objet d'étude clinique sur des critères cardiovasculaires.
- une étude VERIFY^{122,123,124} de phase IV, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo ayant pour objectif de démontrer la supériorité de la bithérapie précoce associant metformine + vildagliptine par rapport à la metformine en monothérapie en termes de risque d'échec thérapeutique initial (hémoglobine glyquée A1c, HbA1c \geq 7,0 %) chez les patients naïfs de tout traitement antidiabétique, ayant un diagnostic récent de diabète de type 2. Cette étude ne sera pas décrite car réalisée versus placebo alors que la comparaison à un traitement actif, notamment un sulfamide hypoglycémiant, était possible.
- une méta-analyse de Dicembrini et al. 2020⁸⁷ sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas chez les patients traités avec des gliptines (étude figurant également dans le dossier d'ONGLYZA (saxagliptine)).
- une revue de l'efficacité et de la tolérance des gliptines¹²⁵ dont les résultats ne sont pas détaillés car n'étant pas une méta-analyse et n'étant pas spécifique à la vildagliptine.
- une étude¹²⁶ qui a évalué l'effet de l'association vildagliptine + metformine versus metformine + glimépiride sur les biomarqueurs de l'inflammation, la thrombose et l'athérosclérose chez les patients atteints de DT2 avec coronaropathie symptomatique. L'analyse a inclus 80 patients atteints de DT2 non contrôlé et de coronaropathie symptomatique qui ont été randomisés pour associer soit vildagliptine 50 mg / jour ou glimépride 4 mg/ jour au traitement par la metformine. Des prélèvements sanguins ont été effectués au départ puis après 3 mois pour une analyse biochimique d'HbA1c%, IL-1b, adiponectine, CRP ainsi qu'un bilan lipidique. Les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans cet avis.

8.1.7 Autres données identifiées

De plus, il a été identifié une étude rétrospective canadienne sur bases de données médico-administratives avec une approche méthodologique incluant les nouveaux utilisateurs incidents et prévalents a comparé les gliflozines aux gliptines en termes de risque d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM) et de tolérance (cf paragraphe 08.5. Données d'utilisation) ; ainsi

¹²¹ McInnes G, Evans M, Del Prato S et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1085-92.

¹²² Matthews DR, Paldánus PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin vs sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. Epub 2019 Sep 18.

¹²³ Matthews DR, Paldánus PM, Stumvoll M, et al (2019b) A pre-specified statistical analysis plan for the VERIFY study: vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM. *Diabetes Obes Metab*; 21:2240-7.

¹²⁴ Matthews, D R; Paldánus, P M; Proot, P; Foley, J E; Stumvoll, M; Del Prato, S Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes *Diabet Med*. 2019 Apr;36(4):505-513. Epub 2019 Feb 12.

¹²⁵ Anca Pantea Stoian, Alexandros Sachinidis, Roxana Adriana Stoica, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to other oral glucose-lowering medications in the treatment of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2020 Aug;109:154295. Epub 2020 Jun 15.

¹²⁶ Rehab Werida, Mahmoud Kabel, Gamal Omran, Ahmed Shokry, Tarek Mostafa Comparative clinical study evaluating the effect of adding Vildagliptin versus Glimépiride to ongoing Metformin therapy on diabetic patients with symptomatic coronary artery disease *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108473. Epub 2020 Sep 28.

qu'une méta-analyse de Zheng et al¹²⁷ ayant analysé les effets sur la mortalité et les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines, des gliptines et des analogues de GLP-1 (cf paragraphe 8.2.3).

08.2 Efficacité

Dans ce chapitre seront détaillés :

- les résultats des études sur des critères de jugement cardiovasculaires (3P-MACE), avec un rappel des données précédemment évaluées avec l'alogliptine, la saxagliptine, la sitagliptine puis la présentation des nouvelles données avec la linagliptine et la vildagliptine,
- les résultats des nouvelles études sur le critère de jugement biologique variation de l'HbA1c (les résultats sur les études déjà évaluées par la Commission figurent en annexe 2),
- les résultats de la méta-analyse de Zheng¹²⁷.

8.2.1 Résultats des études sur des critères de jugement cardiovasculaires

Les études cardiovasculaires qui seront détaillées dans la présente rubrique sont :

- Les résultats d'études précédemment évaluées par la Commission dont les conclusions sont rappelées :
 - o avec l'alogliptine : étude EXAMINE,
 - o avec la saxagliptine : étude SAVOR-TIMI 53,
 - o avec la sitagliptine : étude TECOS,
- La Commission n'ayant jamais évalué précédemment d'étude sur des critères cardiovasculaires pour la linagliptine et la vildagliptine, les résultats de nouvelles études dans le cadre de la présente réévaluation :
 - o avec la vildagliptine (GALVUS) : la méta-analyse de McInnes et al¹²¹, la vildagliptine n'ayant pas fait l'objet d'étude sur des critères cardiovasculaires,
 - o avec la linagliptine (TRAJENTA), l'étude CAROLINA versus glimépiride et l'étude CARMELINA versus placebo.

8.2.1.1 Rappel des résultats de l'étude EXAMINE avec l'alogliptine (VIPIDIA)

Pour rappel, l'étude EXAMINE randomisée, contrôlée de phase IIIb, multicentrique, en double aveugle, et groupes parallèles a été examinée par la Commission dans son avis d'inscription en date du 1/10/2014.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer par rapport au placebo la tolérance cardiovasculaire de l'alogliptine, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu dans les 15 à 90 jours avant la randomisation (infarctus du myocarde ou angor instable ayant nécessité une hospitalisation). Les patients ayant un taux d'HbA1c compris entre 6,5 et 11,0 % en cas de traitement antidiabétique oral (entre 7,0 et 11,0 % en cas de traitement par insuline) étaient inclus et traités pendant une durée maximale de 4,5 ans. Les patients traités par gliptines ou analogues du GLP-1, ou avec une pathologie cardiaque instable (insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV, angor réfractaire, arythmie non contrôlée, pathologie valvulaire, hypertension sévère non contrôlée), ou encore ayant eu un AVC dans les 15 jours précédents n'étaient pas inclus.

Le critère de jugement principal était un critère composite, à savoir le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatals.

Le critère de jugement principal a été analysé par un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié selon la région et la fonction rénale à l'inclusion. La différence entre les groupes a été évaluée par

¹²⁷ Sean L. Zheng et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024.

une analyse de non-infériorité avec une marge de 1,3. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 5 400 patients (α unilatéral à 0,025) avec une puissance de 91 %.

Le critère de jugement secondaire, composite également, correspondait à l'ajout de l'angor instable (ayant nécessité une revascularisation en urgence), aux précédents événements cardiovasculaires du critère de jugement principal composite.

Résultats

Au total, 5 380 patients ont été randomisés en deux groupes : alogliptine (n=2701), placebo (n=2679).

Le pourcentage d'arrêt de l'étude a été de 22,6 % dans le groupe alogliptine et de 20,9 % dans le groupe placebo, principalement en raison d'événements indésirables (10 % en moyenne). Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 60,9 ans ($\pm 9,9$), et 67,9 % étaient des hommes. L'IMC moyen était de 29,5 kg/m² ($\pm 5,6$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 9,2 ans ($\pm 8,2$) en moyenne et le taux d'HbA1c de 8 %. Parmi les patients inclus, 77,2 % avaient eu un infarctus du myocarde durant la période de présélection et 22,6 % un angor instable. La majorité de ces patients avaient une hypertension artérielle (88 %) et 73 % étaient traités par de la metformine associée ou non à d'autres médicaments du diabète de type 2.

Résultat sur le critère de jugement principal

Au total, 621 patients ont eu un événement cardiovasculaire du critère principal. L'incidence de survenue a été de 11,3 % dans le groupe alogliptine versus 11,8 % dans le groupe placebo, après un recul médian de 19 mois (HR : 0,96 ; [0;1,16]) ; démontrant la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo.

Des résultats similaires ont été retrouvés quant au critère de jugement secondaire.

L'évaluation de la variation du taux d'HbA1c était un critère exploratoire, ce d'autant que les traitements antidiabétiques oraux ont été intensifiés au cours de l'étude.

Sur le plan de la tolérance, le pourcentage de décès a été de 5,7 % dans le groupe alogliptine et 6,5 % dans le groupe placebo. La majorité de ces décès était d'origine cardiovasculaire.

8.2.1.2 Rappel des résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine (ONGLYZA)

Pour rappel, l'étude SAVOR-TIMI 53^{75,76,77,78} de phase IV, en groupes parallèles, en double aveugle, randomisée a été examinée par la Commission dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 1/07/2015.

Cette étude a randomisé 16 492 patients pour recevoir soit la saxagliptine à la dose de 5 mg/j (ou 2,5 mg/j en cas de débit de filtration glomérulaire [DFG] ≤ 50 ml/min), soit un placebo, en association aux traitements antidiabétiques et du risque cardiovasculaire. Les traitements antidiabétiques pouvaient être adaptés à la discrétion du médecin dans chaque groupe. La durée de suivi moyenne était de 2,1 ans.

Le critère principal de jugement (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) est survenu chez 613 patients (7,3 %) dans le groupe saxagliptine versus 609 patients (7,2 %) dans le groupe placebo ; estimation Kaplan – Meier à 2 ans HR = 1,00 et IC95% [0,89 – 1,12] ; p = NS pour la supériorité et p<0,001 pour la non-infériorité.

Le taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (3,5 % vs 2,8 %, estimation Kaplan – Meier à

2 ans), HR = 1,27 et IC95% [1,07 – 1,51] ; p = 0,007 (critère de jugement secondaire non hiérarchisé).

Le RCP d'ONGLYZA (saxagliptine) précise que l'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. Dans l'étude SAVOR-TIMI 53, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1 du RCP). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA. La prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

8.2.1.3 Rappel des résultats de l'étude TECOS avec la sitagliptine (JANUVIA)

Pour rappel, l'étude TECOS de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, conduite en double-insu sur deux groupes parallèles de patients versus placebo a été examinée par la Commission dans l'avis de renouvellement d'inscription en date du 20/03/2019.

L'objectif de cette étude était de démontrer la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine, indépendamment de tout effet sur le contrôle glycémique. L'hypothèse était que la sitagliptine utilisée dans le cadre de la prise en charge usuelle du diabète de type 2 était non-inférieure à la prise en charge sans sitagliptine (placebo) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires graves. Elle a été conduite entre 2008 et 2015 dans 674 centres investigateurs dans 38 pays (7 centres Français ont inclus 86 patients).

L'objectif principal de TECOS était de comparer l'effet de l'ajout de la sitagliptine au traitement usuel versus le traitement usuel sans sitagliptine (en maintenant dans la mesure du possible un contrôle glycémique équivalent dans les deux groupes) sur le délai de survenue du premier de l'un des événements cardiovasculaires, confirmés par un comité indépendant d'adjudication (CEC), du critère de jugement principal composite comprenant décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, ou angor instable nécessitant une hospitalisation, selon les hypothèses suivantes :

- Hypothèse a : sitagliptine + traitement usuel est non-inférieur au traitement usuel sans sitagliptine
- Hypothèse b : si l'hypothèse a est vérifiée, sitagliptine + traitement usuel est supérieur au traitement usuel sans sitagliptine

Un meilleur contrôle glycémique dans le groupe sitagliptine pouvant favoriser ce traitement par rapport au placebo en termes de risque cardiovasculaire, le protocole de l'étude prévoyait toutes les mesures nécessaires pour obtenir un contrôle glycémique similaire entre les deux groupes.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

1. Patients ayant un diabète de type 2 avec HbA1c comprise entre $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) et $\leq 8,0$ % (64 mmol/mol) alors qu'ils étaient traités par :
 - Monothérapie par metformine, pioglitazone, ou sulfamides hypoglycémifiants, ou n'importe quelle bithérapie associant l'un de ces trois antidiabétiques, de façon continue sans changement de posologie pendant au moins 3 mois (les patients ayant reçu de l'insuline pendant une courte période (< 14 jours) au cours d'une hospitalisation ou pour affection aiguë pouvaient être inclus), ou
 - Une dose stable d'insuline (± 20 % de la dose totale quotidienne d'insuline), soit seule, soit en association à une posologie stable de metformine, pendant au moins 3 mois.
2. Patients âgés d'au moins 50 ans et atteint d'une pathologie vasculaire parmi les suivantes :
 - Antécédent d'épisode majeur de maladie coronaire (IDM, revascularisation coronaire chirurgicale ou percutanée, sténose coronaire ≥ 50 % d'un tronc épicaordique ou d'une branche principale, documentée par coronarographie).

- Maladie ischémique cérébrovasculaire, incluant antécédent d'AVC ischémique (ou AVC connu pour être non hémorragique), sténose carotidienne ≥ 50 % documentée par échographie Doppler, IRM ou angiographie, avec ou sans symptômes de déficit neurologique.
- Maladie artérielle périphérique athéroscléreuse documentée par un antécédent d'amputation pour maladie vasculaire, une claudication intermittente confirmée par un indice de pression systolique cheville/bras ou orteil/bras $< 0,9$, ou un antécédent de revascularisation chirurgicale ou percutanée

Plan d'analyse statistique

La comparaison entre les deux groupes a été réalisée par calcul du hazard ratio (HR) selon un modèle à risques proportionnels de Cox incluant le traitement à l'étude comme variable explicative et les régions comme facteur de stratification. Une analyse séquentielle hiérarchique était prévue dans l'ordre suivant (en conservant un seuil de significativité unilatéral de 0,025) :

1. Analyse de non-infériorité sur le critère principal, sur la population per-protocole (PP, analyse principale de non-infériorité, marge de non-infériorité de 1,30) puis sur la population en intention de traiter (ITT, analyse "supportive" de non-infériorité)
2. Si la non-infériorité sur le critère principal était démontrée, une analyse de non-infériorité sur le critère secondaire clé était prévue, sur la population PP (analyse principale de non-infériorité du critère secondaire clé), puis sur la population en ITT (analyse "supportive" de non-infériorité du critère secondaire clé)
3. Si la non-infériorité sur le critère secondaire clé était démontrée, une analyse de supériorité du critère principal était prévue, sur la population en ITT (analyse principale de supériorité), puis sur la population PP (analyse "supportive" de supériorité)
4. Si la supériorité sur le critère principal était démontrée, une analyse de supériorité sur le critère secondaire clé était prévue, sur la population en ITT (analyse principale de supériorité du critère secondaire clé), puis sur la population PP (analyse "supportive" de supériorité du critère secondaire clé).

Les événements indésirables (EI) ont été analysés dans la population telle que traitée ("as treated" AT) comprenant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Populations de l'étude

Au total, 14 735 patients ont été randomisés entre décembre 2008 et juillet 2012.

Dans la population ITT, la durée médiane (Q1-Q3) de suivi a été de 36,3 (27,9-45,2) mois dans le groupe sitagliptine et 36,0 (27,7-44,9) dans le groupe placebo. Environ 94 % des patients de chaque groupe ont eu une durée de suivi ≥ 24 mois, et seulement 3 % une durée de suivi < 12 mois.

Très peu de patients ont été perdus de vue (< 1 % dans chaque groupe de traitement).

La proportion de patients de la population ITT arrêtant définitivement le traitement à l'étude a été de 24,9 % dans le groupe sitagliptine et 26,7 % dans le groupe placebo. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré ont été l'arrêt décidé par le patient, le décès, un événement indésirable et la décision du médecin. Des résultats comparables ont été observés dans la population AT.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la durée médiane (Q1-Q3) de traitement qui a été de 32,0 (24,5-41,7) mois dans le groupe sitagliptine et 30,9 (24,2-41,2) mois dans le groupe placebo ; 80 % des patients du groupe sitagliptine et 77 % du groupe placebo ont eu une durée de traitement d'au moins 24 mois.

A l'inclusion, les deux groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques, de caractéristiques du diabète, y compris en termes de traitements reçus avant la randomisation et de complications.

Il s'agissait d'une population d'âge moyen de 65 ans (environ 14 % ayant au moins 75 ans), atteints d'un diabète de type 2 d'une ancienneté moyenne de 11 ans.

L'HbA1c médiane (Q1-Q3), mesurée dans les trois mois avant l'inclusion, était de 7,2 % (6,8-7,6). A l'inclusion, plus de 80 % des patients étaient traités par de la metformine, environ 45 % par sulfamides hypoglycémisants et 23 % par de l'insuline. Il s'agissait d'une population de patients dont le diabète était bien contrôlé à l'inclusion.

Les complications liées au diabète étaient fréquentes chez les patients inclus (au moins une chez 96 % des patients, deux ou plus chez environ 40 %) du type maladie vasculaire périphérique (18 %), maladie oculaire (13 %), neuropathie diabétique (24 %), albuminurie (20 %). Une clairance de la créatinine < 60 ml/min concernait 23 % des patients.

Contrôle glycémique

Le protocole de l'étude TECOS prévoyait toutes les mesures nécessaires pour obtenir un contrôle glycémique similaire entre les deux groupes de traitement. En valeur absolue, les taux HbA1c moyens sont toujours restés compris entre 7,0 % et 7,5 % dans les deux groupes de traitement.

Critère de jugement principal et critère de jugement secondaire clé

Dans la population PP, un événement du critère de jugement principal est survenu chez 695 / 7 257 patients du groupe sitagliptine (9,6 %, soit 3,73 pour 100 patients-années) versus 695 / 7 266 patients du groupe placebo (9,6 %, soit 3,82 pour 100 patients-années), soit un HR (IC 95 %) = 0,98 (0,88 ; 1,09). La borne supérieure de l'intervalle de confiance (1,09) inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée (1,30), démontrait la non-infériorité ($p < 0,001$). Annuellement, jusqu'à 3 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en termes de taux d'événements. Chaque composante du critère principal est survenue en tant que premier événement avec une fréquence comparable entre les deux groupes. Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT, confirmant la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au placebo.

Tableau 6 : TECOS – Analyse principale de non-infériorité sur la population PP – Taux de survenue du 1^{er} des événements du critère composite principal

	Sitagliptine N = 7 257	Placebo N = 7 266	HR [IC95%] ^a	Valeur de P ^b
Critère principal	695 (9,6 %)	695 (9,6 %)	0,98 [0,88 ; 1,09]	< 0,001
Taux d'événements pour 100 patients-années	3,73	3,82	-	-
Incidence cumulée (%) d'événements				
1 an, % (IC 95 %)	4,2 (3,79 ; 4,75)	4,1 (3,61 ; 4,55)	-	-
2 ans, % (IC 95 %)	7,4 (6,8 ; 8,10)	7,7 (7,11 ; 8,42)	-	-
3 ans, % (IC 95 %)	10,8 (10,05 ; 11,69)	10,9 (10,08 ; 11,74)	-	-
Composantes du critère principal ^c				
Décès cardiovasculaire	220 (3,0 %)	199 (2,7 %)	-	-
IDM non fatal	249 (3,4 %)	250 (3,4 %)	-	-
AVC non-fatal	129 (1,8 %)	142 (2,0 %)	-	-
Hospitalisation pour angor instable	97 (1,3 %)	104 (1,4 %)	-	-
Tous les événements	808	841	-	-

^aHazard ratio (sitagliptine/placebo) sur la base d'une analyse par modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les régions, avec comme seule variable explicative le traitement à l'étude. ^bValeur de p pour la non-infériorité (marge de non-infériorité de 1,30). ^cNombre d'événements contribuant au critère composite.

Dans la population PP, la non-infériorité de la sitagliptine versus placebo était également démontrée, en termes de survenue du 1^{er} événement du critère composite secondaire clé associant décès cardiovasculaire/IDM non fatal/AVC non fatal (analyse secondaire clé). Comme pour le critère de jugement principal, annuellement jusqu'à 3 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en termes de taux d'événements. Chaque composante du critère secondaire clé est survenue en tant que 1^{er} événement avec une fréquence comparable entre les deux groupes. Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT.

L'analyse de supériorité du critère de jugement principal dans la population ITT n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (HR sitagliptine/placebo [IC 95 %] : 0,98 [0,89 ; 1,08], $p = \text{NS}$).

Critères de jugement secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes de traitement, quel que soit le critère cardiovasculaire secondaire considéré. Pour chaque critère, l'analyse de la survenue d'événements au cours du temps ne montrait pas de différence entre les deux groupes, aussi bien pour la population PP que la population ITT.

Tableau 7 : TECOS – Critères de jugement secondaires cardiovasculaires (Population PP)

Patients ayant un événement (Population PP)	Sitagliptine N = 7 257		Placebo N = 7 266		HR [IC95%] ^a	Valeur de P ^b
	n (%)	Taux pour 100 patients-années	n (%)	Taux pour 100 patients-années		
Décès cardiovasculaire ^c	250 (3,4 %)	1,29	235 (3,2 %)	1,24	1,04 [0,87 ; 1,24]	NS
IDM fatal ou non fatal	269 (3,7 %)	1,42	276 (3,8 %)	1,49	0,96 [0,81 ; 1,13]	NS
AVC fatal ou non fatal	157 (2,2 %)	0,82	165 (2,3 %)	0,88	0,93 [0,75 ; 1,16]	NS
Hospitalisation pour angor instable	104 (1,4 %)	0,54	114 (1,6 %)	0,61	0,90 [0,69 ; 1,18]	NS
Décès toutes causes	342 (4,7 %)	1,77	315 (4,3 %)	1,67	1,06 [0,91 ; 1,24]	NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	200 (2,8 %)	1,05	202 (2,8 %)	1,08	0,98 [0,81 ; 1,19] ^d	NS

^aHazard ratio (sitagliptine/placebo) sur la base d'une analyse par modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les régions, avec comme seule variable explicative le traitement à l'étude. ^bValeur de p et intervalle de confiance selon la méthode de Wald. ^cLes décès cardiovasculaires incluent les décès de cause inconnue. ^dHazard ratio (sitagliptine/placebo) sur la base d'une analyse par modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les régions, avec comme variables explicatives le traitement à l'étude et la présence d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes, aussi bien dans la population PP que dans la population ITT en termes de causes de décès de fréquence $\geq 0,2$ % des patients dans au moins l'un des deux groupes de traitement (telles qu'adjudiquées par le CEC)

Hospitalisations pour insuffisance cardiaque

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes, dans la population PP et la population ITT, en termes de taux d'événements (y compris au cours du temps) en ce qui concerne :

- le nombre de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque,
- le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque,
- le nombre de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ou décédés d'une cause cardiovasculaire, et le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaires, après ajustement sur la présence d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Lorsque cette dernière analyse se limitait aux patients ayant une insuffisance cardiaque à l'inclusion, les résultats montraient une absence de différence entre le groupe sitagliptine et le groupe placebo, aussi bien dans la population PP que dans la population ITT.

Tableau 8. TECOS – Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à l'inclusion (Population PP)

	Sitagliptine N=1291	Placebo N=1323	HR [IC95%] ^a	Valeur de P ^b
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire	153 (11,9 %)	154 (11,6 %)	0,99 [0,79 ; 1,24]	NS
Taux d'événements pour 100 patients-années	4,85	4,82	-	-
Incidence cumulée (%) d'événements du composite				
1 an, % (IC 95%)	6,3 (5,09 ; 7,85)	4,7 (3,67 ; 6,07)	-	-
2 ans, % (IC 95%)	10,0 (8,39 ; 11,85)	9,5 (7,91 ; 11,30)	-	-

	Sitagliptine N=1291	Placebo N=1323	HR [IC95%] ^a	Valeur de P ^b
3 ans, % (IC 95%)	13,5 (11,51 ; 15,80)	13,9 (11,83 ; 16,24)	-	-
Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ^c	90 (7,0 %)	86 (6,5 %)	-	-
Décès cardiovasculaire ^c	63 (4,9 %)	68 (5,1 %)	-	-
Tous les événements du critère composite	232	214	-	-
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	90 (7,0 %)	86 (6,5 %)	1,04 [0,77 ; 1,39]	NS
Taux d'événements pour 100 patients-années	2,85	2,69	-	-
Incidence cumulée (%) des événements "hospitalisation pour insuffisance cardiaque"				
1 an, % (IC 95%)	4,1 (3,10 ; 5,37)	2,8 (1,99 ; 3,87)	-	-
2 ans, % (IC 95%)	6,4 (5,09 ; 7,94)	5,6 (4,39 ; 7,08)	-	-
3 ans, % (IC 95%)	7,9 (6,36 ; 9,77)	7,8 (6,24 ; 9,66)	-	-
Toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque	151	130	-	-

^aHazard ratio (sitagliptine/placebo) sur la base d'une analyse par modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les régions, avec comme variables explicatives le traitement à l'étude et la présence d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion.

^bValeur de p et intervalle de confiance selon la méthode de Wald. ^cNombre d'événements contribuant au critère composite.

8.2.1.4 TRAJENTA (linagliptine)

8.2.1.4.1 Etude CARMELINA versus placebo

Référence	A multicenter, international, randomized, parallel group, doubleblind, placebo-controlled Cardiovascular Safety & Renal Microvascular outcome study with LINAgliptin, 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk.
Clinicaltrials.gov	NCT01897532
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de la linagliptine versus placebo au regard du critère de jugement principal composite cardio-vasculaire (3P-MACE), regroupant la première survenue d'un décès cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal avec une marge de non-infériorité de 1,3 chez les patients atteints de diabète de type 2. En cas de non-infériorité démontrée, la démonstration de la supériorité de la linagliptine versus placebo sur la réduction du critère de jugement composite principal et sur le critère composite d'évaluation rénale était étudiée. Ce critère regroupait le décès de cause rénale, l'insuffisance rénale de stade terminal soutenue et la diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 %.
Type de l'étude	Etude de phase IV, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 29 juillet 2013 – 18 janvier 2018 Etude conduite dans 660 centres dans 27 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans (≥20 ans au Japon) à la première visite ; - Diabète de type 2 ; - Patients non traités ou prétraités par un traitement de fond antidiabétique à l'exclusion des agonistes des récepteurs GLP-1, des inhibiteurs DPP-4 ou des inhibiteurs du SGLT-2 si prise ≥ 7 jours consécutifs ; - Traitement de fond antidiabétique stable (dose quotidienne inchangée ou < 10 % pour l'insuline) pendant au moins 8 semaines avant la randomisation ; - HbA1c ≥ 6,5 % et ≤10,0 % lors de la 1^{ère} visite ; - IMC ≤ 45kg/m² lors de la 1^{ère} visite ; - Consentement éclairé écrit, signé lors de la 1^{ère} visite ; - Risque élevé d'événements cardiovasculaires (I et/ou II) : <ul style="list-style-type: none"> I) Albuminurie (Rapport albuminurie/créatininurie (ACR) ≥ 30 mg/g de créatinine ou ≥ 30 µg/min ou ≥ 30 mg/24 heures dans 2 échantillons d'urine sur 3, ponctuels ou chronométrés et non apparentés au cours des 24 derniers mois ET une maladie macrovasculaire antérieure, définie par un ou plusieurs critères : <ul style="list-style-type: none"> a) Antécédents confirmés d'IM (>2 mois avant la 1^{ère} visite) ;

- b) Coronaropathie avancée, définie par l'un des critères suivants :
 - Rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal de ≥ 2 artères coronaires majeures (artère interventriculaire antérieure, artère circonflexe, artère coronaire droite)
 - Rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal du tronc de l'artère coronaire gauche ;
 - Revascularisation préalable percutanée ou chirurgicale de ≥ 2 artères coronaires majeures (≥ 2 mois avant la 1^{ère} visite) ;
 - Revascularisation préalable percutanée ou chirurgicale de ≥ 1 artère coronaire majeure (≥ 2 mois avant la 1^{ère} visite) ET rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal de ≥ 1 artère coronaire majeure ;
- c) Coronaropathie monovasculaire à haut risque définie par un rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal d'une artère coronaire principale chez les patients non revascularisés ;

ET au moins un des critères suivants :

- Une épreuve d'effort non invasive positive, confirmée par :
 - ◇ Un test de tolérance à l'effort positif contrôlé par électrocardiogramme (ECG) chez les patients sans bloc de branche gauche, de syndrome de Wolff-Parkinson-White, d'hypertrophie ventriculaire gauche avec anomalie de repolarisation, ou rythme ventriculaire stimulé, de fibrillation auriculaire en cas de segments ST-T anormaux ;
 - ◇ Une échographie d'effort positive montrant des anomalies régionales induites du mouvement de la paroi systolique ;
 - ◇ Un test d'effort positif contrôlé par imagerie nucléaire montrant une anomalie de perfusion réversible induite par l'effort ;
 - ◇ Un test d'effort positif contrôlé par IRM montrant un défaut de perfusion induit par l'effort.
 - Patient sorti de l'hôpital avec un diagnostic documenté d'angine de poitrine instable entre 2 et 12 mois avant la 1^{ère} visite.
- d) Antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique ;
 - e) Présence d'une artériopathie carotidienne (symptomatique ou non) documentée soit par :
 - Imagerie montrant au moins une lésion avec rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal ;
 - Revascularisation carotidienne percutanée ou chirurgicale préalable.
 - f) Présence d'une artériopathie périphérique documentée par :
 - Antécédents d'angioplastie, de pose de stent ou de pontage d'un membre ;
 - Amputation antérieure d'un membre ou d'un pied en raison d'une insuffisance macrocirculatoire ;
 - Preuve angiographique d'une sténose de l'artère périphérique avec rétrécissement ≥ 50 % du diamètre luminal dans au moins un membre (Artères périphériques : artère iliaque commune/interne/externe, artère fémorale, artère poplitée).

- II) Preuve d'une altération de la fonction rénale avec un ACR prédéfini, avec ou sans comorbidité CV, définie comme suit (et/ou) :
 - Altération de la fonction rénale (définie par la formule MDRD) avec $15 \leq \text{DFG (mL/min/1.73m}^2) < 45$ et un ACR quelconque ;
 - Altération de la fonction rénale (définie par la formule MDRD) avec $45 \leq \text{DFG (mL/min/1.73m}^2) < 75$ et un ACR > 200 mg/g de créatinine ou > 200 $\mu\text{g/min}$ ou > 200 mg/24h

	dans 2 des 3 échantillons d'urine ou de sang, non apparentés, ponctuels ou chronométrés au cours des 24 derniers mois précédant la randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 1 ; - Traitement (≥ 7 jours consécutifs) par des agonistes des récepteurs du GLP-1, d'autres inhibiteurs de la DPP-4 ou des inhibiteurs du SGLT-2 avant le consentement éclairé ; - Hépatopathie active ou altération de la fonction hépatique, défini par des taux sériques d'ALAT, d'ASAT ou de PAL ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale, déterminée lors de la 1^{ère} visite ; - DFG < 15 mL/min/1.73m² déterminé lors de la 1^{ère} visite et/ou nécessité d'une dialyse ; - Toute chirurgie bariatrique antérieure (ou prévue dans les 12 prochains mois), ouverte ou laparoscopique, ou intervention (sleeve gastrique) ; - Revascularisation des artères coronaires (intervention coronarienne percutanée (ICP), CABG) planifiée ou tout autre ICP et/ou CABG ≤ 2 mois avant le consentement éclairé ; - Syndrome coronarien aigu (SCA) diagnostiqué ≤ 2 mois avant la 1^{ère} visite ; - AVC ou accident ischémique transitoire (AIT) ≤ 3 mois avant la 1^{ère} visite.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ; - Suspicion de pancréatite ; - Prise de médicaments proscrits : exclusion temporaire ou définitive selon l'appréciation de l'investigateur ; - Retrait du consentement éclairé par le patient après refus des 4 contre-propositions de suivi de l'investigateur ; - Non-respect des critères d'inclusion
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Période de recrutement prévue : 36 mois (allongement de cette période si besoin) ; - Période de screening : 2 semaines ; - Durée de traitement théorique : 54 mois ; - Visite à la semaine 12, 36, 60 et 84 puis toutes les 24 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement. - Période de suivi : 7 jours après l'arrêt du traitement étudié (à la suite de l'amendement 2 du protocole, période de suivi de 30 jours) <p style="text-align: center;">Figure 1 : Schéma de l'étude CARMELINA</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1.</p> <p><u>Groupe Linagliptine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un comprimé pelliculé de 5 mg de linagliptine, une fois par jour, par voie orale <p><u>Groupe Placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un comprimé pelliculé de placebo, une fois par jour, par voie orale. <p>L'optimisation du contrôle glycémique par des traitements antidiabétiques standard était permis à l'exception des inhibiteurs du DPP-4, des agonistes des récepteurs GLP-1 et des inhibiteurs du SGLT2.</p>
Critère de jugement principal	Délai de survenue du premier événement du critère composite 3P-MACE défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des trois événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal.

Critères de jugement secondaires	Délai de survenue du premier événement du critère composite rénal défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des trois événements suivants : décès de cause rénale, l'insuffisance rénale de stade terminal soutenue et la diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 %.
Taille de l'échantillon	<p>Le taux de survenue attendu d'événements du critère composite primaire 4P-MACE (Décès d'origine CV, IM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable) était de 3,5 % par an dans le groupe placebo. Ce taux se traduit par un λ de 0,0356, ce qui revient à un taux estimé de 12,7 % de patients présentant un événement après 3,8 ans.</p> <p>En supposant un risque de survenue d'un événement identique entre le groupe linagliptine et le groupe placebo (hazard ratio (HR) = 1), 611 patients présentant des événements sont nécessaires pour obtenir une puissance globale de 90 % au risque α unilatéral de 2,5 % avec une marge de non-infériorité préétablie à 1,3. Le changement du critère de jugement principal 4P-MACE en 3P-MACE n'a pas impacté le nombre de patients requis.</p> <p>La légère réduction du nombre de patients nécessaires (de 625 à 611 patients) est due au retrait de l'analyse intermédiaire. Comme le taux d'événements était plus élevé que prévu, la même puissance pouvait être atteinte dans les délais initialement prévus avec un échantillon d'environ 7000 patients.</p> <p>Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée sur le critère d'évaluation principal. En supposant 611 patients avec un événement et un taux de risque sous linagliptine inférieur de 20 % au risque sous placebo, la puissance nécessaire pour démontrer la supériorité est de 79 % pour un test au risque α unilatéral de 2,5 %.</p> <p>En supposant que 432 patients présentent un critère d'évaluation rénal composite, un taux d'événements annuels de 2,5 % dans le groupe placebo et un HR de 0,75 dans le groupe linagliptine, la puissance nécessaire pour démontrer une supériorité est de 85 % pour un test au risque α unilatéral de 2,5 %. Si le HR est de 0,70, 210 patients avec un événement permettent d'obtenir une puissance de 73 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse principale :</u></p> <p>Un modèle de régression à risques proportionnels de Cox du délai avant le premier événement a été utilisé, avec le traitement randomisé et la région géographique comme facteurs. L'analyse a porté sur la population des patients traités (analyse ITT).</p> <p>Pour le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire clé, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population Per Protocole (PP) et sur la population traitée (TS) avec une exclusion des données au jour 0 (TS+0) et au jour 30 (TS+30).</p> <p>Le critère de jugement principal, le critère de jugement secondaire clé, le délai jusqu'au premier événement 4P-MACE, le délai jusqu'au décès d'origine CV, le délai jusqu'au premier IM (fatal ou non), le délai avant le premier accident vasculaire cérébral (fatal ou non), le délai avant la première hospitalisation pour angor instable, le délai avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le délai avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès CV ont été étudiés dans différents sous-groupes. Deux autres critères composites d'évaluation rénale et la nouvelle incidence de macroalbuminurie ont également été analysés en sous-groupes.</p> <p>Aucune analyse intermédiaire de confirmation pour les critères d'efficacité n'a été effectuée. Pour l'analyse finale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} hypothèse testée : La non-infériorité du critère de jugement primaire. <p>Confirmation par le rejet de l'hypothèse nulle H_0 au risque α unilatéral de 2,5 %.</p> <p>En cas de significativité du critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2^{ème} hypothèse divisée en 2 parties, supériorité du critère de jugement primaire (1) et du critère composite rénal (2). <p>Ces deux critères ont été testés séparément avec deux hypothèses nulles H_0(Sup1) et H_0(Sup2) aux risques α initiaux $0,2 \times \alpha$ pour 3P-MACE et $0,8 \times \alpha$ pour le critère d'évaluation composite rénal. Si les hypothèses nulles H_0 ne pouvaient pas être rejetées, alors aucune conclusion de supériorité n'aurait pu être rendue. Si la</p>

supériorité était démontrée pour l'un des critères, alors l'autre hypothèse pouvait être testée au risque α unilatéral de 2,5 %.

Populations d'analyse

- Population randomisée (RS) : Tous les patients inclus qui ont été randomisés, qu'ils aient été traités ou non avec le médicament étudié. N = 6991 patients
- Population traitée (TS) : Tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. N= 6979
- Population Per Protocole (PP) : Tous les patients inclus dans la population traitée excepté ceux avec d'importantes déviations au protocole. N= 6925
- Population On-Treatment OS : tous les patients avec une durée minimum de traitement de 30 jours. N= 6886

Principaux amendements au protocole

	Date	Description du changement
1	24/10/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout de critères de jugements tertiaires : <ul style="list-style-type: none"> - Deuxième critère rénal composite ; - Diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 % ; - Deuxième paramètre composite microvasculaire. - Un échantillonnage pharmacogénétique a été ajouté pour permettre d'éventuelles analyses pharmacogénétiques rétrospectives. - Pour les patients ayant interrompu prématurément le traitement étudié mais qui étaient disposés à revenir aux visites prédéfinies, les évaluations ont été clarifiées et la créatinine a été ajoutée pour le calcul du DFGe. Clarification des exigences du test de la fonction cognitive ; - Ajout de la lipase aux évaluations du laboratoire ; - Ajout de l'évaluation de l'impact préventif potentiel sur les complications CV et rénales ; - Ajout d'une évaluation indépendante des événements pancréatiques ; - Suppression des définitions de l'ACR et de l'albuminurie dans le critère d'inclusion n°8 afin de refléter les directives de pratique clinique du KDIGO ; - Ajout de l'angiographie par IRM comme test clinique ; - Clarification du délai entre les visites ; - Précision sur le fait que les événements indésirables (EI) doivent être recueillis même après la période d'effet résiduel pour les patients ayant interrompu prématurément le traitement étudié. De même que les événements indésirables graves (EIG) survenus après la visite finale du patient dans le cadre du protocole doivent être signalés si l'investigateur les juge pertinents ; - Augmentation de 2500 à 4000 patients dans le sous-groupe des fonctions cognitives ; - Ajout d'informations spécifiques concernant la censure des paramètres CV et rénaux ; - Ajout du DFG comme co-variable pour les analyses en sous-groupes.
2	22/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de patients randomisés de 8300 à 7000 ; - Suppression de l'analyse intermédiaire entraînant la diminution du nombre de patients présentant des événements du critère principal à 611. Augmentation de la durée de traitement à 54 mois ; - Le critère 3P-MACE devient le critère de jugement principal. Relégation du critère 4P-MACE en critère tertiaire ; - Mise à jour du seuil du DFGe à ≥ 40 % dans le critère composite rénal ; - Clarification des critères tertiaires « Infarctus du myocarde (non fatal) » et « Accident vasculaire cérébral (non fatal) » - Ajout de nouveaux critères d'évaluation tertiaires <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose du stent, attaque ischémique transitoire, décès par cause CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ajout d'un 3^{ème} critère composite rénal, diminution soutenue du DFGe d'au moins 30 % ; - Changement des paramètres microvasculaires composites ; - Période de suivi portée à 30 jours au lieu de 7 jours ; - Retrait de l'analyse intermédiaire ;

- | | | |
|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque α assigné au critère composite rénal ; - Ajout d'une nouvelle analyse pour étudier l'impact de l'altération rénale - Mise à jour du sous-groupe « Tension artérielle » - Redéfinition du sous-groupe des traitements antidiabétiques antérieurs. - Mise à jour de la section sur le profil des médicaments ; - Redéfinition des populations d'analyse |
|--|--|---|

Résultats :

► Exposition au traitement

Au total, 12280 patients ont signé un consentement éclairé.

Sur les 12280 patients dépistés seulement 6991 patients ont été randomisés. Ainsi, 5289 patients (43,1 % des patients dépistés) n'ont pas été randomisés car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou d'exclusion.

Sur les 6991 patients randomisés, 6979 patients ont été traités avec les traitements étudiés en double aveugle. Le groupe linagliptine compte 3494 patients traités contre 3485 patients dans le groupe placebo. La proportion de patients traités ayant arrêté prématurément le traitement était plus faible dans le groupe linagliptine (834 patients, 23,9 %) que dans le groupe placebo (955 patients, 27,4 %). Les raisons de l'arrêt du traitement étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

Au total, 6888 patients (98,7 %) ont terminé l'étude (c'est-à-dire ont été suivis pour le critère 3P-MACE jusqu'à la fin de la période de suivi de l'étude) ou sont décédés. La proportion de patients ayant terminé l'étude ou étant décédés était similaire entre les groupes de traitement (linagliptine : 99,0 %, placebo : 98,4 %).

Un total de 91 patients (1,3 %) a été perdu de vue lors du suivi 3P-MACE (36 patients (1,0 %) dans le groupe linagliptine et 55 patients (1,6 %) dans le groupe placebo). Pour ces patients, il n'y avait pas d'information sur les visites après la date de clôture de l'étude, à l'exception d'une éventuelle date de décès non-CV.

Un total de 98 patients (1,4 %) a abandonné prématurément l'étude (39 patients (1,1 %) dans le groupe linagliptine et 59 patients (1,7 %) dans le groupe placebo). Parmi ces abandons, 53 patients (0,8 %) ont retiré leur consentement et 45 patients (0,6 %) ont été perdus de vue. Il n'existait pas de différence notable entre les deux groupes de traitements concernant ces abandons prématurés.

Le statut (survie, décès etc) de 6958 patients a été évalué à la fin de l'étude. Il était similaire entre les groupes de traitement (linagliptine : 99,8 %, placebo : 99,6 %) et n'était pas disponible pour 21 patients (linagliptine : 7 patients, placebo : 14 patients).

► Principales caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 65,9 ans. La plupart des patients étaient âgés de moins de 65 ans (42,5 %) et de 65 à <75 ans (40,1 %).

Le taux initial moyen d'hémoglobine glyquée (HbA1c) était similaire dans les deux groupes de traitement (linagliptine : 7,9 % ; placebo 8,0 %).

Sur la base de la seule valeur mesurée en laboratoire lors de la seconde visite, environ 40 % des patients avaient une microalbuminurie (ACR 30 à \leq 300 mg/g) (linagliptine : 41,9 %, placebo : 41,1 %) et environ 40 % des patients avaient une macroalbuminurie (ACR >300 mg/g) (linagliptine : 38,2 %, placebo : 38,9 %). Les proportions de patients au sein des différentes catégories d'ACR étaient homogènes dans les deux groupes de traitement.

Le DFGe moyen à l'inclusion était de 54,6 mL/min/1,73m² (déterminé selon la méthode MDRD), avec environ 30 % des patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (\geq 60 à <90 mL/min/1,73m² ; 27,3 %), et environ 60 % des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe <60 mL/min/1,73m²).

Conformément à la stratification du risque selon les normes de la fondation KDIGO (R13-3447), 71 % des patients ont été considérés à haut risque (1900 patients [27,2 %]) ou à très haut risque (3032 patients [43,4 %]) d'EI rénaux sur la base de leur DFGe et de leur statut d'albuminurie initiaux. La majorité des patients (73,7 %) présentaient une maladie rénale prédominante lors de l'inclusion (définie par DFGe <60 mL/min/1,73m² ou une macroalbuminurie ACR > 300mg/g).

Dans l'ensemble, 3997 patients (57,3 %) avaient une albuminurie et des antécédents de maladie macrovasculaire (catégorie de risque I) (linagliptine 57,6 % et placebo 57,0 %) et 2919 patients (41,8 %) présentaient des signes d'insuffisance rénale avec un ACR prédéfini (catégorie de risque II) (41,8 % dans chaque groupe).

► Critère de jugement principal

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité au regard du critère de jugement composite cardiovasculaire principal, un critère composite regroupant la première survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal (3P-MACE). Initialement le critère de jugement principal incluait également l'hospitalisation pour angor instable (4P-MACE). Un amendement au protocole a supprimé ce critère du critère de jugement principal composite.

Le critère de jugement composite d'évaluation rénale regroupait les événements suivants : décès de cause rénale, insuffisance rénale de stade terminal soutenue et diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 %.

Après une période de suivi médiane de 2,2 ans, la linagliptine, associée à un traitement classique, n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs ou d'événements rénaux. La non-infériorité de la linagliptine versus placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE, mais pas la supériorité (p=0,74). Concernant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui constituait un critère de jugement supplémentaire confirmé par un comité d'arbitrage, aucune augmentation n'a été observée par rapport au traitement classique sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Tableau 9 : événements cardiovasculaires et rénaux par groupe de traitement

	Linagliptine 5 mg		Placebo		Hazard ratio (IC à 95 %)
	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	
Nombre de patients	3494		3485		
Critère principal composite cardiovasculaire 3P-MACE (décès cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Critère secondaire composite rénal (décès de cause rénale, IRT, diminution soutenue du DFGe de 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalité toutes causes confondues	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Décès cardiovasculaire	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* PA : patient-années

** Test de non-infériorité visant à démontrer que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le hazard ratio est inférieure à 1,3.

► Critère de jugement secondaire clé

Le critère d'évaluation secondaire principal était le délai écoulé jusqu'à la survenue de l'un des éléments suivants : décès d'origine rénale, insuffisance rénale terminale (IRT) durable ou diminution durable de 40 % ou plus du DFGe par rapport à l'inclusion.

Le critère d'évaluation secondaire clé a été analysé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox similaire à celui de l'analyse du critère de jugement principal. Au total, 633 patients ont rapporté

un évènement, avec 327 patients (9,4 %) randomisés dans le groupe linagliptine et 306 patients (8,8 %) dans le groupe placebo.

Le Hazard Ratio (HR) basé sur la régression de Cox pour la linagliptine par rapport au placebo était de 1,04 (IC 96 % [0,88 ; 1,23]).

Il n'a donc pas été démontré que la linagliptine était supérieure au placebo, car la limite supérieure de l'IC à 96 % était supérieure à 1,0.

8.2.1.4.2 Etude CAROLINA versus glimépiride

Référence	A multicentre, international, randomised, parallel group, double blind study (phase III) to evaluate Cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk.
Clinicaltrials.gov	NCT01243424
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du traitement par la linagliptine par rapport au glimépiride en termes de morbidité et mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2).
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, double insu, double placebo, en groupes parallèles, comparant la linagliptine au glimépiride.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 11 novembre 2010- 21 août 2018 Etude conduite dans 607 centres dans 43 pays (Afrique, en Asie, en Europe, en Amérique du Nord et Latine, en Australie et en Nouvelle-Zélande)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 - Glycémie non contrôlée - Risque élevé d'évènements cardiovasculaires <ul style="list-style-type: none"> o Antécédent de maladie vasculaire : Infarctus du myocarde (IDM), coronaropathie avérée, intervention coronarienne percutanée, greffe de pontage coronarien, AVC ischémique ou hémorragique, maladie artérielle occlusive périphérique o Signes de lésions des organes terminaux liées à une maladie vasculaire : fonction rénale modérément altérée (DFGe : 30-59 ml/min/1,73 m²), albuminurie aléatoire (créatinine \geq30 μg/mg (\geq3,4 mg/mmol)), rétinopathie proliférante. o Âge \geq 70 ans o Au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire : DT2 depuis plus de 10 ans, pression artérielle systolique \geq 140 mmHg, tabagisme, cholestérolémie à LDLc \geq 3,5 mmol/L (135 mg/dl). - Indice de masse corporelle (IMC) \leq45 kg / m² lors de la visite 1a - Âge \geq 40 ans et \leq 85 ans lors de la visite 1a - Consentement éclairé du patient - Traitement antidiabétique de fond stabilisé depuis au moins 8 semaines et sans utilisation à court terme d'insuline.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 1 sucré - Patients avec des antécédents et/ou traitement actuel avec d'autres médicaments antidiabétiques (rosiglitazone, pioglitazone, analogues/agonistes du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4 ou autre insuline) - Patients traités avec des médicaments anti-obésité 3 mois avant le consentement éclairé - Hyperglycémie incontrôlée avec un taux de glucose supérieur 240 mg/dL (> 13,3 mmol / L) après un jeûne d'une nuit pendant la période de pré-inclusion par placebo et confirmée par une deuxième mesure - Maladie hépatique évolutive ou fonction hépatique altérée - Antécédent de chirurgie bariatrique - Re-vascularisation coronaire planifiée dans les 6 mois suivants la visite 1a ou dans les 6 semaines précédant le consentement. - Intolérance rénale au glimépiride - Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA - Acidose métabolique aiguë ou chronique - Antécédents de syndrome coronarien aigu dans les 6 semaines précédant l'étude

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire dans les 3 mois précédant l'étude
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Non-respect des critères d'inclusion - Prise d'un traitement concomitant interférant avec le médicament étudié - Nécessité d'arrêt du traitement
Schéma de l'étude	<p>L'étude CAROLINA comportait 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase ouverte d'initiation avec placebo : 2 à 4 semaines avant la randomisation - Phase ouverte d'ajustement posologique : 16 semaines de glimépiride avec une dose initiale de 1mg/jour pouvant aller jusqu'à 4mg/jour. Visite à la 4^{ème}, 8^{ème}, 12^{ème} et 16^{ème} semaine. - Phase de maintenance : visite à intervalle de 16 semaines - Période de suivi : 7 jours après l'arrêt du traitement étudié (suite à l'amendement 5 du protocole, période de suivi de 30 jours). - Durée de traitement estimée à 432 semaines <p>Figure 2 - Schéma de l'étude CAROLINA</p>
Traitements étudiés	<p>L'étude CAROLINA comportait 2 parties :</p> <p>Partie 1 (recherche de dose) : 5 mg de linagliptine</p> <p>Partie 2 : Randomisation des patients selon un ratio 1 :1</p> <p><u>Groupe linagliptine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un comprimé de 5 mg de linagliptine + un placebo (glimépiride), une fois par jour par voie orale ; <p><u>Groupe glimépiride :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un comprimé sur-encapsulé de 1, 2, 3 ou 4 mg + un placebo (linagliptine) par voie orale <p>Après une période d'initiation de 2 à 4 semaines sous placebo, les patients ont été répartis au hasard, en double aveugle, et ont reçu soit 5 mg de linagliptine (plus glimépiride placebo) soit une dose initiale de 1 mg/jour de glimépiride (plus linagliptine placebo). Après la dose initiale de 1 mg/jour, la dose de glimépiride ou de glimépiride placebo a été augmentée toutes les 4 semaines pendant les 16 premières semaines de traitement afin d'atteindre le palier de la dose suivante. La dose maximale potentielle de glimépiride était de 4 mg/jour.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> certains médicaments de secours étaient autorisés : la pioglitazone, la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou l'insuline basale</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai de survenue du premier évènement du critère composite 3P-MACE 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>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue du premier évènement du critère composite 4P-MACE défini par la durée séparant la randomisation de la survenue d'un des quatre évènements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou pour hospitalisation pour angor instable ; - Critère composite de durabilité du traitement : proportion de patients traités par linagliptine pour qui un maintien du contrôle glycémique a été observé lors de la visite finale (HbA1c ≤7,0 %), sans nécessité de traitement de secours, sans prise de poids >2 % et sans épisodes hypoglycémiques modérés/sévères (entre la 6^{ème} visite et la visite finale) ;

	<p>- Critère composite de durabilité du traitement : proportion de patients traités par linagliptine pour qui un maintien du contrôle glycémique a été observé lors de la visite finale (HbA1c \leq7,0 %), sans nécessité de traitement de secours et sans prise de poids >2 % (entre la 6^{ème} visite et la visite finale).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Un essai séquentiel par groupes a été réalisé.</p> <p>La puissance globale n'a pas pu être déterminée.</p> <p>Dans un essai en une étape, pour un $\alpha = 2,5$ % et en supposant un risque égal entre les deux traitements (HR = 1,0), la puissance pour montrer la non-infériorité (avec une marge de non-infériorité de 1,3) est de 90,9 % si le test log rank est effectué sur 631 patients avec des événements. Le calcul suppose un ratio d'allocation de 1:1. Sur la base d'un taux d'événements à 1 an de 0,018 pour le groupe glimépiride et de 0,018 pour le groupe linagliptine, d'une période de cumul de 2 ans et d'une période de suivi de 5,4 ans avec un taux de perte de suivi à 1 an de 1,5 %, un total de 6 000 patients devrait produire le nombre nécessaire d'événements.</p> <p>Basé sur des taux d'événements à un an de 0,018 pour le groupe glimépiride et de 0,0144 pour le groupe linagliptine (HR = 0,8), la puissance nécessaire pour démontrer une supériorité est de 80 % si le test est effectué sur 631 patients avec des événements. En supposant une période de cumul de 2 ans et une période de suivi de 6,2 ans avec un taux de perte de suivi à 1 an de 1,5 %, un total de 6000 patients devrait produire le nombre nécessaire d'événements.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les critères de jugement primaires et secondaires étaient hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critère primaire : non-infériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride (marge de non-infériorité 1,3) ; 2. Critère principal de supériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride ; 3. Critère de jugement secondaire clé évaluant la supériorité de la linagliptine sur le glimépiride ; 4. Deuxième et 5. Troisième critère de jugement secondaire clé évaluant la différence entre la linagliptine et le glimépiride. <p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> Modèle proportionnel de Cox. La non-infériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride était démontrée avec une marge de 1,3. L'analyse du critère de jugement principal était réalisée sur la population intent-to-treat (ITT).</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire clé :</u> Un modèle proportionnel de Cox a été utilisé avec une marge à 1,3 sur la population ITT. Pour le 2^{ème} et 3^{ème} critère secondaire principal, un test du X^2 a été réalisé. Un modèle de régression logistique a été appliqué avec un terme « traitement ». Les autres analyses secondaires étaient de nature exploratoire, tous les tests statistiques et les intervalles de confiance étaient bilatéraux avec un niveau de signification alpha à 0,05.</p> <p>Une procédure hiérarchisée en 5 étapes a été appliquée pour le critère principal et les principaux critères secondaires. En cas de signification, l'hypothèse nulle devait être rejetée et l'hypothèse suivante devait être testée.</p> <p>Le critère de jugement principal, le premier critère de jugement secondaire clé et tous les critères CV évalués ont également été étudiés chez des sous-groupes de patients. Des analyses de sensibilité ont aussi été réalisées afin de montrer la robustesse des résultats. Elles ont été réalisées sur la population per-protocole (PP) et on-treatment (OS).</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Population traitée (TS)</u> : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. N= 6033 • <u>Population Per Protocole (PP)</u> : tous les patients inclus dans la population ITT excepté ceux avec d'importantes déviations au protocole. N= 5951

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Population On-Treatment (OS)</u> : tous les patients avec une durée minimum de traitement de 30 jours. N= 5957
Principaux amendements au protocole	Le protocole a fait l'objet d'amendements en date du 21/07/2011, 06/03/2012, 01/08/2012, 23/04/2013, 14/09/2015, et 20/04/2016 avec notamment la révision de la hiérarchie des tests : le critère de jugement principal devient le délai de survenue du premier évènement du critère composite 3P-MACE. Le 1er critère de jugement secondaire devait être testé de manière hiérarchique avec une hypothèse de supériorité et a été modifié pour représenter le délai de survenue du premier évènement du critère composite 4P-MACE.

Résultats :

► Exposition au traitement

Sur 10 606 patients dépistés, 6 423 patients ont commencé la période de pré-inclusion, 6 042 patients ont été randomisés et 6 033 patients ont été traités.

Sur les 6033 patients traités, 96,0 % ont terminé l'étude (c'est-à-dire qu'ils ont été suivis avec un évènement 3P-MACE jusqu'à la fin de la période de suivi) ou sont décédés au cours de l'étude. La proportion de patients ayant terminé l'étude ou étant décédés était similaire entre les groupes de traitement (linagliptine : 95,9 %, glimépiride : 96,2 %).

Au total, 38,2 % des patients ont prématurément arrêté le traitement avec comme motifs : des évènements indésirables (16,2 %) ou le refus du patient à continuer le traitement (10,6 %).

► Principales caractéristiques des patients

Les données démographiques étaient homogènes dans les deux groupes de traitement randomisés. L'âge moyen des patients inclus était de 64,0 ans (avec un écart-type de 9,5 ans). Sur l'ensemble, 60,0 % des patients étaient de sexe masculin.

Tableau 10 : Données démographiques des patients inclus (CAROLINA) - TS

	Groupe Linagliptine n (%)	Groupe Glimépiride n (%)	Total n (%)
Nombre de patients¹, n (%)	3023 (100,0)	3010 (100,0)	6033 (100,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	1838 (60,8)	1781 (59,2)	3619 (60,0)
Femmes	1185 (39,2)	1229 (40,8)	2414 (40,0)
Age (années) moyen (ET)	63,9 (9,5)	64,2 (9,5)	64,0 (9,5)
IMC [kg/m²] (ET)	30,17 (5,2)	29,99 (5,1)	30,08 (5,1)
DFGe [mL/min/1,73m²] (ET)	76,5 (19,7)	77,0 (19,8)	76,8 (19,8)
DFGe, n (%)			
≥90 mL/min/1,73m ²	693 (22,9)	722 (24,0)	1415 (23,5)
≥60 à <90 mL/min/1,73m ²	1726 (57,1)	1740 (57,8)	3466 (57,5)
≥30 à <60 mL/min/1,73m ²	576 (19,1)	525 (17,4)	1101 (18,2)
<30 mL/min/1,73m ²	16 (0,5)	13 (0,4)	29 (0,5)
Données manquantes	12 (0,4)	10 (0,3)	22 (0,4)
Rapport albuminurie/ créatinurie (ET) [mg/g]	81,1 (368,4)	63,2 (274,3)	72,2 (325,0)
Rapport albuminurie / créatinurie, n (%)			
<30 mg/g	19 (0,5)	34 (1,0)	53 (0,8)
≥30 à ≤300 mg/g	20 (0,6)	25 (0,7)	45 (0,6)
>300 mg/g	3120 (89,3)	3098 (88,9)	6218 (89,1)
Données manquantes	367 (10,5)	373 (10,7)	740 (10,6)

¹ Pour le nombre de patients pour chacun des paramètres

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients diabétiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Le taux initial moyen d'HbA1c était de 7,15 % (0,57 %) avec une valeur de glycémie à jeun en moyenne de 140,0 mg / dL (30,5 mg / dL).

De plus, selon les analyses, le délai moyen depuis le premier diagnostic de diabète de type 2 était de 7,6 ans (avec un écart-type de 6,1 ans).

La population de l'étude comptait 2 089 patients (35 %) avec une maladie cardiovasculaire et 1 130 patients (19 %) avec une insuffisance rénale avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion.

► Critère de jugement principal

Après une période de suivi médiane de 6,25 ans, 356 patients (11,8 %) du groupe linagliptine ont rapporté un évènement du critère 3P-MACE versus 362 patients (12,0 %) dans le groupe glimépiride.

Le taux d'incidence à risque pour 1000 ans était de 20,7 pour le groupe linagliptine et de 21,2 pour les patients du groupe glimépiride.

Le Hazard Ratio (HR) basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox pour la linagliptine par rapport au glimépiride était de 0,98 (IC 95,47 % [0,84 ; 1,14]).

Il a donc été démontré que la linagliptine était :

- Non-inférieure au traitement par glimépiride car la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95,47 % était inférieure à 1,3 ;
- Non-supérieure au traitement par glimépiride car la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95,47 % était supérieure à 1,0.

La démonstration de la supériorité sur le délai jusqu'au premier évènement 3P-MACE n'étant pas atteinte, toutes les étapes ultérieures de la hiérarchie des tests étaient exploratoires.

Tableau 11 Délai de survenue du premier évènement du critère composite 3P-MACE (CAROLINA) - TS

	Groupe linagliptine	Groupe glimépiride
Nombre de patients, n	3023	3010
Nombre de patient avec un évènement 3P-MACE, n (%)	356 (11,8)	362 (12,0)
IC à 95 % ¹ [%]	(10,7; 13,0)	(10,9; 13,2)
Temps à risque pour l'évènement (années)	17205,5	17103,7
Taux d'incidence à risque pour 1000 ans	20,7	21,2
Délai jusqu'à l'évènement (mois)		
2,5 % quartile	16,8	15,3
5 % quartile	31,7	33,1
7,5 % quartile	46,8	47
10 % quartile	62,4	59,3
Comparaison VS glimépiride		
Hazard ratio (IC à 95,47 %) ²	0,98 (0,84; 1,14)	
p-value pour HR ≥1,3 (unilatéral) ³	<0,0001	
p-value pour HR ≥1,0 (unilatéral) ³	0,3813	
p-value pour HR=1,0 (bilatéral) ³	0,7625	

¹ Intervalle de confiance (IC) de Wilson

² Hazard ratio et IC dérivés du modèle à risques proportionnels de Cox avec traitement factoriel

³ Valeur p dérivée du test du χ^2 de Wald

HR ≥1,3 correspond à l'analyse de non-infériorité et HR ≥1,0 à l'analyse de supériorité

Chaque composante du critère 3P-MACE a été observée de façon similaire dans chaque groupe de traitement.

Tableau 12 Répartition des patients avec un évènement 3P-MACE (CAROLINA) - TS

	Groupe linagliptine	Groupe glimépiride
Nombre de patients, n	3023	3010
Nombre de patients avec évènements, n (%)	356 (11,8)	362 (12,0)
Décès d'origine cardiovasculaire, n (%)	129 (4,3)	125 (4,2)
Infarctus du myocarde non fatal, n (%)	141 (4,7)	138 (4,6)
AVC non fatal, n (%)	86 (2,8)	101 (3,4)

Le premier évènement par patient contribuant au critère de jugement 3P-MACE est présenté

Sur toute la période de traitement (durée médiane du traitement : 5,9 ans), le taux de patients avec une hypoglycémie modérée ou sévère était de 6,5 % dans le groupe traité par la linagliptine contre 30,9 % dans le groupe traité par le glimépiride, et une hypoglycémie sévère a été observée chez 0,3 % des patients traités par linagliptine versus 2,2 % des patients traités par glimépiride.

8.2.1.5 GALVUS (vildagliptine)

Le laboratoire a déposé les résultats d'une méta-analyse en réseau sur des critères cardiovasculaires ayant évalué la vildagliptine versus comparateurs comprenant le placebo et des médicaments du diabète de type 2.

Référence	Meta-analyse de McInnes et al ¹²¹
Type d'étude	Méta-analyse en réseau évaluant le profil de tolérance de la vildagliptine en termes d'évènement cardiovasculaire chez les patients à risque, atteints de DT2.
Objectifs de l'étude	de Evaluer la tolérance de la vildagliptine, en termes de fréquence des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE).
Publications pertinentes	Etudes de phase III et IV randomisées, en double aveugle, contrôlées (versus comparateur actif ou versus placebo), évaluant la tolérance de la vildagliptine en monothérapie ou en association, administrée à des doses ≥ 50 mg par jour, pendant au moins 12 semaines et jusqu'à plus de 104 semaines.
Traitements étudiés	Vildagliptine 50 mg, 1 x par jour (<i>qd</i>) Vildagliptine 50 mg, 2 x par jour (<i>bid</i>)
Critère jugement principal	de Tolérance évaluée par la fréquence des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs reposant sur le critère de jugement composite 3P-MACE comprenant les infarctus aigus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardiovasculaire adjudiqués de façon indépendante et prospective ¹²⁸ .
Critères jugement secondaires	de Tolérance évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence spécifique de chaque item inclus dans le critère de jugement principal composite, - la fréquence de l'ensemble des évènements cardiovasculaires (majeurs ou non) adjudiqués, - la fréquence de l'ensemble des évènements d'insuffisance cardiaque (IC) adjudiqués, définis comme une IC nécessitant une hospitalisation ou la survenue d'un premier épisode d'IC, - la fréquence des décès, quelle qu'en soit la cause.
Méthode d'analyse des résultats	des Les risk ratio (RR) et leurs intervalles de confiance à 95 % sur le critère de jugement principal (évalué sur l'ensemble des études avec au moins un évènement de MACE) ont été groupés en utilisant méthode de Mantel Haenszel. Des analyses en sous-groupes ont été effectuées, selon l'âge des patients (<65 ans vs ≥65 ans), le sexe, le risque cardiovasculaire (risque cardiovasculaire élevé ou non élevé), ainsi que la durée de l'étude (sous ensemble des études à long-terme ≥ 52 semaines).

¹²⁸ Au cours des études de phases III et IV évaluant la tolérance de la vildagliptine, la gravité et le lien avec le traitement de l'ensemble des EI étaient évalués par le ou les investigateurs de l'étude. De plus un comité d'adjudication indépendant des investigateurs, composé de cinq cardiologues et d'un neurologue a analysé en aveugle et de manière prospective tous les évènements cardiovasculaires. Seuls les évènements confirmés par le comité ont été inclus dans la méta-analyse.

Des tests d'hétérogénéité entre les études et par sous-groupes ont été réalisés à l'aide du test Q de Cochrane avec la valeur seuil $p \leq 0,1$ pour considérer l'hétérogénéité comme significative.

Résultats :

Un total de 37 études regroupant les données de plus de 17 400 patients, ont été incluses.

Exposition au traitement

Au total, 9 599 patients ont reçu de la vildagliptine 50 mg, 1x par jour ($n = 2 201$) ou 2 x par jour ($n = 7 398$) et 7 847 patients ont reçu un comparateur, soit un placebo (36 %), des sulfamides hypoglycémifiants (33 %), la metformine (15 %) ou les thiazolidinediones (10 %).

La durée moyenne d'exposition était de 50,3 semaines pour la vildagliptine versus 48,7 semaines pour les comparateurs.

Principales caractéristiques des patients

Dans le groupe vildagliptine, les patients étaient majoritairement des hommes (55,3 %) de 56,5 ans en moyenne, et près de la moitié (48,7 %) étaient obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Le diagnostic de DT2 était établi depuis 5,3 ans avec un taux d'HbA1c moyen de 8,2 % (ET : 1,1).

La proportion de patients avec des antécédents cardiovasculaires était de 17,6 % et près de la moitié d'entre eux (46,2 %) étaient à risque cardiovasculaire élevé.

Au début de l'étude, plus de la moitié des patients étaient traités par un antihypertenseur (52,6 % dans le groupe vildagliptine versus 56,4 % dans le groupe comparateur), environ un tiers par un hypolipémiant (31,3 % et 33,4 %) et près d'un quart, par un antiagrégant plaquettaire (22,2 % et 23,6 %). Dans les 2 groupes, la majorité des patients (90 %) étaient traités par une monothérapie, avec la metformine (67 % dans le groupe vildagliptine versus 74 % dans le groupe comparateurs) ou par sulfamides hypoglycémifiants (>10 %), ou insuline (>10 %) puis par thiazolidinediones.

Tableau 13. Caractéristiques des patients – Méta-analyse McInnes *et al.*

	Vildagliptine N = 9 599	Comparateurs N = 7 847
Age (années)		
Moyenne (ET)	56,5 (10,9)	57,6 (10,8)
≥ 65 ans, n (%)	2 360 (24,6)	2 279 (29,0)
Sexe, n(%)		
Homme	5 310 (55,3)	4 304 (54,8)
Femme	4 289 (44,7)	3 543 (45,2)
IMC (kg/m ²)		
Moyenne (ET)	30,5 (5,5)	30,4 (5,5)
≥ 30 kg/m ² , n(%)	4 670 (48,7)	3 743 (47,7)
≥ 35 kg/m ² , n(%)	2 039 (21,2)	1 580 (20,1)
HbA1c (%)		
Moyenne (ET)	8,2 (1,1)	8,0 (1,1)
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)		
Moyenne (ET)	9,8 (2,7)	9,6 (2,7)
Ancienneté du diagnostic de DT2 (années)		
Moyenne (ET)	5,3 (6,2)	5,9 (6,5)
≥5 et < 10 ans, n(%)	1 995 (20,8)	1 823 (23,2)
≥ 10, n(%)	1 610 (16,8)	1 473 (18,8)
Comorbidités		
Hypertension, n(%)	5 436 (56,6)	4 721 (60,2)
Dyslipidémie, n(%)	4 435 (46,2)	3 631 (46,3)
Insuffisance rénale, n(%)	3 961 (41,3)	3 263 (41,6)
Légère (≥50 et ≤ 80)	3 350 (34,9)	2 766 (35,2)
Modérée (≥ 30 à < 50)	391 (4,1)	328 (4,2)
Sévère (< 30)	220 (2,3)	169 (2,2)

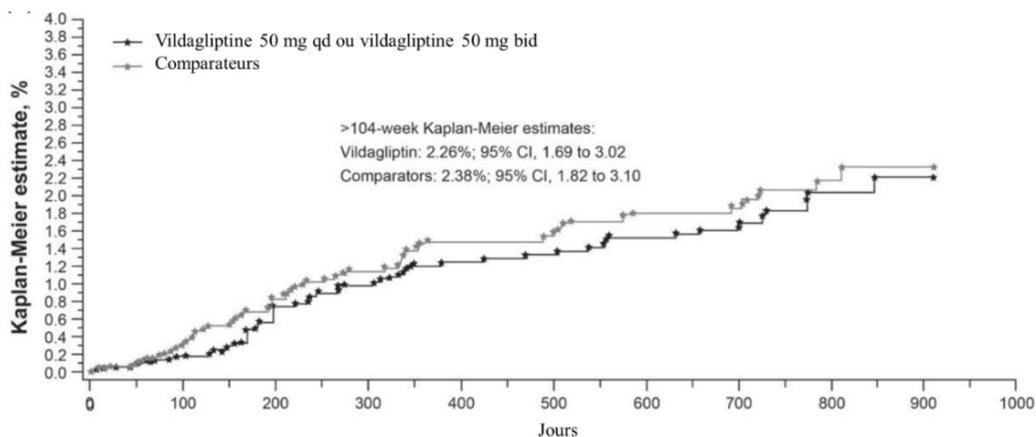
	Vildagliptine N = 9 599	Comparateurs N = 7 847
Evénements cardiovasculaires		
Antécédent d'événement cardiovasculaire	1 693 (17,6)	1 415 (18,0)
Risque cardiovasculaire élevé	4 432 (46,2)	3 904 (49,8)
Traitement cardiovasculaire à l'inclusion		
Antihypertenseurs	5 052 (52,6)	4 424 (56,4)
Bloqueur du système rénine-angiotensine	3 997 (79,1)	3 575 (80,8)
β-bloquant	1 763 (18,4)	1 512 (19,3)
Diurétique	1 373 (14,3)	1 169 (14,9)
Hypolipémiants	3 000 (31,1)	2 622 (33,4)
Antiagrégants plaquettaires	2 127 (22,2)	1 848 (23,6)

IMC : indice de masse corporel, ET : écart type, DT2 : diabète de type 2, HbA1c : hémoglobine glyquée A1c

► Critère de jugement principal composite : fréquence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (3P-MACE)

La fréquence des 3P-MACE était comparable entre le groupe vildagliptine et le groupe comparateurs (combinant comparateurs actifs et placebo) avec un événement 3P-MACE survenu chez 83 des 9 599 (0,86 %) patients traités par la vildagliptine versus 85 des 7 102 (1,20 %) patients traités par le comparateur (RR = 0,82, IC95% [0,61 ; 1,11]).

L'analyse de Kaplan-Meier permettant de tracer les courbes de fréquence des MACE a permis d'estimer un risque de MACE à 2 ans de 2,26 % dans le groupe vildagliptine versus 2,38 % dans le groupe des comparateurs.



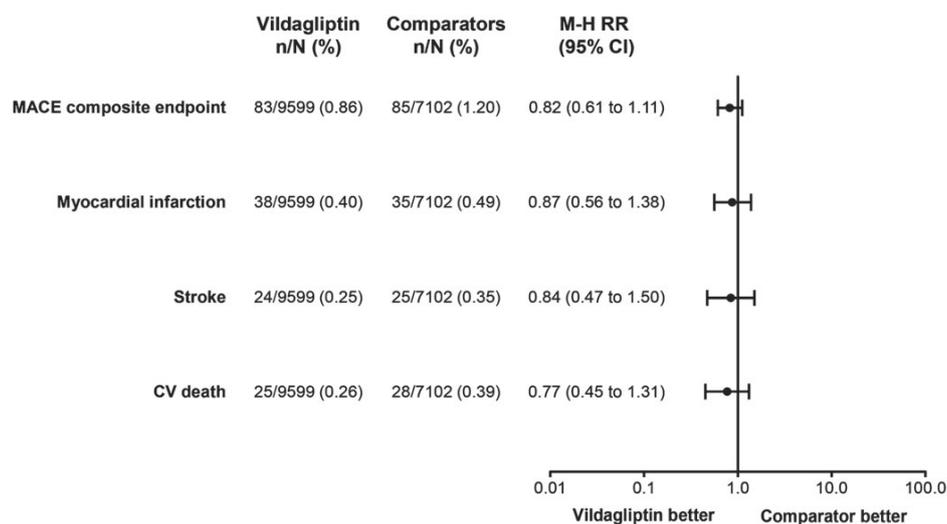
MACE : événements indésirables cardiovasculaires majeurs (Major Adverse Cardiac Event), qd : 1 fois par jour, bid, 2 fois par jour.

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de fréquence des MACE

► Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires exploratoires

• Fréquence spécifique de chaque type de MACE

L'évaluation de chaque critère du 3P-MACE n'a pas montré d'augmentation du risque d'infarctus aigu du myocarde (RR=0,87, IC95% [0,56 ; 1,38]), du risque d'AVC (RR=0,84, IC95% [0,47 ; 1,50]), ni du risque de décès d'origine cardiovasculaire (RR=0,77, IC95% [0,45 ; 1,31]) avec la vildagliptine par rapport aux comparateurs.



MACE : événement indésirable cardiovasculaire majeur (Major Adverse Cardiac Event)

Figure 4. Forest plot du critère secondaire de fréquence de chaque type de MACE

- **Fréquence de l'ensemble des événements cardiovasculaires adjudiqués**

La fréquence de l'ensemble des événements cardiovasculaires adjudiqués, était comparable entre le groupe vildagliptine (2,7 %) et le groupe comparateurs (3,3 %) (RR = 0,91, IC95% [0,77 ; 1,08]).

- **Fréquence de l'ensemble des événements d'insuffisance cardiaque adjudiqués**

La fréquence de l'ensemble des événements adjudiqués d'insuffisance cardiaque (IC) confirmée était également similaire entre le groupe vildagliptine (0,43 %) et le groupe comparateur (0,45 %) (RR = 1,08, IC95% [0,68 ; 1,70]).

▮ Limites méthodologiques de cette méta-analyse

Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter au regard des limites suivantes :

- l'incidence des événements survenus dans les 2 groupes était très faible,
- les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les 2 groupes, toutefois l'intervalle de confiance à 95 % intégrant la valeur 1 ne permet pas de conclure,
- le groupe comparateur comprenait à la fois le placebo et des traitements actifs,
- la méta-analyse a inclus des études allant de 12 à 104 semaines.

8.2.2 Résultats des nouvelles études sur la variation d'HbA1c

Dans ce chapitre seront présentées les nouvelles données en termes de variation d'HbA1c avec :

- la saxagliptine avec la méta-analyse de comparaison indirecte de Men et al. 2018
- la sitagliptine avec l'étude versus dapagliflozine (CompoSIT-R) et l'étude versus placebo (CompoSIT-I),
- les méta-analyses portant sur l'ensemble des molécules avec la méta-analyse de Zheng et al, 2018 et la méta-analyse de comparaison directe et indirecte de Ling et al, 2019.

8.2.2.1 ONGLYZA (saxagliptine)

Le laboratoire a fourni une méta-analyse⁸⁰ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de variation d'HbA1c et la tolérance de la saxagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2.

Référence	Méta-analyse de Men et al. 2018 ⁸⁰
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2

Type de l'étude	Méta-analyse de 30 études cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2
Revue systématique de la littérature	<p>La recherche des publications à inclure dans la méta-analyse a été effectuée sur les bases de données PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), et Chinese Biomedical Literature Database (CBM).</p> <p>Pour être incluses dans la méta-analyse, les études devaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - être contrôlées, randomisées - inclure plus de 150 patients - inclure des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'un diabète de type 2 - comparer la saxagliptine versus un placebo ou un autre traitement antidiabétique (mono, bi ou trithérapie) - évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine sur les critères suivants : <p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> o le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c o la proportion de patients ayant atteint une cible d'HbA1c < 7 % o la glycémie plasmatique à jeun o la variation du poids <p>Tolérance :</p> <p>Incidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> o des événements indésirables (EI) o des événements indésirables sévères o des hypoglycémies confirmées o de l'insuffisance cardiaque o des pancréatites o des arthralgies o d'autres EI d'intérêt (hypertension, infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite) <p>Les risques de biais ont été évalués de manière indépendante par deux relecteurs en utilisant l'outil d'évaluation des risques de biais <i>Cochrane Risk of Bias</i>.</p>
Traitements étudiés	Saxagliptine versus un placebo ou un autre traitement antidiabétique (mono, bi ou trithérapie)
Critères de jugement	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Taux d'hémoglobine glyquée HbA1c o Proportion de patients ayant atteint une cible d'HbA1c < 7 % o Glycémie plasmatique à jeun o Variation du poids <p>Tolérance :</p> <p>Incidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> o des événements indésirables (EI) o des événements indésirables sévères o des hypoglycémies confirmées o de l'insuffisance cardiaque o des pancréatites o des arthralgies o d'autres EI d'intérêt (hypertension, infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite)
Méthode d'analyse des résultats	<p>Des différences moyennes pondérées et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés pour les comparaisons évaluant l'effet des traitements sur les critères des diminutions du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c et de la glycémie plasmatique à jeun par rapport à leur valeur initiale.</p> <p>Des risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés pour les comparaisons évaluant l'effet des traitements sur le critère d'efficacité d'atteinte d'un taux d'HbA1c <7 % ainsi que sur l'ensemble des critères de tolérance.</p>

Résultats :

► Effectifs

La méta-analyse a inclus 30 études contrôlées randomisées portant sur 29 938 patients.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était compris entre 42,0 et 72,6 ans. À l'inclusion, les patients avaient un diabète depuis une durée moyenne comprise entre 0,4 et 16,7 ans et un taux d'HbA1c moyen compris entre 7,6 et 10,7 %.

► Principaux résultats sur les critères de jugement d'efficacité de l'étude

► Diminution du taux d'HbA1c

La diminution du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été significativement plus importante chez les patients traités par saxagliptine par rapport aux patients sous placebo (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et placebo : - 0,52 %, IC95% [-0,60 ; -0,44] ; $p < 0,00001$).

Aucune différence significative n'a été observée sur le critère de variation du taux d'HbA1c entre la saxagliptine et :

- la sitagliptine (0,10 %, IC95% [-0,01 ; 0,20] ; NS),
- la vildagliptine (0,02 %, IC95% [-0,15 ; 0,19] ; NS),
- les sulfamides hypoglycémiantes (0,14 %, IC95% [-0,02 ; 0,30] ; NS)

La diminution du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été significativement inférieure chez les patients traités par saxagliptine par rapport aux patients traités par :

- le liraglutide (0,27 %, IC95% [0,09 ; 0,45] ; $p = 0,003$)
- la dapagliflozine (0,32 %, IC95% [0,11 ; 0,53] ; $p = 0,003$).

L'ensemble de ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait de l'inclusion d'une seule étude dans la majorité des cas pour la réalisation des comparaisons.

► Proportion de patients ayant atteint une cible d'HbA1c < 7 %

La proportion de patients ayant atteint une cible d'HbA1c < 7 % était significativement plus élevée chez les patients traités par la saxagliptine par rapport à ceux ayant reçu un placebo (RR=1,64, IC95% [1,53 ; 1,75] ; $p < 0,00001$).

Aucune différence significative n'a été observée entre la saxagliptine et les autres gliptines (sitagliptine et vildagliptine), les sulfamides hypoglycémiantes, le liraglutide et la dapagliflozine.

► Diminution de la glycémie plasmatique à jeun

La diminution de la glycémie plasmatique à jeun par rapport à la valeur initiale a été significativement plus importante chez les patients traités par saxagliptine par rapport aux patients sous placebo (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et placebo : -13,78 mg/dL, IC95% [-15,31 ; -12,25] ; $p < 0,00001$).

En comparaison à une autre gliptine, aucune différence significative n'a été observée entre la saxagliptine et :

- la sitagliptine (- 0,13 mg/dL, IC95% [-11,44 ; 11,18] ; NS)
- la vildagliptine (+ 5,52 mg/dL, IC95% [-0,78 ; 11,81] ; NS)

La diminution de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale a été significativement moins importante chez les patients traités par saxagliptine que chez ceux traités par :

- un sulfamide hypoglycémiant (+9,05 mg/dL, IC95% [6,18 ; 11,93] ; $p < 0,00001$)
- le liraglutide (+7,60 mg/dL, IC95% [1,76 ; 13,44] ; $p = 0,01$)
- la dapagliflozine (+18,00 mg/dL, IC95% [10,10 ; 25,90] ; $p < 0,00001$)

Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait de l'inclusion d'une seule étude dans la majorité des cas pour la réalisation des comparaisons.

► Variation du poids corporel

L'augmentation du poids corporel par rapport à la valeur initiale a été significativement plus importante chez les patients traités par saxagliptine versus les patients du groupe placebo, avec une différence cliniquement faible (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et placebo = + 0,42 kg, IC95% [0,26 ; 0,59] ; $p < 0,00001$)

La variation du poids corporel chez les patients traités par saxagliptine était comparable à celle observée chez les patients traités par une autre gliptine.

L'administration de saxagliptine était associée à une augmentation significativement moins importante du poids corporel par rapport à la valeur initiale comparé à l'administration d'un sulfamide hypoglycémiant (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et un sulfamide hypoglycémiant = - 2,34 kg, IC95% [-3,31 ; -1,36] ; $p < 0,00001$).

L'administration de saxagliptine était associée à une augmentation significativement plus importante du poids corporel par rapport à la valeur initiale comparée à l'administration de :

- liraglutide (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et liraglutide = +5,10 kg, IC95% [1,66 ; 8,54] ; $p = 0,004$)
- dapagliflozine (différence moyenne pondérée entre saxagliptine et dapagliflozine = +2,40 kg, IC95% [1,69 ; 3,11] ; $p < 0,00001$).

Cette méta-analyse comporte les limites suivantes :

- l'absence de définition d'un critère de jugement principal et de critères de jugement secondaires,
- la courte durée de certaines des études incluses,
- l'inclusion de 2 études ayant comparé la saxagliptine avec la vildagliptine, la sitagliptine et/ou le liraglutide à haut risque de biais
- l'hétérogénéité des études notamment en termes de patients inclus.

8.2.2.2 JANUVIA (sitagliptine), JANUMET (sitagliptine/metformine)

Le laboratoire a fourni une étude randomisée en double aveugle versus dapagliflozine chez des patients avec insuffisance rénale légère (CompoSIT-R)¹⁰¹.

Référence	Etude versus dapagliflozine (CompoSIT-R)
Clinicaltrials.gov	NCT02532855
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité (sur la variation de l'HbA1c) et la tolérance de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère. Hypothèse de base : la variation du taux d'HbA1c chez les patients traités avec un traitement additionnel par sitagliptine est non-inférieure à celle chez les patients traités avec un traitement additionnel par dapagliflozine, à 24 semaines.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, en groupes parallèles, comparative versus dapagliflozine.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 21/10/2015 – 10/10/2017 Etude conduite dans 185 centres dans 24 pays
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Homme ou femme âgé de ≥ 25 ans ;- Diabète de type 2 ;- Patients avec une insuffisance rénale légère (estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m², calculé à l'aide de la formule CKD-EPI « <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-epi] serum creatinine equation</i> ») ;- Patients traités par une dose stable de metformine ($\geq 1 500$ mg/jour) seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant (à une dose ≥ 50 % de la dose

	<p>maximum autorisée dans le pays du site d'investigation) depuis ≥ 8 semaines, avec un taux d'HbA1c $\geq 7,0$ % et $\leq 9,5$ % (≥ 53 mmol/mol et ≤ 80 mmol/mol) lors de la phase de sélection et une glycémie (mesurée au doigt) $> 6,1$ mmol/L et $< 14,4$ mmol/L lors de la randomisation.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un diabète de type 1. - Antécédents d'acidocétose, de maladie hépatique active, de maladie cardiovasculaire significative, de troubles malin ou hématologique, ou à la discrétion de l'investigateur, présentation d'un risque élevé de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique. - Patients préalablement traités par un traitement hypoglycémiant autre que la metformine, ou une bithérapie autre que l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant, au cours des 12 semaines précédant la phase de sélection. - Patients avec un taux d'alanine transaminase (ALAT) ou un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ à 2 fois la limite supérieure de la normale, un taux d'hémoglobine < 120 g/L pour les hommes et < 110 g/L pour les femmes, un taux de triglycérides $> 6,8$ mmol/L ou hormone stimulant la thyroïde en dehors des valeurs normales.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comprenait 4 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une période de sélection de 2 semaines ; • Une période de « run-in » par placebo en simple aveugle de 2 semaines ; • Une période de traitement en double aveugle de 24 semaines ; • Un entretien (téléphonique ou présentiel) après la fin du traitement, 14 jours après l'administration de la dernière dose de traitement en aveugle. <p>Le schéma de l'étude ComposIT-R illustre le déroulement temporel de la recherche. Il est divisé en quatre phases principales : une période de sélection de 2 semaines (de la Visite 1 à la Visite 2), une période de « run-in » par placebo en simple aveugle de 2 semaines (de la Visite 2 à la Visite 3), une période de traitement en double aveugle de 24 semaines (de la Visite 3 à la Visite 7), et un entretien après la fin du traitement. Les visites sont marquées à la Visite 1 (Screening), Visite 2 (Week -2), Visite 3 (Day 1), Visite 4 (Week 4), Visite 5 (Week 10), Visite 6 (Week 16) et Visite 7 (Week 24). Les patients sont randomisés (R) à la Visite 3. Les deux groupes de traitement sont : Sitagliptin 100 mg q.d. (n = 307) et Dapagliflozin 10 mg q.d. (n = 306)¹. Les critères d'éligibilité à la Visite 1/Screening incluent : ≥ 25 ans, diabète de type 2, eGFR ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73m², et/ou Metformin ≥ 1500 mg/day pour ≥ 8 semaines avec HbA1c $\geq 7,0$ et $\leq 9,5$ %, ou Metformin ≥ 1500 mg/day + un SU (à une dose de $\geq 50\%$ de la dose maximale étiquetée) avec HbA1c $\geq 7,0$ et $\leq 9,5$ %. Les critères à la Visite 2/Week -2 incluent : eGFR ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73m², et ≤ 20 mL/min/1,73m² différent de la valeur de la Visite 1/Screening.</p>
Traitements étudiés	<p>Après la période de run-in, les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe sitagliptine : 100 mg/jour par voie orale + placebo.</p> <p>Groupe dapagliflozine : 5 mg/jour puis jusqu'à 10 mg/jour à la semaine 4, la dose de dapagliflozine pouvait être réduite à 5 mg si les doses plus élevées n'étaient pas tolérées + placebo.</p>
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Figure 5 : schéma de l'étude ComposIT-R

eDFG : Estimation du débit de filtration glomérulaire; q.d : une fois par jour ; SU : Sulfamides hypoglycémiantes ; R : Randomization.

1. Les patients débutaient un traitement par dapagliflozine 5 mg par jour lors de la randomisation à la visite 3/Jour 1 puis étaient traités par dapagliflozine 10 mg par jour à partir de la visite 4/Semaine 4.

2. L'intervalle entre la visite 1 et la visite 2 pour les patients éligibles devait être compris entre 2 semaines et environ 6 semaines.

3. Les patients intégrant l'étude sous metformine conservaient une dose stable de metformine, les patients intégrant l'étude sous metformine + SU conservaient une dose stable des deux produits.

Critères de jugement secondaires	<p>Critère secondaire de jugement hiérarchisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> Excursion glycémique postprandiale incrémentale (EGPP) à 2 heures. <p>Autres critères de jugement d'efficacité exploratoires à 24 semaines (résultats non présentés dans le présent rapport) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Glycémie postprandiale à 2 heures (GPP). Glycémie à jeun (GJ). Aire sous la courbe (AUC₀₋₁₂₀) pour l'insuline et le glucagon. Ratio des aires sous la courbe insuline/glucagon. Proportion de patients ayant atteint leurs objectifs en termes de taux d'HbA1c <7 % (<53 mmol/mol). <p>Tolérance</p>
Taille de l'échantillon	<p>Une taille d'échantillon de 278 patients par groupe de traitement a été estimée afin de garantir une puissance > 99 % pour l'évaluation de la non-infériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine en termes de réduction du taux d'HbA1c avec un risque alpha unilatéral de 2,5 % en supposant une différence entre les traitements de 0 %. Cette taille d'échantillon a été estimée afin de garantir une puissance de 90 % pour l'évaluation de la supériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine en termes de réduction du taux d'HbA1c avec un risque alpha unilatéral de 2,5 % en supposant une différence entre les traitements de -0,2 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les populations d'analyse étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Population full analysis set (FAS) : patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude avec une évaluation à l'inclusion ou après l'inclusion). Population per-protocole (PP) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude avec des évaluations à l'inclusion et à 24 semaines, sans déviation au protocole affectant l'évaluation de l'efficacité. Population de tolérance : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude. <p>La population FAS a été utilisée pour l'analyse de la variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion, le pourcentage de patients atteignant les objectifs de HbA1c, EGPP.</p> <p>Le taux d'erreur de type I était contrôlé à l'aide d'une procédure de test hiérarchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> En premier lieu, la non-infériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine en termes de variation du taux d'HbA1c à 24 semaines était testée. Si le critère de non-infériorité était atteint, la supériorité était évaluée. Si le test de supériorité était atteint, l'hypothèse secondaire sur l'excursion de glucose postprandiale était testée. <p>Les trois tests étaient effectués avec un risque α unilatéral de 0,025.</p> <p>Hypothèse principale de non-infériorité de la sitagliptine versus la dapagliflozine :</p> <ul style="list-style-type: none"> Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% était inférieure à la marge de non-infériorité ($\delta = 0,3$ %), sitagliptine était considérée comme non inférieure à dapagliflozine. Si la borne supérieure de l'IC95% était < 0,0 %, sitagliptine était considérée comme supérieure à dapagliflozine.
Principaux amendements au protocole	<p>Sans objet.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 2 770 patients ont été sélectionnés et 614 patients ont été randomisés : 307 dans le groupe sitagliptine et 307 dans le groupe dapagliflozine. Parmi les 614 patients randomisés, 595 patients (96,9 %) ont terminé l'étude et 494 (80,5 %) ont terminé le traitement de l'étude.

Un patient dans le groupe dapagliflozine a rapporté une déviation au protocole.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient similaires entre les groupes de traitement.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 67,1 ans, avec approximativement 42 % de femmes, un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 31,6 kg/m², un taux moyen d'HbA1c de 7,7 % (61,1 mmol/mol) et une ancienneté du diabète de 10,6 ans. Tous les patients dans le groupe dapagliflozine ont débuté le traitement à la dose 5 mg/jour et une augmentation à 10 mg/jour a été faite pour 94,8 % d'entre eux (n = 290). Tous les patients étaient traités par une dose stable de metformine (\geq 1 500 mg/jour) seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant (à une dose \geq 50 % de la dose maximum autorisée dans le pays du site d'investigation) depuis plus de 8 semaines. Une majorité de patients étaient traités par metformine seule (69,1 % dans le groupe sitagliptine versus 73,5 % dans le groupe dapagliflozine).

Ces principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients et caractéristiques de la maladie à l'inclusion

	Groupe sitagliptine (N = 307)	Groupe dapagliflozine (N = 306)
Age, ans		
Moyenne	67,7 \pm 8,5	66,6 \pm 8,6
Sexe, n (%)		
Femme	138 (45,0)	120 (39,2)
Poids corporel, kg	87,4 \pm 20,2	88,7 \pm 18,0
IMC, kg/m ²	31,8 \pm 5,7	31,5 \pm 5,3
Taux d'HbA1c, % (mmol/mol)	7,7 \pm 0,7 (60,9 \pm 7,9)	7,8 \pm 0,7 (61,2 \pm 8,0)
GJ ^a , mmol/L	9,0 \pm 2,2	9,2 \pm 2,3
eDGF, mL/min/1,73 m ²	79,4 \pm 11,3	76,9 \pm 12,3
Durée du diabète de type 2	10,5 \pm 7,0	10,7 \pm 7,4
Traitement de fond		
Metformine seule	212 (69,1)	225 (73,5)
Metformine + SU	95 (30,9)	81 (26,5)

GJ : Glycémie à jeun ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; SU : Sulfamide hypoglycémiant.

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type, sauf en cas d'autres précisions.

a. Pour convertir une valeur en mg/dL, la valeur en mmol/L est à multiplier par 18.

► Critères de jugement principal : variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion (population FAS)

A 24 semaines, il a été observé une réduction du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion :

- dans le groupe sitagliptine : -0,51 % (IC95% : [-0,60 ; -0,43]) ;
- dans le groupe dapagliflozine : -0,36 % (IC95% : [-0,45 ; -0,27]).

La différence entre les groupes était de -0,15 % (IC95% : [-0,26 ; -0,04]), p = 0,006.

La non-infériorité de la sitagliptine versus la dapagliflozine a été démontrée, la borne supérieure de l'intervalle de confiance IC95% étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 %.

La borne supérieure de l'IC95% étant inférieure à 0,0 %, la sitagliptine était supérieure à la dapagliflozine.

Ces résultats sont présentés dans le

Tableau 15.

Tableau 15 : Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion dans la population FAS

	Groupe sitagliptine (N = 307)	Groupe dapagliflozine (N = 306)
Taux de HbA1c, % (mmol/mol)		
A l'inclusion	7,7 ± 0,7 (60,9 ± 7,9)	7,8 ± 0,7 (61,2 ± 8,0)
A la semaine 24	7,1 ± 0,7 (54,1 ± 7,7)	7,3 ± 0,6 (56,1 ± 7,0)
Variation par rapport à l'inclusion ^a	-0,51 IC95% : [-0,60 ; -0,43]	-0,36 IC95% : [-0,45 ; -0,27]
Différence par rapport à dapagliflozine ^b	-0,15 IC95% : [-0,26 ; -0,04] p = 0,006	

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± écart-type sauf en cas d'autres précisions.

a. Moyenne des moindres carrés (IC95%).

b. Différence des variations moyennes des moindres carrés (IC95%).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : excursion glycémique postprandiale incrémentale (EGPP) à 2 heures à 24 semaines

Après 24 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été montrée en termes d'excursion glycémique postprandiale incrémentale (EGPP) à 2 heures.

8.2.3 Données sur l'ensemble de ces molécules

8.2.3.1 Méta-analyse de Zheng et al, 2018

Cette méta-analyse¹²⁷ a inclus des études randomisées comparant une gliptine, un analogue du GLP-1 ou une gliflozine versus placebo ou traitement actif sur une durée d'au moins 12 semaines. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes. La méta-analyse a inclus 236 études cliniques randomisées portant sur 176 310 patients (dont 9 études sur des critères cardiovasculaires EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCCEL, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS totalisant 87 162 patients).

Les résultats suggèrent que :

- les gliflozines réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,80 IC95% [0,71 – 0,89]. Les gliflozines réduisent la mortalité cardiovasculaire HR = 0,79 IC95% [0,69 – 0,91], le risque d'AVC HR = 0,62 IC95% [0,54 – 0,72] et d'infarctus du myocarde HR = 0,86 IC95% [0,77 – 0,97],
- les analogues du GLP1 réduisent la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle HR = 0,88 IC95% [0,81 – 0,94] ainsi que la mortalité cardiovasculaire HR=0,85 IC95% [0,77 - 0,94].
- les gliptines sont dépourvues de tout effet bénéfique sur la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle (très majoritairement du placebo) (HR = 1,02 IC95% [0,94 to 1,11]).

Cette méta-analyse comporte la limite de ne pas avoir inclus l'exhaustivité des études disponibles sur des critères cardiovasculaires, notamment les études REWIND avec le dulaglutide, PIONEER 6 avec le sémaglutide, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine n'ont pas été incluses.

8.2.3.2 Méta-analyse de comparaison directe et indirecte de Ling et al, 2019

Référence	Méta-analyse de Ling et al ⁸¹
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance des gliptines chez les patients atteints d'un diabète de type 2
Type de l'étude	Méta-analyse en réseau de 58 études cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance des gliptines (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez les patients atteints d'un diabète de type 2
Revue systématique de la littérature	La recherche des publications à inclure dans la méta-analyse a été effectuée sur les bases de données Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI et Wanfang Database. Pour être incluses dans la méta-analyse, les études devaient : - être contrôlées, randomisées - inclure des patients atteints d'un diabète de type 2

	<ul style="list-style-type: none"> - comparer des gliptines (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) soit entre elles soit versus un placebo - évaluer l'efficacité des gliptines sur <ul style="list-style-type: none"> o le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c ou la glycémie plasmatique à jeun (critère de jugement principal) o l'IMC, la glycémie post-prandiale à 2h, le poids et les événements indésirables (critère de jugement secondaire) <p>Les risques de biais ont été évalués de manière indépendante par deux relecteurs en utilisant l'outil d'évaluation des risques de biais <i>Cochrane Handbook version 5.1.0</i>.</p>
Traitements étudiés	Les molécules incluses dans la méta-analyse en réseau étaient : alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine.
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c par rapport à la valeur initiale - Diminution de la glycémie plasmatique à jeun par rapport à la valeur initiale
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la glycémie post-prandiale à 2h par rapport à la valeur initiale - Diminution de l'IMC par rapport à la valeur initiale - Diminution du poids corporel par rapport à la valeur initiale - Incidence des événements indésirables suivant : hypoglycémies, diarrhées, infections des voies respiratoires supérieures, réactions d'hypersensibilité et toxicité hépatique et rénale
Méthode d'analyse des résultats	<p>Dans cette étude, ont été réalisées une méta-analyse directe et une méta-analyse en réseau.</p> <p>Méta-analyse directe : Des différences moyennes pondérées et leurs intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}) ont été calculés pour les comparaisons évaluant l'effet des traitements sur les critères des diminutions du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c, de la glycémie plasmatique à jeun, de la glycémie post-prandiale à 2h, de l'IMC et du poids corporel par rapport à leur valeur initiale.</p> <p>Des risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}) ont été calculés pour les comparaisons évaluant l'effet des traitements sur les critères des incidences des hypoglycémies, des diarrhées, des infections des voies respiratoires supérieures, des réactions d'hypersensibilité et de la toxicité hépatique et rénale.</p> <p>Lorsque $p \geq 0,1$ et $I^2 \leq 50\%$, il était considéré que l'hétérogénéité des études était nulle et l'analyse était réalisée selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CHM). Lorsque $p < 0,1$ et $I^2 > 50\%$, la source de l'hétérogénéité était évaluée à l'aide d'analyses en sous-groupes et de méta-régression.</p> <p>Méta-analyse en réseau : Une méta-analyse utilisant un nouveau réseau Bayésien a été réalisée en utilisant le logiciel WinBUGS 1.4.3. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé, dont les paramètres étaient estimés en utilisant une méthode Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Le classement des traitements étudiés sur les différents critères a été réalisée par le calcul des aires sous la courbe des rangs cumulés (SUCRA).</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 58 études (portant sur 31 356 patients) contrôlées randomisées ont été incluses dans la méta-analyse en réseau. Ces études ont été publiées entre 2008 et 2017. La durée des études variait entre 4 à 54 semaines.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 58,8 ans et l'IMC moyen était de 27,87 kg/m². Les patients avaient un diabète depuis une durée médiane de 7,4 ans. Le taux d'HbA1c était de 8,07 %.

► Critères de jugement principaux

► Diminution du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c

Selon le classement cumulatif de probabilités SUCRA, la vildagliptine 50 mg deux fois par jour (score SUCRA de 0,837) et la linagliptine 10 mg une fois par jour (score SUCRA de 0,807) avaient la « probabilité d'être le meilleur traitement » sur le critère de la diminution du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale.

► Diminution de la glycémie plasmatique à jeun

Selon le classement cumulatif de probabilités SUCRA, la linagliptine administrée à une posologie de 5 mg une fois par jour (score SUCRA de 0,934), et l'alogliptine administrée à une posologie de 25 mg une fois par jour (score SUCRA de 0,743) avaient la « probabilité d'être le meilleur traitement » sur le critère de la diminution de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale.

► Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires relatifs à la saxagliptine sont exprimés en termes de « probabilité d'être le meilleur traitement » selon le classement cumulatif de probabilités SUCRA.

Diminution de l'IMC

Selon le classement cumulatif de probabilités SUCRA, la vildagliptine 50 mg une fois par jour et la sitagliptine 100 mg une fois par jour avaient la plus forte probabilité de diminuer l'IMC avec un score de 0,8379 et 0,6596, respectivement.

En termes de perte de poids, la vildagliptine 100 mg une fois par jour et le placebo avaient la plus forte probabilité de réduction du poids avec un score de 0,6571 et 0,7954.

Cette méta-analyse ayant comme critères de jugement principaux uniquement des critères de contrôle glycémique comporte les limites inhérentes aux méta-analyses de comparaison indirecte.

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été fournie pour les spécialités concernées par cette réévaluation.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 *VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine)*

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique de tolérance.

8.4.1.2 *TRAJENTA (linagliptine), JENTADUETO (linagliptine/metformine)*

8.4.1.2.1 Etude CARMELINA versus placebo

L'analyse des données de tolérance a porté sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude (Population traitée, TS).

Au total, 6 979 patients randomisés ont reçu au moins une dose journalière du traitement étudié à savoir la linagliptine 5mg (3 494 patients) ou le placebo (3 485 patients). La durée d'exposition moyenne et médiane était similaire entre les deux groupes de traitement.

La durée moyenne entre la randomisation et la fin de l'étude (estimée à 2,2 ans), ainsi que le nombre d'années cumulées pendant l'étude étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

Dans l'ensemble, 98,4 % des patients (linagliptine : 98,2 % et placebo : 98,6 %) utilisaient au moins un traitement antidiabétique concomitant, les plus fréquents étant la metformine, l'insuline et les

sulfonylurées. L'introduction d'un nouvel anti-diabétique au cours de l'étude (l'insuline étant le plus courant) a été rapporté chez 783 patients (22,4 %) dans le groupe linagliptine et chez 970 patients (27,8 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables survenus sous traitement (EIST) les plus fréquemment rapportés (fréquence de survenue ≥ 1 %) dans les deux groupes de traitement étaient des troubles du métabolisme et de la nutrition, des infections et infestations et des troubles cardiaques.

Les termes préférentiels (PT) rapportés avec une fréquence >5 % dans chaque groupe étaient l'hypoglycémie (linagliptine : 29,5 % ; placebo : 29,2 %), l'hyperglycémie (linagliptine : 6,2 % ; placebo : 7,5 %), la diminution du DFG (linagliptine : 6,7 % ; placebo : 6,5 %) et les infections des voies urinaires (linagliptine : 6,3 % ; placebo : 5,5 %).

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment rapportés (fréquence de survenue $\geq 0,5$ % dans chaque groupe de traitement) étaient des troubles cardiaques et les infections et infestations. Des troubles cardiaques graves ont été rapportés chez 313 patients (9,0 %) dans le groupe linagliptine et chez 291 patients (8,4 %) dans le groupe placebo. Des infections et infestations sévères ont été rapportées chez 156 patients (4,5 %) du groupe linagliptine et chez 199 patients (5,7 %) du groupe placebo.

► Evènements indésirables d'intérêt particulier

Hypersensibilité

Au total, 114 patients (3,3 %) du groupe linagliptine et 109 patients (3,1 %) du groupe placebo ont présenté des réactions d'hypersensibilité. La majorité se traduisait par un rash, présent de façon similaire dans les deux groupes.

Aucun cas de choc anaphylactique/anaphylaxie n'a été constaté. Parmi les 2 cas de collapsus circulatoire signalés chez les patients du groupe linagliptine, un cas a été signalé avec une insuffisance respiratoire et l'autre avec une pneumonie. Aucun de ces cas n'était évocateur d'une réaction d'hypersensibilité.

Lésions cutanées

Au total, 5 patients (0,1 %) du groupe linagliptine et 1 patient (0,0 %) du groupe placebo ont présenté des lésions cutanées. À l'exception de la dermatite bulleuse, qui a été signalée chez 2 patients (0,1 %) du groupe linagliptine et 1 patient (0,0 %) du groupe placebo, tous les autres EI (dermatite exfoliative généralisée, nécrose cutanée et nécrolyse épidermique toxique) ont été signalés chez 1 patient chacun dans le groupe linagliptine seulement. Des lésions cutanées graves et des EI entraînant l'arrêt du médicament ont été signalés chez les patients du groupe linagliptine (4 patients [0,1 %] et 2 patients [0,1 %] respectivement) ; aucun n'a été signalé dans le groupe placebo.

Manifestations hépatiques

Des événements indésirables hépatiques ont été signalés chez 85 patients (2,4 %) du groupe linagliptine et 75 patients (2,2 %) du groupe placebo. Les EI les plus fréquemment signalés étaient la stéatose hépatique (linagliptine : 0,9 %, placebo : 0,7 %), une augmentation des γ -GT (linagliptine : 0,5 %, placebo : 0,5 %) et une augmentation de l'ALAT (linagliptine : 0,3 %, placebo : 0,4 %). Les autres EI y compris les EI graves et ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés de façon similaire entre les deux groupes.

Manifestations rénales

Au total, 242 patients (6,9 %) dans le groupe linagliptine et 260 patients (7,5 %) dans le groupe placebo ont présenté des événements indésirables rénaux. L'EI le plus fréquemment signalé était l'insuffisance rénale aiguë, qui a été rapportée chez un nombre similaire de patients dans les deux groupes (linagliptine : 2,7 %, placebo : 2,9 %). D'autres EI ont été signalés avec des taux d'incidence similaires dans les deux groupes.

L'incidence globale des événements rénaux graves était similaire entre les groupes de traitement : 151 patients (4,3 %) dans le groupe linagliptine et 164 patients (4,7 %) dans le groupe placebo. Les EI rénaux ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient faibles et similaires entre les groupes de traitement (linagliptine : 0,5 %, placebo : 0,6 %).

Pancréatites

Durant la période de suivi de l'étude, 9 patients (0,3 %) du groupe linagliptine ont présenté une pancréatite aiguë (dont 4 avec défaillance organique) contre 5 patients (0,1 %) dans le groupe placebo (dont aucune défaillance organique). Une pancréatite chronique a été constatée chez 2 patients (0,1 %) du groupe linagliptine et 3 patients (0,1 %) du groupe placebo.

Les autres événements pancréatiques, définis notamment par une élévation asymptomatique des enzymes pancréatiques, ont été signalés chez 72 patients (2,1 %) du groupe linagliptine et 41 patients (1,2 %) du groupe placebo.

Cancers

Dans l'ensemble, la proportion de patients atteints d'au moins un cancer était comparable entre les deux groupes de traitement et ce jusqu'à la fin de l'étude avec 116 patients atteints (3,3 %) dans le groupe linagliptine et 134 patients (3,8 %) dans le groupe placebo).

Le comité d'évaluation oncologique a estimé que parmi les cas de cancers du pancréas confirmés (linagliptine : 11 ; placebo : 4), il existait possiblement un lien avec la prise du médicament pour un patient dans chaque groupe de traitement.

La proportion de patients ayant présenté un néoplasme thyroïdien bénin et/ou un cancer de la thyroïde était faible et similaire entre les groupes de traitement.

► **Analyse des hypoglycémies**

La fréquence d'apparition d'EI hypoglycémique avec une FPG < 54 mg/dL (hypoglycémie cliniquement importante selon les définitions décrites dans ADA [R17-0809]) ou tout autre EI hypoglycémique sévère était similaire entre les deux groupes de traitements (linagliptine : 15,9 % ; placebo : 16,4 %).

Dans les deux groupes, peu de patients ont rapporté des événements hypoglycémiques sévères nécessitant une assistance (linagliptine : 106 patients [3,0 %], placebo : 108 patients [3,1 %]). Il n'y a pas eu de différence cliniquement significative dans la fréquence d'apparition d'EI hypoglycémiques confirmés entre la linagliptine et le placebo.

L'incidence des EIG (incluant les EIG fatals et non fatals) était similaire entre les deux groupes de traitements. Il s'agissait majoritairement de troubles cardiaques (518 patients [14,8 %] dans le groupe linagliptine et 509 patients [14,6 %] dans le groupe placebo) et d'infections et infestations (286 patients, [8,2 %] dans le groupe linagliptine et 349 patients [10,0 %] dans le groupe placebo).

8.4.1.2.2 Etude CAROLINA versus glimépiride

Le nombre total de patients traités était de 3 023 dans le groupe linagliptine versus 3 010 dans le groupe glimépiride.

La durée médiane d'exposition aux traitements était de 5,86 ans dans les deux groupes. Au total, 69,1 % des patients ont été traités par la linagliptine et 67,6 % par le glimépiride pendant au moins 256 semaines. Les patients sont restés dans l'étude pendant une durée médiane de 6,25 ans dans les deux groupes.

Dans le groupe glimépiride, les patients ont reçu une dose moyenne de traitement de 2,9 mg (ET : 1,1 mg). Après ajustement posologique (semaine 16), la majorité des patients de ce groupe a été traitée par 1 ou 4 mg de glimépiride avec une proportion de patients traités par 4 mg croissante au cours du temps.

Dans les deux groupes de traitement, la fréquence de patients ayant présenté au moins un EIST était comparable.

La proportion de patients avec des EIST évalués par l'investigateur comme liés au médicament était plus faible dans le groupe linagliptine que dans le groupe glimépiride. Cela peut s'expliquer par des hypoglycémies reportées plus fréquemment dans le groupe traité par le glimépiride.

Le Tableau 16 présente un résumé des EI.

Tableau 16 Résumé des événements indésirables survenus pendant le traitement (Etude CAROLINA) - TS

	Groupe linagliptine n (%)	Groupe glimépiride n (%)
Nombre de patients traités	3023 (100,0)	3010 (100,0)
EI	2822 (93,4)	2856 (94,9)
EI sévères	858 (28,4)	881 (29,3)
EI liés au médicament	584 (19,3)	1021 (33,9)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	415 (13,7)	448 (14,9)
EI grave¹	1403 (46,4)	1448 (48,1)
Ayant entraîné le décès	199 (6,6)	204 (6,8)
Engageant le pronostic vital	77 (2,5)	75 (2,5)
Invalidité/Incapacité persistante ou significative	32 (1,1)	31 (1,0)
Nécessitant ou prolongeant une hospitalisation	1109 (36,7)	1168 (38,8)
Anomalies / maladies congénitales	1 (<0,1)	0 (0)
Autres critères médicaux comparables	509 (16,8)	486 (16,1)
EI grave lié au médicament	49 (1,6)	55 (1,8)
Autres EI d'intérêt²	214 (7,1)	348 (11,6)

Cette analyse a inclus toute la population traitée y compris les données des 19 patients double-inscrits.

¹ Un patient peut être compté dans plus d'une catégorie de gravité.

² D'autres EI d'intérêt ont été définis conformément à la directive ICH E3.

Les EIST les plus fréquemment rapportés (fréquence de survenue $\geq 5\%$) dans les deux groupes de traitement étaient les infections et les infestations et plus particulièrement les rhinopharyngites, les infections des voies urinaires et les bronchites.

Les troubles du métabolisme et de la nutrition ont été constatés à une fréquence inférieure dans le groupe linagliptine par rapport au groupe glimépiride. Les patients ont le plus souvent souffert d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Les hypoglycémies étant moins fréquentes dans le groupe linagliptine.

Le nombre de patients présentant des EIST évalués comme étant liés au médicament par l'investigateur était plus faible dans le groupe linagliptine (19,4 %) que dans le groupe glimépiride (34,0 %). Cette différence s'explique principalement par l'hypoglycémie, EIST le plus souvent signalé dans les deux groupes et beaucoup plus fréquente dans le groupe glimépiride (23,6 %) que dans le groupe linagliptine (5,3 %).

Les vertiges considérés comme liés au médicament ont également été signalés moins fréquemment dans le groupe linagliptine (0,7 %) que dans le groupe glimépiride (1,8 %). L'augmentation des taux de lipase a été signalée chez 2,6 % des patients du groupe linagliptine, contre 1,7 % dans le groupe glimépiride. Enfin, une augmentation des taux d'amylase au cours du temps a été signalée chez 1,6 % des patients du groupe linagliptine et chez 1,1 % des patients du groupe glimépiride.

La plupart des patients ont présenté au moins un EIST d'intensité modérée (43 % dans le groupe linagliptine et 45,3 % dans le groupe glimépiride) ou sévère (28,4 % dans le groupe linagliptine et 29,4 % dans le groupe glimépiride).

Les patients n'ayant présenté que des EIST d'intensité légère (21,9 % dans le groupe linagliptine et 20,4 % dans le groupe glimépiride) étaient moins nombreux.

Concernant les EIST d'intensité sévère, les patients souffrant de troubles cardiaques ont été les plus fréquemment signalés. L'infarctus aigu du myocarde et l'infarctus du myocarde étaient les troubles cardiaques les plus souvent constatés avec une fréquence similaire dans les deux groupes.

Les troubles sévères du métabolisme et de la nutrition ont moins été présents dans le groupe linagliptine par rapport au groupe glimépiride.

► Analyse des hypoglycémies

La fréquence d'apparition d'épisodes d'hypoglycémiques modérés ou sévères a été incluse dans l'analyse du deuxième critère de jugement secondaire clé (la durabilité de traitement) sur les proportions de patients avec ou sans épisodes d'hypoglycémie modérée / sévère entre la 6^{ème} visite et la visite finale.

La fréquence des patients avec des EI hypoglycémiques était plus faible dans le groupe de traitement par linagliptine que dans le groupe par glimépiride.

► **Evènements indésirables d'intérêt particulier**

Hypersensibilité

Au total, 404 patients (13,4 %) du groupe linagliptine et 346 patients (11,5 %) du groupe glimépiride ont présenté des réactions d'hypersensibilité. La majorité se traduisait par de l'eczéma, un rash, et une rhinite allergique présent de façon similaire dans les deux groupes.

Aucun cas de choc anaphylactique/anaphylaxie n'a été constaté.

Lésions cutanées

Au total, 9 patients (0,3 %) du groupe linagliptine et 4 patients (0,4 %) du groupe glimépiride ont présenté des lésions cutanées. Aucun EI n'a été rapporté avec une fréquence >0,1 %. La dermatite bulleuse a été signalée chez 3 patients du groupe linagliptine et chez 2 patients du groupe glimépiride. Chez 3 patients (0,1 %) du groupe linagliptine, les lésions cutanées étaient des EI graves (dermatite exfoliative, 2 patients ; dermatite bulleuse, 1 patient). Aucun des patients du groupe glimépiride n'a présenté de lésions cutanées graves.

Manifestations hépatiques

Des évènements indésirables hépatiques ont été signalés chez 233 patients (7,7 %) du groupe linagliptine et 261 patients (8,7 %) du groupe glimépiride. Les EI les plus fréquemment signalés étaient la stéatose hépatique (linagliptine : 2,6 % et glimépiride : 3,0 %), une augmentation des γ -GT (linagliptine : 2,5 % et glimépiride : 2,8 %) et une augmentation d'alanine aminotransférase (ALAT) (linagliptine : 1,1 % et glimépiride : 1,6 %). Aucune différence n'a été constatée dans la fréquence d'apparition des EIG. En revanche, les EI entraînant un arrêt de traitement ont été moins fréquents dans le groupe traité par la linagliptine (0,3 % contre 0,6 %).

Manifestations rénales

Au total, 178 patients (5,9 %) dans le groupe linagliptine et 156 patients (5,9 %) dans le groupe glimépiride ont présenté des évènements indésirables rénaux. Les patients présentaient le plus souvent une insuffisance rénale (linagliptine, 3,1 % ; glimépiride, 2,5 %), une atteinte rénale aiguë (linagliptine, 1,6 % ; glimépiride, 1,4 %) et une insuffisance rénale (linagliptine, 1,3 % ; glimépiride, 1,3 %). L'incidence globale des évènements rénaux graves était similaire entre les groupes de traitement. Les EI rénaux ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient faibles et similaires entre les groupes de traitement (linagliptine : 0,6 %, glimépiride : 0,7 %).

Pancréatites

La fréquence des patients présentant une pancréatite confirmée était similaire dans le groupe linagliptine et dans le groupe glimépiride. Une pancréatite aiguë a été confirmée chez 15 patients du groupe linagliptine et chez 16 patients du groupe glimépiride (0,5 % chacun). Parmi eux, 1 patient traité par la linagliptine et 2 patients traités par le glimépiride ont présenté une défaillance organique. Aucun décès à la suite d'une pancréatite aiguë n'est survenu dans le groupe linagliptine contre 1 dans le groupe glimépiride. Une pancréatite chronique a été confirmée chez 3 patients (0,1 %) du groupe linagliptine et chez aucun des patients du groupe glimépiride.

► **Décès**

L'incidence et la fréquence des EIST entraînant un décès étaient similaires dans le groupe linagliptine et dans le groupe glimépiride. Des EIST ayant entraîné le décès ont été rapportés pour 199 patients (6,6 %) du groupe linagliptine et 204 patients (6,8 %) du groupe glimépiride. La plupart de ces EIST étaient les néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (linagliptine, 1,9 % ; glimépiride, 2,1 %).

► **Evènements indésirables graves (EIG)**

Près de la moitié des patients inclus ont présenté des EIG. Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes de traitement, excepté l'hypoglycémie avec 3 patients pour le groupe linagliptine (0,1 %) et 29 patients pour le groupe glimépiride (1,0 %).

Les EIG les plus fréquemment signalés étaient la pneumonie, l'angor instable, l'infarctus du myocarde et l'arthrose.

La proportion de patients présentant des EIG considérés comme liés au médicament par l'investigateur était faible et similaire avec 1,6 % dans le groupe linagliptine et 1,8 % dans le groupe glimépiride.

Les patients du groupe linagliptine (0,9 %) ont moins fréquemment été hospitalisés en raison d'un évènement grave lié au médicament que les patients du groupe glimépiride (1,4 %). Cette différence est due à la survenue d'hypoglycémie.

8.4.1.3 ONGLYZA (saxagliptine), KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

8.4.1.3.1 Méta-analyse de Men et al. 2018

La méta-analyse de Men et al. a inclus 30 études contrôlées randomisées portant sur 29 938 patients.

L'incidence des **EI liés au traitement** était comparable chez les patients traités par saxagliptine et ceux ayant reçu un placebo (RR=1,01, IC95% [0,97 ; 1,05] ; p=0,77).

En comparaison à un autre médicament actif, aucune différence n'a été observée sur l'incidence des EI liés au traitement entre la saxagliptine et :

- la sitagliptine (RR=0,69, IC95% [0,40 ; 1,19])
- la vildagliptine (RR=0,82, IC95% [0,43 ; 1,57])
- les sulfamides hypoglycémiant (RR=0,53, IC95% [0,19 ; 1,52])
- la dapagliflozine (RR=1,09, IC95% [0,89 ; 1,34])

L'incidence des EI liés au traitement était moins élevée chez les patients traités par saxagliptine par rapport à ceux traités par liraglutide (RR=0,41, IC95% [0,24 ; 0,71]).

L'incidence des **EI sévères liés au traitement** était comparable chez les patients traités par saxagliptine et ceux ayant reçu un placebo (RR=1,01, IC95% [0,96 ; 1,06]). Les analyses entre les différents traitements actifs n'étaient pas disponibles sur ce critère.

L'incidence **des hypoglycémies** était significativement plus élevée chez les patients traités par saxagliptine par rapport à ceux ayant reçu le placebo (RR=1,13, IC95% [1,05 ; 1,21]).

Aucune différence significative n'a été observée sur ce critère entre la saxagliptine versus la vildagliptine (RR=0,56, IC95% [0,14 ; 2,24]), le liraglutide (RR=0,76, IC95% [0,18 ; 3,26]) et la dapagliflozine (RR=1,02, IC95% [0,14 ; 7,14]). L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible chez les patients traités par saxagliptine comparé à ceux recevant un sulfamide hypoglycémiant (RR=0,05, IC95% [0,01 ; 0,23]).

▸ EI d'intérêt

Insuffisance cardiaque

L'incidence sur l'insuffisance cardiaque était comparable chez les patients traités par saxagliptine et ceux ayant reçu un placebo ou ayant reçu un sulfamide hypoglycémiant (regroupés dans un groupe « contrôle ») (RR=0,99, IC95% [0,89 ; 1,10]).

Pancréatites

L'incidence des pancréatites était comparable chez les patients traités par saxagliptine et ceux ayant reçu un placebo ou ayant reçu un sulfamide hypoglycémiant (regroupés dans un groupe « contrôle ») (RR=1,13, IC95% [0,65 ; 1,96]).

Arthralgies

Aucune différence significative n'a été observée chez les patients traités par saxagliptine et ceux ayant reçu un placebo sur le critère de l'incidence des arthralgies (RR=1,02, IC95% [0,92 ; 1,13]).

L'incidence des arthralgies était significativement plus faible chez les patients traités par saxagliptine comparé à ceux traités par sitagliptine (RR=0,20, IC95% [0,04 ; 0,90]). Il n'a pas été observé de différence significative entre la saxagliptine et les traitements actifs.

8.4.1.4 JANUVIA (sitagliptine), XELEVIA (sitagliptine), JANUMET (sitagliptine/metformine), VELMETIA (sitagliptine/metformine)

8.4.1.4.1 Etude versus dapagliflozine (CompoSIT-R)¹⁰¹

Parmi les 614 patients randomisés, 595 patients (96,9 %) ont terminé l'étude et 494 (80,5 %) ont terminé le traitement de l'étude. Après 24 semaines de traitement, un ou plusieurs événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 48,9 % des patients dans le groupe sitagliptine versus 51,6 % des patients dans le groupe dapagliflozine. Aucun décès n'a été rapporté.

L'incidence des EI par classe de système d'organes (SOC) était similaire entre les groupes sitagliptine et dapagliflozine sauf pour le SOC infections et infestations qui représentait 15,0 % des patients dans le groupe sitagliptine et 21,6 % des patients dans le groupe dapagliflozine, en partie due à une incidence plus élevée d'infections mycosiques génitales dans le groupe dapagliflozine.

L'incidence des EI était similaire entre les groupes sitagliptine et dapagliflozine, sauf pour les EI suivants :

- Douleur abdominale, avec 1,6 % dans le groupe sitagliptine et 0,0 % dans le groupe dapagliflozine,
- Vomissement, avec 1,3 % dans le groupe sitagliptine et 0,0 % dans le groupe dapagliflozine,
- Œdème périphérique, avec 0 % dans le groupe sitagliptine et 1,3 % dans le groupe dapagliflozine,

Un ou plusieurs EI lié(s) au traitement ont été rapportés chez 7,8 % des patients dans le groupe sitagliptine par rapport à 13,7 % des patients dans le groupe dapagliflozine.

L'incidence des EI d'intérêt (hypoglycémie symptomatique, hypoglycémie sévère et hypoglycémie asymptomatique) était similaire entre les deux groupes de traitement.

8.4.1.5 Données sur la classe des gliptines selon les événements indésirables d'intérêt

8.4.1.5.1 Pancréatite et cancer du pancréas

► Rappel des résultats d'une étude épidémiologique de l'ANSM sur le risque de cancer du pancréas

Pour rappel, en 2016, l'ANSM avait publié les résultats d'une étude épidémiologique, appelée « Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 »¹²⁹, afin d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Plus spécifiquement, il s'agissait : 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas ; 2) de caractériser cette association en termes de relation dose-effet/durée d'exposition-effet ; 3) de comparer cette association avec celle observée pour les autres antidiabétiques.

Cette étude, qui a porté sur plus de 1,3 millions de patients atteints de diabète de type 2, a confirmé les résultats de travaux précédents et n'a pas fourni d'argument en faveur de l'existence d'un risque spécifique de ces traitements antidiabétiques. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas est apparu 30 % plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines. L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides notamment) était également associée à un risque de cancer du pancréas accru de 20 à 40 %. En revanche, l'exposition aux analogues de la GLP-1, l'autre famille d'incrétinomimétiques disponibles par voie injectable, n'apparaît pas associée au cancer du pancréas. L'association entre gliptines et cancer du pancréas a été étudiée en détail. Il apparaît que cette association est particulièrement marquée peu après l'introduction des gliptines et décroît avec la durée d'exposition ainsi qu'avec la dose de traitement cumulée. Cette association ne

¹²⁹ ANSM. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

diffère pas selon le type de gliptine considéré et elle n'est pas retrouvée pour les cancers autres que le cancer du pancréas.

L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ces résultats, concordants avec ceux d'autres études épidémiologiques menées sur le sujet, est celle d'un phénomène de causalité inverse : l'initiation ou l'intensification d'un traitement par gliptines serait la conséquence d'un déséquilibre du diabète, lui-même dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt que la cause de ce cancer. En effet, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète de type 2, situation clinique fréquente en diabétologie, peut, parfois, constituer le premier symptôme d'un cancer du pancréas avant même que celui-ci ne soit diagnostiqué avec l'apparition des symptômes habituellement évocateurs.

► **Méta-analyse de Dicembrini et al sur le risque de survenue de pancréatite et de cancer du pancréas**

La méta-analyse de Dicembrini et al. 2020⁸⁷ avait pour objectif d'évaluer l'effet des gliptines sur le risque de survenue de pancréatite et de cancer du pancréas.

La recherche des publications à inclure dans la méta-analyse a été effectuée sur Medline, Embase, Cochrane Database et clinicaltrials.gov afin d'identifier toutes les études cliniques pertinentes publiées jusqu'au 30 septembre 2019. Les éventuels biais de publication ont été évalués via la méthode du Funnel Plot.

Pour être incluses dans la méta-analyse, les études devaient comparer des gliptines (sitagliptine, vildagliptine, omarigliptine, saxagliptine, alogliptine, trelagliptine, anagliptine, linagliptine, gemigliptine, evogliptine ou teneligliptine) à un placebo ou un traitement actif, sur une durée \geq 24 semaines. Les patients inclus devaient être atteints d'un diabète de type 2.

Les critères de jugement étaient l'incidence de pancréatite et l'incidence de cancer du pancréas.

Des *odds ratio* (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}) ont été calculés pour l'ensemble des comparaisons évaluées. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

► **Risque de survenue de pancréatite**

Au total, 164 études qui comportaient une information évaluant le risque de survenue de pancréatite ont été incluses dans la méta-analyse avec 67 931 patients traités par une gliptine et 62 324 patients ayant reçu le placebo ou un médicament actif autre qu'une gliptine.

Le risque de survenue de pancréatite était comparable chez les patients traités par une gliptine et chez ceux du groupe placebo ou tout autre médicament actif (OR= 1,13 ; IC95% [0,86 ; 1,47] ; $p=0,38$). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les différentes gliptines. Il n'a pas été détecté d'hétérogénéité (I^2 : 0 %)

Un risque plus élevé de pancréatite a été observé uniquement dans les études versus placebo (OR = 1,42 [1,02, 1,97]), tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été décelée par rapport aux comparateurs actifs.

► **Risque de survenue de cancer du pancréas**

Au total, 157 études rapportant une information relative au risque de survenue de cancer du pancréas ont été incluses dans la méta-analyse avec 66 897 patients traités par une gliptine versus 61 597 patients ayant reçu un placebo ou un médicament actif autre qu'une gliptine.

Un total de 121 cas de cancer de pancréas a été rapporté : 58 dans le groupe traité par gliptine versus 63 dans le groupe comparateurs). Aucune différence significative n'a été observée entre les gliptines et le placebo ou tout autre médicament actif (OR= 0,86 ; IC95% [0,60 ; 1,24]) sur le risque de survenue de cancer du pancréas.

8.4.1.5.2 Insuffisance cardiaque avec la saxagliptine et les autres gliptines

Suite à l'étude SAVOR-TIMI 53 qui avait suggéré une augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie, des méta-analyses ou des études de cohorte ont été publiées.

► Méta-analyse en réseau de Alfayez et al. 2019

La méta-analyse en réseau de Alfayez et al. 2019⁸² a évalué le risque cardiovasculaire associé aux gliptines, aux analogues GLP-1 et aux gliflozines, chez les patients atteints d'un diabète de type 2. Un total de 9 études cliniques portant sur 87 162 patients a été inclus dans la méta-analyse. Parmi les études incluses figuraient :

- L'étude SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine) qui a inclus 16 492 patients avec un suivi médian de 2,1 ans,
- L'étude EXAMINE (alogliptine) qui a inclus 5 380 patients avec un syndrome coronarien récent avec un suivi médian de 1,5 ans,
- L'étude TECOS (sitagliptine) qui a inclus 14 671 patients avec un suivi médian de 3 ans.
- L'étude ELIXA (lixisénatide) qui a inclus 6 068 patients avec un antécédent d'événement coronaire récent et un suivi médian de 2,1 ans,
- L'étude SUSTAIN-6 (sémaglutide) qui a inclus 3 297 patients
- L'étude LEADER (liraglutide) qui a inclus 9 340 patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire (72 %) ou avec des facteurs de risques de maladie cardiovasculaire et un suivi médian de 3,8 ans
- L'étude EXSCCEL (exénatide) qui a inclus 14 752 patients avec un suivi médian de 3,2 ans.
- L'étude EMPA-REG (empagliflozine) et l'étude CANVAS (canagliflozine).

Les résultats n'ont pas mis en évidence de réduction du critère de jugement composite 3P-MACE avec les gliptines. Les résultats ont suggéré une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec les gliptines versus placebo (RR = 1,13 ; IC95% 1,00–1,28) (NS et lié aux résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53). Seules l'étude TECOS et SAVOR-TIMI 53 comportait un recueil des événements d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Chez les patients traités par analogue du GLP-1, les résultats ont montré une réduction de 8 % du critère de jugement composite 3P-MACE (RR 0,92 ; IC95% 0,87–0,97), une réduction de 12 % du risque de décès de cause cardiovasculaire (RR = 0,88; IC95% 0,80–0,97) et une réduction de 11 % du risque de décès de toutes causes (RR = 0,89; IC95% 0,82–0,96) versus placebo.

► Etudes ayant évalué la saxagliptine et les autres gliptines

Plusieurs études publiées entre 2016 et 2019 avaient pour objectif d'évaluer le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients avec un diabète de type 2 traités par saxagliptine ou les autres gliptines (cf tableau 14 ci-après) :

- une méta-analyse en réseau de Guo et al. 2017⁸³ évaluant le risque d'insuffisance cardiaque associé aux gliptines,
- une étude de cohorte de Toh et al. 2016⁸⁴ évaluant le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients traités par saxagliptine, sitagliptine, pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant de 2^{ème} génération ou insuline à action prolongée,
- une méta-analyse de Kongwatcharapong et al. 2016⁸⁵ évaluant l'effet des gliptines sur le risque de survenue d'insuffisance cardiaque,
- une étude observationnelle de Fu et al. 2016⁸⁶ réalisée à partir des bases de données des assurances *Truven Health MarketScan Commercial* et *Truven HealthScan Medicare Supplemental*, évaluant le risque d'hospitalisation lié à l'insuffisance cardiaque associé aux gliptines chez les patients avec un diabète de type 2.

Tableau 17 : Méthodologie et résultats des études et méta-analyses évaluant la tolérance de la saxagliptine et des autres gliptines sur le risque cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque

Références de l'étude	Méthodologie de l'étude	Population de l'étude	Critères de jugement	Résultats
Guo W-Q, Li L, Su Q et al ⁸³	Méta-analyse en réseau de 50 études cliniques évaluant le risque d'insuffisance cardiaque (IC) associé aux gliptines chez les patients atteints d'un diabète de type 2	Patients atteints d'un diabète de type 2	Incidence de l'insuffisance cardiaque (IC) et des hospitalisations liées à une IC	Aucune différence significative n'a été observée sur le risque de survenue d'une IC entre la saxagliptine et : <ul style="list-style-type: none"> - le placebo : RR = 1,19 IC95% [0,62 ; 3,00] - la sitagliptine : RR = 1,01 IC95% [0,44 ; 2,91] - la vildagliptine : RR = 0,85 IC95% [0,28 ; 2,79] Une analyse des scores SUCRA a montré que la vildagliptine était le traitement ayant la plus haute probabilité d'innocuité sur le critère du risque d'IC (49,18 %), suivi par la saxagliptine (26,56 %), la sitagliptine (20,76 %), la linagliptine (0,25 %) et l'alogliptine (0,12 %).
Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S et al ⁸⁵	Méta-analyse de 54 études cliniques évaluant l'effet des gliptines sur le risque de survenue d'insuffisance cardiaque	Patients âgés de plus de 18 ans avec un diabète de type 2 et traités par une gliptine (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine ou vildagliptine) (N=74 737 patients)	Incidence de l'insuffisance cardiaque (IC) définie comme un épisode significatif d'IC et/ou une hospitalisation liée à une IC	Sur le critère de l'incidence de l'IC, les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les gliptines et les comparateurs médicamenteux actifs incluant la metformine, les sulfamides hypoglycémiant et la thiazolidinedione (RR= 1,11 ; IC _{95%} [0,995 ; 1,228] ; p=0,06). Une analyse en sous-groupe pour chaque gliptine a montré que la saxagliptine était associée à une incidence des IC significativement plus élevée par rapport aux autres médicaments actifs (RR= 1,22 ; IC _{95%} [1,03 ; 1,44] ; p=0,022). Ces résultats étaient fortement influencés par ceux de l'étude SAVOR-TIMI 53 qui contribuait pour 38 % du poids total de la méta-analyse (toutes gliptines confondues).
Toh S, Hampp C, Reichman ME et al ⁸⁴	Etude de cohorte évaluant le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et traités par saxagliptine, sitagliptine, pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant de deuxième génération ou insuline à action prolongée.	Patients âgés de plus de 18 ans avec un diabète de type 2 ayant débuté un traitement par saxagliptine, pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant de seconde génération ou insuline à longue durée d'action entre 2006 et 2013 (faisant partie du projet AMI Surveillance). (N=78 553 patients traités par saxagliptine et 298 124 traités par sitagliptine)	Hospitalisations liées à une insuffisance cardiaque	Les résultats des analyses non ajustées ont montré que le risque d'hospitalisation liée à une IC était significativement plus faible chez les patients traités par saxagliptine par rapport à ceux traités par <ul style="list-style-type: none"> - sitagliptine (résultats chiffrés non disponibles) - sulfamides hypoglycémiant (HR= 0,34, IC_{95%} [0,27 ; 0,42]) - insuline (HR=0,22, IC_{95%} [0,18 ; 0,26]) Pour la comparaison saxagliptine versus sitagliptine, les résultats ajustés par la stratification DRS (HR = 0,83 IC _{95%} [0,70 ; 0,99]) et par l'appariement PSM (HR = 0,93 IC _{95%} [0,75 ; 1,15]) ont montré une tendance à un risque d'hospitalisation liée à une IC plus faible avec la saxagliptine. Pour la comparaison saxagliptine versus sulfamides hypoglycémiant, les résultats ajustés par la stratification DRS (HR=0,69 IC _{95%} [0,54 ; 0,87]) et par l'appariement PSM (HR=0,81 IC _{95%} [0,59 ; 1,10]) était cohérents avec les résultats non ajustés.

Références de l'étude	Méthodologie de l'étude	Population de l'étude	Critères de jugement	Résultats
Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A et al ⁸⁶	<p>Etude observationnelle réalisée à partir des bases de données des assurances <i>Truven Health MarketScan Commercial</i> et <i>Truven HealthScan Medicare Supplemental</i> comparant le risque d'hospitalisation lié à l'IC associé</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux gliptines versus les sulfamides hypoglycémiant - à la saxagliptine versus la sitagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2 	<p>Patients atteints d'un diabète de type 2 ayant débuté un traitement par une gliptine ou par un sulfamide hypoglycémiant entre le 1^{er} août 2010 et le 30 août 2013 et n'ayant pas reçu un autre traitement antidiabétique dans les 12 mois précédant le début du traitement à l'étude.</p> <p>(N=218 556 patients pour la comparaison gliptines versus sulfamides hypoglycémiant et N=112 888 pour la comparaison saxagliptine versus sitagliptine)</p>	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>Hospitalisations liées à une IC définies comme une admission à l'hôpital avec un diagnostic principal d'IC</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisations liées à un infarctus du myocarde - Hospitalisations liées à un AVC - Hospitalisations liées à un angor instable - Hospitalisations liées à une revascularisation coronaire - Critère de jugement secondaire composite incluant le critère principal ainsi que tous les critères secondaires mentionnés précédemment 	<p>Sur le critère de jugement principal, les résultats de l'étude n'ont montré aucune différence significative entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les gliptines et les sulfamides hypoglycémiant chez les patients avec une affection cardiovasculaire à l'inclusion (HR= 0,95 ; IC95% [0,78 ; 1,15] ; p=0,580) ; - la saxagliptine et la sitagliptine que ce soit chez les patients avec une affection cardiovasculaire à l'inclusion (HR= 0,95 ; IC95% [0,70 ; 1,28] ; p=0,712) ou chez ceux n'ayant pas d'affection cardiovasculaire à l'inclusion (HR= 0,99 ; IC95% [0,56 ; 1,75] ; p=0,972). <p>A noter que chez les patients n'ayant pas d'affection cardiovasculaire à l'inclusion le risque d'IC était significativement plus faible pour les patients recevant une gliptine versus sulfamides hypoglycémiant (HR= 0,59 ; IC95% [0,38 ; 0,89] ; p=0,013).</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée entre la saxagliptine et la sitagliptine sur les critères de jugement secondaires, que ce soit chez les patients ayant ou non une affection cardiovasculaire à l'inclusion.</p>

8.4.1.5.3 Méta-analyse de Silverii et al sur le risque de survenue de pemphigoïde bulleuse avec les gliptines

La méta-analyse de Silverii et al¹⁰⁷ a évalué le risque de survenue de pemphigoïde bulleuse avec les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, omarigliptine, saxagliptine, alogliptine, trelagliptine, anagliptine, linagliptine, gemigliptine, evogliptine, teneligliptine). Un total de 138 études cliniques a été identifié (soit 61 514 patients traités par gliptine versus 59 661 patients dans le groupe contrôle). Six études ont rapporté au moins un cas de pemphigoïde bulleuse (17 cas dans le groupe gliptine versus 1 cas dans le groupe contrôle). Les gliptines étaient associées à un risque accru de pemphigoïde bulleuse (MH-OR 4,44 [1,31, 15,00], p = 0,020). Une analyse séparée avec la linagliptine a montré un risque accru de survenue de pemphigoïde bulleuse (MH-OR 4,69 [1,09, 20,22]; p = 0,04).

8.4.1.5.4 Méta-analyse de Ling et al. 2019

La méta-analyse de Ling et al⁸¹ évaluait la tolérance des gliptines. À noter qu'à l'inverse des scores SUCRA relatifs aux critères d'efficacité, pour lesquels un score SUCRA élevé était associé à une plus grande probabilité « d'être le meilleur traitement », les scores SUCRA relatifs aux critères de tolérance indiquent une « probabilité d'être le traitement le moins bien toléré » (i.e. la plus grande probabilité de provoquer l'événement indésirable).

Selon le classement cumulatif de probabilités SUCRA, la vildagliptine 100 mg une fois par jour (score de 0,8836) et la linagliptine 5 mg une fois par jour (score 0,7431) avaient la plus forte probabilité d'incidence des hypoglycémies.

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

8.4.2.1 VIPIDIA (alogliptine) et VIPDOMET (alogliptine/metformine)

Le résumé des risques du PGR de VIPIDIA (alogliptine) (version 9.0 du 9 juin 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 9.0 du 9 juin 2017
Risques importants identifiés	- Réactions d'hypersensibilité - Pancréatites
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Lésions nécrotiques cutanées périphériques - Troubles gastro-intestinaux - Infections - Cancer du pancréas - Insuffisance cardiaque - Arthralgie
Informations manquantes	- Patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association [NYHA] de classe IV) - Patients nécessitant une dialyse rénale ou péritonéale - Patients avec une insuffisance hépatique sévère - Femmes enceintes ou allaitantes - Enfants et adolescents - Tumeurs

Le résumé des risques du PGR de VIPDOMET (alogliptine/metformine) (version 9.1 du 6 mars 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 9.1 du 6 mars 2017
Risques importants identifiés	- Réactions d'hypersensibilité - Pancréatites - Acidoses lactiques
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Lésions nécrotiques cutanées périphériques - Troubles gastro-intestinaux - Infections

	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du pancréas - Insuffisance cardiaque - Arthralgie
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association [NYHA] de classe IV) - Patients nécessitant une dialyse rénale ou péritonéale - Patients avec une insuffisance hépatique sévère - Femmes enceintes ou allaitantes - Enfants et adolescents - Tumeurs

Depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence en octobre 2014, les plans de gestion des risques de VIPIDIA (alogliptine) et VIPDOMET (alogliptine/metformine) ont été modifiés de la façon suivante :

- Ajouts à la liste des risques importants potentiels :
 - de l'insuffisance cardiaque suite à la recommandation du PRAC considérant que le profil de sécurité des gliptines n'ait pas été totalement établi sur le risque potentiel d'insuffisance cardiaque, bien que les données des études sur l'alogliptine ne montrent pas d'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque,
 - de l'arthralgie, considérant que des cas d'arthralgie aient été reportés en association avec des gliptines, bien qu'il n'y ait pas de signal sur les données de VIPIDIA (alogliptine),
- Modification de l'information manquante :
 - « Patients présentant une pathologie cardiovasculaire » en « Patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association [NYHA] de classe IV) », suite à la complétion de l'étude de tolérance cardiovasculaire (402) apportant des données sur les sujets avec une pathologie cardiovasculaire incluant des patients avec une insuffisance cardiaque modérée (NYHA de classe III),
 - « Patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse » en « Patients nécessitant une dialyse rénale ou péritonéale », suite à la complétion de l'étude de tolérance cardiovasculaire (402) apportant des données sur les sujets avec une insuffisance rénale sévère

8.4.2.1 *TRAJENTA (linagliptine), JENTADUETO (linagliptine/metformine)*

Le résumé des risques du PGR de TRAJENTA (linagliptine) et JENTADUETO (linagliptine/metformine) (version 13.1 en date du 14 août 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 13.1 en date du 14 août 2019
Risques importants identifiés	Pancréatite
Risques importants potentiels	Cancer du pancréas
Informations manquantes	Grossesse/allaitement

8.4.2.2 *ONGLYZA (saxagliptine)*

Le résumé des risques du PGR de ONGLYZA (saxagliptine) (version 15 du 14 janvier 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 15 du 14 janvier 2021
Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Réactions cutanées sévères Cancer du pancréas Insuffisance cardiaque
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes ou durant l'allaitement

8.4.2.3 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

Le résumé des risques du PGR de KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) (version 16 du 14 janvier 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 16 du 14 janvier 2021
Risques importants identifiés	Acidose lactique (metformine)
Risques importants potentiels	Réactions cutanées sévères (saxagliptine) Cancer du pancréas (saxagliptine) Insuffisance cardiaque (saxagliptine)
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes ou durant l'allaitement

8.4.2.4 JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine)

Le résumé des risques du PGR de JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) (version 10.1 du 29 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 10.1 du 29 juillet 2020
Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Cancer pancréatique
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

8.4.2.5 JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine)

Le résumé des risques du PGR de JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) (version 10.1 du 29 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 10.1 du 29 juillet 2020
Risques importants identifiés	Acidose lactique
Risques importants potentiels	Cancer pancréatique
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

8.4.2.6 GALVUS (vildagliptine)

Le résumé des risques du PGR de GALVUS (vildagliptine) (version 14.1 d'avril 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 14.1 - avril 2017
Risques importants identifiés	Elévation des transaminases et lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament Angioœdème Lésions cutanées Hypoglycémie Pancréatite aiguë
Risques importants potentiels	Evénements musculaires / myopathies / rhabdomyolyse, en particulier en cas d'usage concomitant de statines Cancer pancréatique Infections graves Evénements cardiaques chez les patients insuffisants cardiaques chroniques (NYHA Classe III) Evénements neuropsychiatriques Cancer du sein
Informations manquantes	Différences d'incidence/fréquence selon le genre Patients avec troubles hépatiques sévères Patients avec fonction cardiaque altérée (NYHA Classe IV) Grossesse

8.4.2.7 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

Le résumé des risques du PGR d'EUCREAS (vildagliptine/metformine) (version 14.1 d'avril 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	Version 14.1 - avril 2017
Risques importants identifiés	Elévation des transaminases et lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament Angioœdème Lésions cutanées Hypoglycémie Pancréatite aiguë Acidose lactique
Risques importants potentiels	Evénements musculaires / myopathies / rhabdomyolyse, en particulier en cas d'usage concomitant de statines Cancer pancréatique Infections graves Evénements cardiaques chez les patients insuffisants cardiaques chroniques (NYHA Classe III) Evénements neuropsychiatriques Cancer du sein
Informations manquantes	Différences d'incidence/fréquence selon le genre Patients avec troubles hépatiques sévères Patients avec fonction cardiaque altérée (NYHA Classe IV) Grossesse

8.4.3 Données issues des PSUR

8.4.3.1 VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine)

Le laboratoire a fourni les PSUR/PBRER couvrant la période du 16 octobre 2013 au 15 avril 2020. Six nouveaux signaux ont été identifiés sur la période couverte :

- arthralgie et insuffisance cardiaque (examiné et fermé) : le PRAC a souhaité qu'ils soient ajoutés comme risques potentiels dans le plan de gestion des risques européen malgré l'absence de conclusions mettant en évidence un lien entre ces risques et l'alogliptine,
- pemphigoïde bulleuse (examiné et fermé)
- insuffisance rénale aiguë (examiné et fermé)
- cholangiocarcinome (examiné et fermé)
- rhabdomyolyse (détecté, examiné, analysé et fermé) : le 6 septembre 2019, le PRAC a souhaité évaluer le signal de rhabdomyolyse pour la classe des gliptines et a adopté une recommandation le 14 mai 2020 confirmant que la relation causale entre l'alogliptine et le développement de rhabdomyolyse ne pouvait être exclue mais était pour le moment insuffisante pour justifier une mise à jour de l'information produit. Le PRAC a souhaité que la surveillance des rhabdomyolyses soit poursuivie dans les prochains PSUR.

Au total, aucun nouveau signal susceptible de modifier le profil de tolérance de VIPIDIA (alogliptine) et VIPDOMET (alogliptine/metformine) n'a été mis en évidence dans les données de pharmacovigilance.

8.4.3.2 TRAJENTA (linagliptine)

Le laboratoire a fourni 5 rapports périodiques d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER) ou rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) couvrant la période du 03/05/2013 au 02/05/2020. Les nouvelles informations sur les risques importants identifiés reçues depuis le début de l'intervalle de notification du dernier PBRER étaient :

- pancréatite : durant la période, 38 cas de pancréatites ont été identifiés, provenant en majorité (92,1 %) de signalements spontanés. La pancréatite a été considérée comme grave chez tous les patients. Pour 13 d'entre eux, l'événement a été considéré comme résolu. Trois patients sont

décédés des suites de leur pancréatite. Aucun lien de causalité n'a été établi avec TRAJENTA (linagliptine).

- pemphigoïde bulleuse : un total de 213 cas d'événements cutanés bulleux a été identifié durant la période traitée par le PBRER n°11, en majorité (91,1 %) issus de signalements spontanés. Ces événements étaient graves dans 51,2 % des cas et non graves dans 49,3 %. Les 213 cas correspondent à 228 événements. Parmi eux, 170 ont été catégorisés comme pemphigoïde bulleuse. Une pemphigoïde bulleuse a entraîné le décès de trois patients. Chez une patiente, la pemphigoïde bulleuse a été reliée au traitement par TRAJENTA (linagliptine), cependant de multiples maladies concomitantes ont pu entraîner le décès.
- cancer pancréatique : durant la période de référence, 12 événements de « cancer pancréatique » ont été recensés chez 10 patients, tous venant de sources spontanées et considérés comme graves.

8.4.3.3 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

Le laboratoire a fourni 7 rapports périodiques d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER) couvrant la période du 20 janvier 2013 au 2 mai 2020.

Les informations sur les risques importants identifiés et potentiels dans le PBRER 11 du 03 Mai 2019 au 02 Mai 2020) étaient :

- pancréatite : 3 cas ont été identifiés, tous issus de signalements spontanés. Les 3 patients (2 hommes et 1 femme) ont rapporté une pancréatite considérée comme grave.
- pemphigoïde bulleuse : suite au questionnement de l'EMA lors de l'évaluation du PGR v12, le laboratoire a reclassé le risque important potentiel "lésions cutanées" en risque important identifié sous la forme de "pemphigoïde bulleuse". Huit événements pour 7 cas, dont 6 issus de signalements spontanés, ont été signalés durant la période de référence. Le terme « pemphigoïde » a été l'événement le plus fréquemment signalé (4), suivie de « cloques cutanées » (3) et du pemphigus (1). Les événements cutanés bulleux étaient graves dans 4 cas et non graves dans 3 cas.
- cancer pancréatique : aucun cas de cancer du pancréas n'a été rapporté pendant l'intervalle de référence du PBRER n°11.

8.4.3.4 ONGLYZA (saxagliptine)

Le laboratoire a fourni les 4 derniers PBRER couvrant la période du 31 juillet 2014 au 30 juillet 2020. Au cours du PBRER couvrant la période du 31/07/2014 au 30/07/2017, 2 signaux ont été clos : l'insuffisance cardiaque et l'arthralgie :

- à la suite des résultats sur l'incidence d'événements liés à une insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53, l'insuffisance cardiaque a été ajoutée au PGR et a été catégorisée comme risque potentiel. Ce risque a été ajouté dans la section 4.4 des *Core Data Sheet* (CDS) d'ONGLYZA (saxagliptine) et de KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine).
- l'arthralgie a été ajoutée dans les CDS d'ONGLYZA (saxagliptine) et de KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) aux sections 4.4 et 4.8 du RCP. Ce signal n'a pas été considéré comme un risque important.
- pemphigoïde bulleuse : durant la période du 31/07/2018 au 30/07/2019, un signal a été ouvert suite à une demande du PRAC et était toujours en cours à la fin de cette période. Au cours du PBRER couvrant la période du 31/07/2019 au 30/07/2020, le seul signal évalué lors était la pemphigoïde bulleuse. Ce signal a été clos suite à l'évaluation des nouveaux cas. Il a été considéré comme un risque non important et le laboratoire a procédé à une modification des sections 4.4 et 4.8 des CDS d'ONGLYZA (saxagliptine) et de KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) pour intégrer ce risque.

8.4.3.5 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

Il n'a pas été déclaré de nouveau signal par rapport à ONGLYZA (saxagliptine).

8.4.3.6 JANUVIA (sitagliptine), XELEVIA (sitagliptine)

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période août 2017-août 2020 qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Selon l'ANSM, le risque de néoplasmes et en particulier de carcinome du pancréas est en cours d'évaluation (revue de sécurité à fournir dans les 3 mois suivant le dernier PSUR qui date de Mars 2021 couvrant la période du 03 août 2017 au 03 août 2020).

8.4.3.7 JANUMET (sitagliptine/metformine), VELMETIA (sitagliptine/metformine)

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période août 2017-août 2020 qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

8.4.3.8 GALVUS (vildagliptine), EUCREAS (vildagliptine/metformine)

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période 01/02/2011 au 28/02/2018. Les données de pharmacovigilance avaient mis en évidence certains signaux qui avaient conduit à la mise à jour du document de référence pour les myalgies, les arthralgies et les pemphigoïdes bulleuses.

8.4.4 Données issues du RCP

8.4.4.1 VIPIDIA (alogliptine)

« Résumé du profil de sécurité

Les informations fournies sont basées sur un total de 9 405 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 750 patients traités par 25 mg d'alogliptine et 2 476 patients traités par 12,5 mg d'alogliptine, qui ont participé aux études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo ou versus comparateur actif (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3). De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire a été menée chez 5 380 patients atteints de diabète de type 2 et d'un syndrome coronarien aiguë récent dont 2 701 ont été randomisés dans le bras alogliptine et 2 679 dans le bras placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur le contrôle glycémique et sa sécurité en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione, et en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine a été les céphalées.

La sécurité de l'alogliptine a été similaire chez les patients âgés (65 ans et plus) et non âgés (moins de 65 ans). »

8.4.4.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

« Résumé du profil de sécurité

La pancréatite aiguë est un effet indésirable grave imputable à l'alogliptine contenue dans VIPDOMET (voir rubrique 4.4 du RCP). Les réactions d'hypersensibilité, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, les réactions anaphylactiques et l'angioœdème, sont graves et imputables à l'alogliptine contenue dans VIPDOMET (voir rubrique 4.4 du RCP). L'acidose lactique est un effet indésirable grave qui survient à une fréquence très rare (< 1/10 000) et est imputable à la metformine contenue dans VIPDOMET (voir rubrique 4.4 du RCP). Les autres réactions telles qu'infection des

voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalée, gastro-entérite, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, gastrite, reflux gastro-œsophagien, prurit, rash et hypoglycémie, sont fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) (voir rubrique 4.4 du RCP) et imputables à VIPDOMET.

Dans les études cliniques réalisées pour démontrer l'efficacité et la sécurité de VIPDOMET, l'alogliptine et la metformine ont été administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

Cependant, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés de VIPDOMET sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

Les données fournies ont été établies sur la base d'un total de 7 150 patients atteints de diabète de type 2, dont 4 201 traités par alogliptine et metformine, qui ont participé à 7 études cliniques de phase 3 en double aveugle, contrôlées par placebo ou comparateur actif. Ces études ont évalué les effets de l'administration concomitante d'alogliptine et de metformine sur le contrôle glycémique et leur sécurité en association thérapeutique initiale, en bithérapie chez des patients initialement traités par metformine en monothérapie, et en association à une thiazolidinedione ou à l'insuline. »

8.4.4.3 **TRAJENTA (linagliptine)**

« Résumé du profil de sécurité

Dans l'analyse poolée des études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,4 % versus 59,1 %).

Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,3 % versus 3,4 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'« hypoglycémie » observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,8 % versus 7,6 % pour le placebo.

Dans les études contrôlées versus placebo, 4,9 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 4,0 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 0,9 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme d'intensité sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (7 événements pour 6580 patients recevant la linagliptine versus 2 événements pour 4383 patients recevant le placebo). »

8.4.4.4 **JENTADUETO (linagliptine/metformine)**

« Résumé du profil de sécurité

La tolérance de la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg une fois par jour) associée à la metformine a été évaluée chez plus de 6800 patients atteints de diabète de type 2.

Dans les études contrôlées versus placebo, plus de 1800 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg de linagliptine une fois par jour) associée à la metformine pendant $\geq 12/24$ semaines.

Dans l'analyse poolée des sept études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo et metformine a été comparable à celle observée avec la linagliptine 2,5 mg et la metformine (54,3 % versus 49,0 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été comparables chez les patients sous placebo et metformine et chez ceux traités par la linagliptine et la metformine (3,8 % versus 2,9 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'association linagliptine plus metformine a été la diarrhée (1,6 %), avec un taux comparable à celui observé sous metformine plus placebo (2,4 %).

Une hypoglycémie peut se produire lorsque JENTADUETO est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant (≥ 1 cas pour 10 patients). »

8.4.4.5 ONGLYZA (saxagliptine)

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients traités par ONGLYZA 5 mg dans les études versus placebo et de manière plus fréquente que chez les patients traités par placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (7,7 %), l'infection du tractus urinaire (6,8 %) et les céphalées (6,5 %).

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par ONGLYZA ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par ONGLYZA.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par ONGLYZA 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo.

Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). »

8.4.4.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

« Aucun essai clinique thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de KOMBOGLYZE, mais la bioéquivalence de KOMBOGLYZE avec la saxagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2).

Saxagliptine

Résumé du profil de sécurité Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par la saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine. Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par la saxagliptine 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'EIs chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'EIs ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). »

[...]

Metformine

Les données des études cliniques et données de post-commercialisation mentionnent les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas, comme étant très fréquents. »

8.4.4.7 JANUVIA (sitagliptine)

« Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %). »

8.4.4.8 JANUMET (sitagliptine/metformine)

« Résumé du profil de sécurité

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec JANUMET comprimés, mais la bioéquivalence de JANUMET avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2 du RCP). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). »

8.4.4.9 XELEVIA (sitagliptine)

« Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %). »

8.4.4.10 VELMETIA (sitagliptine/metformine)

« Résumé du profil de sécurité

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec VELMETIA comprimés, mais la bioéquivalence de VELMETIA avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). »

8.4.4.11 GALVUS (vildagliptine)

« Résumé du profil de sécurité

Les données de tolérance proviennent d'un total de 3 784 patients traités par la vildagliptine à une dose quotidienne de 50 mg (une fois par jour) ou 100 mg (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) dans des études contrôlées d'une durée d'au moins 12 semaines. Parmi ces patients, 2 264 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1 520 ont reçu la vildagliptine en association avec un autre médicament. 2 682 patients ont reçu 100 mg par jour de vildagliptine (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1 102 patients ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour. La majorité des effets indésirables observés dans ces études étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne.

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère.

De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine. »

8.4.4.12 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

« Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec EUCREAS. Cependant, la bioéquivalence d'EUCREAS avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les données présentées ci-après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine. »

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Etude canadienne sur bases de données médico-administratives comparant les gliflozines aux gliptines

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée à partir des bases de données médico-administratives provenant de 7 provinces canadiennes et de la base de données cliniques du Clinical Practice Research Datalink du Royaume-Uni¹³⁰. L'utilisation des gliptines, des gliflozines et des analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a été décrite pour les nouveaux utilisateurs entre 2016 et 2018. Une approche méthodologique incluant à la fois les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents a permis de comparer les gliflozines aux gliptines en termes de risque d'évènements cardiovasculaires et de tolérance. Les utilisateurs de gliflozine ont été appariés à des utilisateurs de gliptine sur la base du score de propension le plus proche et selon un niveau comparable de traitement du diabète.

Le critère de jugement principal était un évènement cardiovasculaire majeur (ECM), défini comme un critère composite de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un décès d'origine cardiovasculaire.

Les critères de jugement secondaires comprenaient chacun des critères individuels des ECM en plus de la mortalité toutes causes confondues et d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires comprenaient l'infection urinaire grave, l'acidocétose diabétique et l'amputation des membres inférieurs.

Une cohorte a été créée pour l'ensemble des critères d'évaluation cardiovasculaire ainsi que pour chacun des trois critères d'évaluation portant sur la tolérance. L'incidence de la gangrène de Fournier a été évaluée de manière descriptive. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les rapports de risques instantanés (RRI) ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % comparant l'utilisation des gliflozines à celle des gliptines selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité ». Les analyses ont été réalisées pour chaque critère et dans chacune des régions participantes. Les résultats des 7 provinces canadiennes et ceux provenant du Royaume-Uni ont ensuite été regroupés à l'aide d'une méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires.

Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2018, un total de 2 175 815 utilisateurs de médicaments antidiabétiques ont été identifiés, dont 166 722 nouveaux utilisateurs d'une gliflozine et 194 070 nouveaux utilisateurs d'une gliptine. Parmi les utilisateurs de gliflozine, 36,0 % ont débuté un traitement avec l'empagliflozine, 33,4 % avec la dapagliflozine et 30,6 % avec la canagliflozine. Au total, 209 867 nouveaux utilisateurs de gliflozine ont été appariés à 209 867 utilisateurs de gliptine.

Une diminution du risque d'ECM a été observée chez les personnes recevant une gliflozine comparativement à celles recevant une gliptine (RRI = 0,76; IC95% [0,69-0,84]).

¹³⁰ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prévention d'évènements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2. État des pratiques. Mai 2020.

Une diminution du risque a été observée pour la mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51). Des résultats comparables ont été observés pour chacun des critères individuels des ECM.

Une diminution du risque d'infection urinaire grave a été observée chez les personnes recevant une gliflozine par rapport à celles recevant une gliptine (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80). Le taux d'incidence brut de la gangrène de Fournier était similaire chez les utilisateurs de gliflozine et de gliptine (0,08 contre 0,14 par 1 000 personnes-années). L'utilisation d'une gliflozine était également associée à un risque accru d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation d'une gliptine (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08). Aucune différence n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09).

Parmi les limites, les auteurs de l'étude mentionnent :

- l'algorithme utilisé pour définir les décès cardiovasculaires a pu entraîner une erreur de classification et affecter les résultats,
- un possible biais de confusion par indication,
- une durée de suivi courte.

8.5.2 Données de remboursement en France

Les spécialités VIPIDIA (alogliptine) 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé, VIPDOMET (alogliptine/metformine) 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé, TRAJENTA (linagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé, JENTADUETO (linagliptine/metformine) 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé, JANUVIA 25 mg (sitagliptine) ne sont pas commercialisées en France.

La HAS a effectué en mai 2021 une requête sur la base de données de l'Assurance Maladie (base de données DCIRs) sur l'année 2018 et l'année 2019. Le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement des spécialités concernées par la réévaluation a été de 1.167.788 patients en 2019 (cf tableau 17).

Tableau 18 : données de remboursement des gliptines en 2018 et 2019

	Nombre de patients 2018 N - %		Nombre de patients en ALD diabète 2018	Nombre de patients 2019 N - %		Nombre de patients en ALD diabète 2019
JANUMET (sitagliptine/metformine)	353 406	26,3 %	317 983	417 882	35,8 %	374 488
JANUVIA (sitagliptine)	328 457	24,5 %	288 708	365 589	31,3 %	319 426
VELMETIA (sitagliptine/metformine)	182 336	13,6 %	165 112	187 268	16,0 %	169 198
XELEVIA (sitagliptine)	145 868	10,9 %	129 364	139 730	12,0 %	123 346
EUCREAS (vildagliptine/metformine)	152 348	11,4 %	137 489	148 283	12,7 %	133 517
GALVUS (vildagliptine)	97 326	7,3 %	83 825	100 254	8,6 %	85 700
ONGLYZA (saxagliptine)	47 802	3,6 %	42 782	41 337	3,5 %	36 864
KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)	34 053	2,5 %	30 934	30 451	2,6 %	27 657

Les plus utilisées en France en 2019 étaient les spécialités à base de sitagliptine, puis la vildagliptine.

L'âge moyen des patients avec une prescription d'une gliptine était de 68 ans en 2019. Un taux de 88,8 % des patients étaient en ALD diabète.

La prescription (initiale ou renouvellement sans distinction) a été majoritairement réalisée par un médecin généraliste (avec 1 490 120 prescriptions) versus 297 723 prescriptions par un spécialiste en 2019.

Selon une étude de la CNAMTS en 2020¹³¹, la bithérapie la plus utilisée en 2008 était la bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant (53 % des bithérapies) ; elle ne représentait qu'un tiers de bithérapies en 2015. En parallèle, la bithérapie metformine/gliptine a fortement augmenté (+32 points) ; elle représentait 14 % des bithérapies en 2008 versus 46 % en 2015. La bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant a été progressivement remplacée par la bithérapie metformine/gliptine sur les 3 premières années de suivi de l'étude avec une croissance annuelle de 12 à 13 %.

08.6 Programme d'études

Il n'y a pas d'études réalisées par les laboratoires en cours ou à venir avec les spécialités concernées par la présente réévaluation.

09 RESUME & DISCUSSION

Compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine¹³², la Commission s'est autosaisie pour réévaluer la classe des gliptines ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines. Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités concernées.

En préambule de cette réévaluation de classe, la Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant 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 du myocarde, l'AVC. Le diabète favorise également le développement d'une insuffisance cardiaque.

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 du myocarde 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 de la maladie. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères biologiques et surtout cliniques, comme la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre

¹³¹ Anne-Sophie Aguadé, Chrystelle Gastaldi-Ménager, Pierre Fontaine et al. Time trends in diabetes medication prescription and factors associated with metformin discontinuation in people with newly diagnosed type 2 diabetes: A national population-based study. *Diabetic Medicine*. 2020;00:e14457. DOI: 10.1111/dme.14457.

¹³² Avis du 21 octobre 2020 relatifs à INVOKANA (canagliflozine), à JARDIANCE (empagliflozine), et à SYNJARDY (empagliflozine/metformine) et du 18 novembre 2020 relatifs à FORXIGA (dapagliflozine) et à XIGDUO (dapagliflozine/metformine).

d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

09.1 Périmètre de la réévaluation

Les gliptines inhibent l'enzyme dipeptyl-peptidase 4 (DPP-4), enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 et GIP.

La réévaluation porte sur les cinq molécules ayant l'AMM en France, et leur association fixe avec la metformine, à savoir :

- l'alogliptine principe actif de VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg et VIPDOMET 12,5 mg (en association avec la metformine 1000 mg)
- la linagliptine 5 mg, principe actif de TRAJENTA et de JENTADUETO (en association avec la metformine 1000 mg)
- la saxagliptine 5 mg, principe actif de ONGLYZA et de KOMBOGLYZE (en association avec la metformine 1000 mg)
- la sitagliptine, principe actif de JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg et de XELEVIA 50 mg, 100 mg, et de JANUMET 50 mg et VELMETIA 50 mg (en association avec la metformine 1000 mg)
- la vildagliptine 50 mg principe actif de GALVUS et d'EUCREAS (en association avec la metformine 1000 mg)

La saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine font l'objet de groupes génériques figurant dans le répertoire de l'ANSM¹³³.

L'alogliptine et la linagliptine ne sont pas commercialisées en France, malgré un avis favorable au remboursement de la Commission (Avis de la Commission en date du 20/06/2012 pour la linagliptine (TRAJENTA), du 5/09/2012 pour l'association fixe de linagliptine avec la metformine (JENTADUETO) et du 1/10/2014 pour l'alogliptine seule ou associée à la metformine).

Toutes ces spécialités s'administrent par voie orale sous forme de comprimé pelliculé. Les gliptines ont une élimination et un métabolisme rénaux (à l'exception de la linagliptine), leur posologie doit être ajustée en cas d'altération de la fonction rénale.

Ces spécialités sont indiquées dans leur AMM en monothérapie (excepté pour VIPIDIA (alogliptine)) ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline. Le libellé précis de leur indication AMM figure en annexe 1.

09.2 Données d'efficacité disponibles

9.2.1 Etudes cardiovasculaires

9.2.1.1 *Rappel des études cardiovasculaires déjà évaluées pour les spécialités VIPIDIA (alogliptine), ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA, XELEVIA (sitagliptine)*

La Commission avait précédemment évalué des études ayant comme critère de jugement principal un critère composite cardiovasculaire 3P-MACE (première survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal) pour l'alogliptine, la saxagliptine, et sur le critère 4P-MACE (ajout du critère angor instable nécessitant une hospitalisation) pour la sitagliptine. Ces études prévoyaient de tester versus placebo une non-infériorité avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 1,3, puis en cas de non-infériorité

¹³³ ANSM. Répertoire des médicaments génériques. Version : Juin 202

démontrée, de tester la supériorité. Aucune des études avec l'alogliptine (étude EXAMINE), la saxagliptine (étude SAVOR-TIMI 53), la sitagliptine (étude TECOS) n'avait mis en évidence de supériorité par rapport au placebo sur ce critère de jugement composite 3P-MACE (4P-MACE pour la sitagliptine), seule la non-infériorité avait été démontrée. Ces études rassuraient donc sur la tolérance cardiovasculaire de ces 3 gliptines, mais ne mettaient pas en évidence de bénéfice sur le plan cardiovasculaire. Toutefois, l'étude SAVOR-TIMI 53 suggérait un surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (cf partie tolérance ci-après). Par ailleurs ce signal n'a été retrouvé ni dans les autres études avec la saxagliptine, ni pour les autres gliptines.

9.2.1.2 Nouvelles données d'études cardiovasculaires pour les spécialités TRAJENTA (linagliptine), GALVUS (vildagliptine)

▀ Avec la linagliptine (TRAJENTA, JENTADUETO)

Les effets cardiovasculaires de la linagliptine ont été évalués dans 2 études cliniques avec comme critère de jugement principal le critère composite cardiovasculaire 3P-MACE : l'étude CARMELINA versus placebo et l'étude CAROLINA versus glimépiride.

L'étude clinique CARMELINA a inclus 6 979 patients avec un diabète de type 2 et un risque cardiovasculaire élevé caractérisé par des antécédents de maladie macro vasculaire ou rénale avérée. Les patients ont reçu la linagliptine 5 mg (n=3 494) ou un placebo (n=3 485) en plus d'un traitement antidiabétique visant à contrôler le taux d'HbA1c, d'un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et de maladie rénale. La population de l'étude a inclus 1 211 patients (17,4 %) âgés de 75 ans ou plus, et 4 348 patients (62,3 %) avec une atteinte rénale. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,0 %.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité, puis la supériorité en cas de non-infériorité démontrée, au regard du critère de jugement principal composite 3P-MACE. Le critère de jugement composite d'évaluation rénale regroupait les événements suivants : décès de cause rénale, insuffisance rénale de stade terminal soutenue et diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 %.

Après une période de suivi médian de 2,2 ans, la linagliptine, associée à un traitement classique, n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (HR = 1,02 IC95% [0,89, 1,17]) ou d'événements rénaux (HR=1,04 IC95% [0,89, 1,22]).

L'étude clinique CAROLINA avec la linagliptine a porté sur 6 033 patients avec un diabète de type 2 récent et un risque cardiovasculaire élevé ou des complications avérées.

Les patients ont reçu la linagliptine 5 mg (n=3 023) ou le glimépiride à une dose comprise entre 1 et 4 mg (n=3 010) en ajout à un traitement de référence (y compris un traitement de fond par metformine chez 83 % des patients) afin de contrôler le taux d'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'âge moyen des patients était de 64 ans et 2 030 patients (34 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. Un total de 2 089 patients (35 %) avait une maladie cardiovasculaire et 1 130 patients (19 %) avaient une insuffisance rénale avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,15 %.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité au regard du critère de jugement principal cardiovasculaire composite 3P-MACE. Une analyse séquentielle hiérarchique prévoyait de tester la supériorité en cas de non-infériorité démontrée.

Après un suivi médian de 6,25 ans, la linagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport au glimépiride (HR= 0,98 IC95% [0,84, 1,14]). Un événement du critère de jugement composite 3P-MACE est survenu chez 356 des 3023 patients (11,8 %) du groupe linagliptine versus 362 des 3010 patients (12,0 %) du groupe glimépiride. La supériorité n'a pas été démontrée (NS).

Sur toute la période de traitement (durée médiane du traitement : 5,9 ans), le taux de patients avec une hypoglycémie modérée ou sévère était de 6,5 % dans le groupe traité par la linagliptine versus

30,9 % dans le groupe traité par le glimépiride, et une hypoglycémie sévère a été observée chez 0,3 % des patients traités par linagliptine versus 2,2 % des patients traités par glimépiride.

▮ Avec la vildagliptine (GALVUS, EUCREAS)

Les effets cardiovasculaires de la vildagliptine ont été évalués dans la méta-analyse en réseau de McInnes et al¹²¹. En effet, la vildagliptine n'a pas fait l'objet d'étude clinique sur des critères cardiovasculaires.

Cette méta-analyse a inclus 37 études randomisées, contrôlées, regroupant les données de plus de 17 400 patients.

Un total de 9 599 patients a reçu de la vildagliptine 50 mg, 1x par jour (n = 2 201) ou 2 x par jour (n = 7 398) et 7 847 patients ont été exposés à un comparateur : un placebo (36 %), des sulfamides hypoglycémisants (33 %), la metformine (15 %) et les thiazolidinediones (10 %). La durée moyenne d'exposition était de 50,3 semaines pour la vildagliptine versus 48,7 semaines pour les comparateurs.

Dans le groupe vildagliptine, les patients étaient majoritairement des hommes (55,3 %) de 56,5 ans en moyenne, et près de la moitié (48,7 %) étaient obèses (IMC \geq 30 kg/m²). Le diagnostic de DT2 était établi depuis 5,3 ans avec un taux d'HbA1c moyen de 8,2 % (ET : 1,1). La proportion de patients avec des antécédents cardiovasculaires était de 17,6 % avec pour près de la moitié d'entre eux (46,2 %) un risque cardiovasculaire élevé.

La fréquence du critère composite 3P-MACE était comparable entre le groupe vildagliptine et le groupe comparateurs (combinant comparateurs actifs et placebo) avec un événement 3P-MACE survenu chez 83 des 9 599 (0,86 %) patients traités par la vildagliptine versus 85 des 7 102 (1,20 %) patients du groupe comparateur (RR = 0,82, IC95% [0,61 ; 1,11]) (critère de jugement principal). Le risque de 3P-MACE à 2 ans était de 2,26 % dans le groupe vildagliptine versus 2,38 % dans le groupe des comparateurs.

Néanmoins les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec précaution au regard des limites méthodologiques :

- l'incidence des événements survenus dans les 2 groupes était très faible,
- les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les 2 groupes, toutefois l'intervalle de confiance à 95 % intégrant la valeur 1 ne permet pas de conclure,
- le groupe comparateur comprenait à la fois le placebo et des traitements actifs,
- la méta-analyse a inclus des études allant de 12 à 104 semaines.

9.2.2 Données sur le critère intermédiaire biologique de réduction d'HbA1c

La réduction de l'HbA1c pourrait avoir un rôle pour contrôler les microangiopathies/complications spécifiques du diabète, suggéré notamment par les données de suivi de l'étude ACCORD assortie de limites méthodologiques et donc sans démonstration formelle. Dans la mesure où aucune corrélation n'a démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les résultats d'études portant uniquement sur le critère biologique intermédiaire de variation d'HbA1c sont de moindre intérêt dans l'évaluation des antidiabétiques.

9.2.2.1 *Résumé des données sur le critère biologique intermédiaire de réduction d'HbA1c, déjà évaluées par la Commission*

Dans ses évaluations précédentes des spécialités à base de gliptines, la Commission avait examiné de nombreuses études cliniques ayant comme critère de jugement principal la variation de l'HbA1c, critère de jugement biologique intermédiaire (cf annexe 3 résultats des études cliniques reposant sur le critère de jugement principal variation d'HbA1c).

Ces études cliniques étaient majoritairement des études versus placebo, qui ont démontré une réduction de ce critère avec la gliptine, avec une réduction du taux d'HbA1c qui variait de 0,40 % à un maximum de 1 % par rapport au placebo selon les molécules évaluées, la durée des études et la ligne de traitement (mono-, bi- ou trithérapie).

▸ **Etudes versus un sulfamide hypoglycémiant**

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré la non-infériorité¹³⁴ sur ce critère de jugement biologique versus un sulfamide hypoglycémiant :

- l'alogliptine versus le glipizide, en association à la metformine, à 104 semaines dans l'étude ENDURE 305,
- la linagliptine versus le glimépiride, en association à la metformine, à 52 et à 104 semaines dans l'étude 1218.20 avec cependant, un niveau de preuve de cette non-infériorité non optimal compte tenu des doses non maximales de glimépiride utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine/linagliptine que dans le groupe metformine/glimépiride.
- la sitagliptine versus le glipizide, en association à la metformine, à 52 semaines de traitement (étude 024), toutefois le niveau de preuve de cette étude de non-infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glipizide utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide.
- la sitagliptine versus le glipizide, à 54 semaines de traitement, dans l'étude P063, randomisée en double aveugle, chez 426 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et ayant une insuffisance rénale modérée à sévère,
- la sitagliptine versus le glimépiride, en association avec la metformine, à 30 semaines de traitement, dans l'étude 803,
- la vildagliptine versus le glimépiride, en association avec la metformine, à 52 semaines de traitement, dans l'étude 2308IA,

Une étude randomisée en double aveugle n'a en revanche pas démontré la non-infériorité à 104 semaines de la vildagliptine versus le gliclazide, en monothérapie, chez 1 092 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls.

Enfin, l'étude GENERATION, non publiée, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère, entre la saxagliptine et le glimépiride sur une période de 52 semaines chez 720 patients âgés de plus de 65 ans (moyenne d'âge : 72,6 ans) non contrôlés par metformine seule.

▸ **Etude en monothérapie versus metformine**

La non-infériorité de la sitagliptine a été démontrée en monothérapie, versus la metformine après 24 semaines de traitement dans l'étude P049, randomisée en double aveugle, sur ce critère de jugement biologique intermédiaire chez 1 050 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 4 mois.

▸ **Comparaison saxagliptine versus sitagliptine**

Une étude CV181056 a démontré après une courte durée de 18 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine en termes de réduction d'HbA1c, chez 801 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine à dose stable \geq 1500 mg/jour.

Ces différentes études sur les gliptines étaient réalisées en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline.

Au total, les études en monothérapie avec les gliptines (excepté pour l'alogliptine qui n'a pas l'indication en monothérapie) n'avaient pas permis de les positionner par rapport aux médicaments de référence recommandés en première intention qui restent toujours actuellement la metformine, ou les sulfamides hypoglycémiants en cas d'impossibilité d'utiliser la metformine. Après échec des

¹³⁴ Avec une marge de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations.

mesures hygiéno-diététiques, lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux du diabète de type 2, aucune nouvelle classe d'antidiabétique n'a apporté une démonstration suffisamment robuste permettant de détrôner ces molécules anciennes de leur positionnement en monothérapie en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique.

Excepté chez l'insuffisant rénal, la sitagliptine en monothérapie est une alternative, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

Les gliptines se caractérisent par un effet pondéral neutre³.

9.2.2.2 Nouvelles données sur la variation d'HbA1c avec les gliptines

Dans le cadre de la réévaluation, il a été fourni de nouvelles données cliniques issues d'études cliniques reposant sur le critère de jugement biologique, à savoir la variation de l'HbA1c, chez les patients atteints d'un diabète de type 2.

- **Avec la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA)**

L'étude clinique CompoSIT-R, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine après 24 semaines de traitement chez des patients ayant un diabète de type 2 avec une insuffisance rénale légère (Scott et al. 2018)¹⁰¹.

Cette étude a porté sur 614 patients adultes avec une insuffisance rénale légère, non contrôlés par une dose stable de metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) seule (69,1 % dans le groupe sitagliptine versus 73,5 % dans le groupe dapagliflozine) ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant. Le taux d'HbA1c moyen à l'inclusion était de 7,7 % dans le groupe sitagliptine versus 7,8 % dans le groupe dapagliflozine. La sitagliptine a été non-inférieure à la dapagliflozine en termes de variation de l'HbA1c, avec une différence de - 0,15 % IC95% [-0,26 ; -0,04] ($p = 0,006$), la borne supérieure de l'intervalle de confiance IC95% étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 %. De plus, la borne supérieure de l'IC95% étant inférieure à 0,0 %, la supériorité de la sitagliptine à la dapagliflozine a été démontrée.

- **Avec la saxagliptine (ONGLYZA)**

La méta-analyse de comparaison indirecte de Men et al. 2018⁸⁰ a inclus 30 études contrôlées randomisées portant sur 29 938 patients. La diminution du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été significativement plus importante chez les patients traités par saxagliptine par rapport aux patients sous placebo (différence moyenne pondérée - 0,52 %, IC95% [-0,60 ; -0,44] ; $p < 0,00001$). Aucune différence significative n'a été observée sur le critère de variation du taux d'HbA1c entre la saxagliptine et la sitagliptine, la vildagliptine, les sulfamides hypoglycémiant. Ces résultats sont néanmoins interprétés avec prudence au vu des limites méthodologiques de ce type d'analyse.

De plus, la méta-analyse en réseau de comparaison indirecte de Ling et al. 2019⁸¹ porte sur l'ensemble des gliptines a évalué l'efficacité et la tolérance des gliptines chez les patients atteints d'un diabète de type 2. Néanmoins, au regard des limites méthodologiques de ce type d'analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

09.3 Tolérance

Outre la sécurité cardiovasculaire évaluée dans les études décrites ci-avant, des signaux de tolérance ont été évalués spécifiquement pour les gliptines.

9.3.1 Atteinte pancréatique

Des signaux relatifs à des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments avaient été rapportés en 2013. La méta-analyse récente de Dicembrini et al. 2020⁸⁷ qui avait pour objectif

d'évaluer l'effet des gliptines sur le risque de survenue de pancréatite et de cancer du pancréas n'a pas mis en évidence de surrisque avec les gliptines par rapport au groupe comparateur ayant reçu un placebo ou un médicament du diabète de type 2 autre qu'une gliptine. Au total, 164 études cliniques comparatives qui comportaient une information évaluant le risque de survenue de **pancréatite** ont été incluses dans la méta-analyse avec 67 931 patients traités par une gliptine et 62 324 patients ayant reçu le placebo ou un médicament du diabète de type 2 autre qu'une gliptine. Le risque de survenue de pancréatite était comparable chez les patients traités par une gliptine et chez ceux du groupe placebo ou tout autre médicament actif (OR= 1,13 ; IC95% [0,86 ; 1,47] ; p=0,38). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les différentes gliptines. Il n'a pas été détecté d'hétérogénéité (I^2 : 0 %)

Un risque plus élevé de pancréatite a été observé uniquement dans les études versus placebo (OR = 1,42 [1,02, 1,97]), tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence par rapport aux comparateurs actifs.

Le RCP de chacune de ces molécules comporte une mise en garde sur la survenue de pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, la prise de la gliptine doit être arrêtée ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, le traitement avec la gliptine ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

La pancréatite figure en tant que risque important identifié dans le PGR de l'alogliptine, de la linagliptine et de la vildagliptine.

La méta-analyse de Dicembrini et al. 2020⁸⁷ a inclus 157 études rapportant une information relative au risque de survenue **de cancer du pancréas** avec 66 897 patients traités par une gliptine versus 61 597 patients ayant reçu un placebo ou un médicament du diabète de type 2 autre qu'une gliptine. Un total de 121 cas de cancer de pancréas a été rapporté : 58 dans le groupe traité par gliptine versus 63 dans le groupe comparateur. Aucune différence significative n'a été observée entre les gliptines et le placebo ou tout autre médicament du diabète de type 2 (OR= 0,86 ; IC95% [0,60 ; 1,24]) sur le risque de survenue de cancer du pancréas.

Pour rappel, en 2016, l'ANSM avait publié les résultats d'une étude épidémiologique¹²⁹, afin d'investiguer le risque de survenue d'un **cancer du pancréas** associé à l'exposition aux incrétonomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Cette étude, qui a porté sur plus de 1,3 millions de patients atteints de diabète de type 2, a confirmé les résultats de travaux précédents et n'a pas fourni d'argument en faveur de l'existence d'un risque spécifique de ces traitements antidiabétiques.

Le cancer du pancréas figure en tant que risque important potentiel dans le PGR de toutes les gliptines.

9.3.2 Signal d'insuffisance cardiaque

Dans l'étude SAVOR-TIMI 53, une augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par saxagliptine par rapport au groupe placebo (HR [IC 95%] = 1,27 [1,07 ; 1,51] p = 0,007). Le critère « hospitalisation pour insuffisance cardiaque » était un des nombreux critères de jugement secondaires non prévus dans l'analyse hiérarchique séquentielle de l'étude.

Il est à noter que cette augmentation du taux d'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'était pas accompagnée d'un taux plus élevé de mortalité.

Ce signal n'a pas été confirmé par des données supplémentaires postérieures, notamment une méta-analyse⁸³ en réseau de 50 études cliniques évaluant le risque d'insuffisance cardiaque associé aux gliptines n'a montré aucune différence significative entre la saxagliptine et les comparateurs (placebo, sitagliptine, vildagliptine).

Le RCP d'ONGLYZA (saxagliptine) précise que l'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. Dans l'étude SAVOR-TIMI 53, une légère

augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie. Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA. La prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

Ce surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a pas été mis en évidence avec la sitagliptine dans l'étude TECOS après un suivi médian de 3 ans, ni avec la linagliptine dans l'étude CARMELINA après un suivi médian de 2,2 ans ou dans l'étude CAROLINA après un suivi médian de 6,25 ans. L'étude EXAMINE avec un recul médian de 19 mois mettait en évidence une augmentation non significative (+19 %) des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous alogliptine (non commercialisée en France) versus placebo, sans influence sur la mortalité cardiovasculaire³.

L'insuffisance cardiaque est identifiée en tant que risque important potentiel du PGR de ces molécules, excepté pour la linagliptine et la sitagliptine.

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) recommande d'utiliser avec prudence la saxagliptine et l'alogliptine (en raison de la tendance observée dans l'étude EXAMINE) chez les sujets à risque d'insuffisance cardiaque et de les arrêter si une insuffisance cardiaque apparaît chez les patients traités par ces produits³.

9.3.3 Autres signaux de tolérance

Des cas de **pemphigoïde bulleuse** ayant été observés avec les gliptines, le RCP de ces molécules comporte une mise en garde sur la survenue de cet événement indésirable grave.

Des cas de **douleurs articulaires**, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour certaines gliptines. Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du traitement et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'une autre gliptine. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Cet événement indésirable a été ajouté aux RCP des spécialités et n'a pas été considéré comme un risque important du PGR.

Le 6 septembre 2019, le PRAC a souhaité évaluer le signal de **rhabdomyolyse** pour la classe des gliptines et a adopté une recommandation le 14 mai 2020 confirmant que la relation causale entre l'alogliptine (non commercialisée en France) et le développement de rhabdomyolyse ne pouvait être exclue mais était pour le moment insuffisante pour justifier une mise à jour de l'information produit. Le PRAC a souhaité que la surveillance des rhabdomyolyses soit poursuivie dans les prochains PSUR.

Les gliptines ne comportent pas de risque hypoglycémique en dehors de leur association aux sulfamides ou à l'insuline³.

09.4 Discussion

Il existe un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant. En effet, la réduction de l'HbA1c pourrait avoir un rôle pour contrôler les microangiopathies/complications spécifiques du diabète, toutefois sans démonstration formelle de causalité retrouvée. Dans la mesure où aucune corrélation n'a démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les résultats d'études portant uniquement sur le critère biologique intermédiaire

de variation d'HbA1c sont de moindre intérêt dans l'évaluation des antidiabétiques. Au regard des données disponibles, l'efficacité sur ce critère intermédiaire est jugée modeste versus placebo.

Les études cliniques de sécurité cardiovasculaire réalisées avec les gliptines ont toutes démontré l'absence de surrisque d'événement cardiovasculaire par rapport au placebo (non-infériorité avec une marge acceptable de non-infériorité de 1,3) reposant sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE (comprenant décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals, AVC non fatals) ou 4P-MACE avec la sitagliptine, dans des populations de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire :

- avec l'alogliptine (non commercialisée en France) après un syndrome coronarien aigu dans l'étude clinique EXAMINE,
- avec la sitagliptine chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée dans l'étude TECOS,
- avec la linagliptine (non commercialisée en France) chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée et/ou maladie rénale chronique dans l'étude CARMELINA,
- avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53.

Une majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggérée dans l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine n'a pas été confirmée dans les analyses de données et d'études ultérieures, et dans les données de suivi post-AMM.

Ce signal n'a pas été identifié dans les autres études cliniques du même type telles qu'EXAMINE avec l'alogliptine (seule une tendance a été détectée dans cette étude), TECOS avec la sitagliptine, CARMELINA ou CAROLINA avec la linagliptine, ni dans aucune autre étude clinique.

Une étude a de plus évalué la survenue d'événement cardiovasculaire de la linagliptine versus le glimépiride (étude CAROLINA), après une période de suivi médiane de 6,25 ans. La linagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs par rapport au glimépiride (non-infériorité avec HR= 0,98 IC95% [0,84, 1,14]). La supériorité de la linagliptine versus le glimépiride pas été démontrée sur ce critère cardiovasculaire.

Avec la vildagliptine, il n'a pas été réalisé d'étude clinique sur des critères cardiovasculaires mais la méta-analyse de McInnes et al¹²¹ a évalué la vildagliptine sur des critères cardiovasculaires. Néanmoins les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec précaution au regard de ses limites méthodologiques :

- l'incidence des événements survenus dans les 2 groupes était très faible,
- les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les 2 groupes, toutefois l'intervalle de confiance à 95 % intégrant la valeur 1 ne permet pas de conclure,
- le groupe comparateur comprenait à la fois le placebo et des traitements actifs,
- la méta-analyse a inclus des études allant de 12 à 104 semaines.

Cette méta-analyse apparaît donc de niveau de preuve inférieur par rapport aux études cliniques portant sur des critères cardiovasculaires.

Ces études ont donc rempli l'objectif de rassurer sur la tolérance cardiovasculaire pour les molécules suivantes : l'alogliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la linagliptine. Le niveau de preuve de sécurité cardiovasculaire est moindre avec la vildagliptine. Pour la saxagliptine, une relation de causalité n'a pas été établie à ce jour concernant le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53.

Il est à souligner que l'on ne dispose donc pas de données robustes ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire ou sur la mortalité avec les gliptines. On ne dispose pas non plus de données sur un éventuel effet néphroprotecteur des gliptines.

Les données disponibles n'apportent pas la démonstration d'un intérêt clinique avec les gliptines dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques.

Les signaux d'atteinte pancréatique avec les gliptines figurent en tant que mise en garde dans le RCP et nécessitent une information du patient. Le signal de cancer du pancréas semble pouvoir être écarté au vu des données du suivi post-commercialisation.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

Ces spécialités n'apportent donc pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

La Commission rappelle l'importance fondamentale des interventions non médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique, qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

L'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter de graves, souvent invalidantes, et nombreuses complications, souvent insidieuses 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, l'AVC. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque.

L'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 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'information du patient et de ses proches est également un enjeu important en favorisant une décision partagée qui tient compte des préférences du patient. L'intérêt de disposer de traitement favorisant l'adhésion du patient est majeur. La prise en charge du diabète de type 2 n'est donc pas uniquement focalisée sur le contrôle de l'HbA1c, qui n'est qu'un critère biologique de la maladie parmi d'autres critères, biologiques et surtout cliniques. Le contrôle de l'HbA1c n'est pas l'unique marqueur d'une prise en charge adéquate du diabète de type 2, qui doit intégrer la prévention des complications graves, très invalidantes, à fort impact sur le système de santé, notamment la réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la prévention de la survenue de handicaps sévères tels que AVC et amputations, le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

Dans le diabète de type 2, des recommandations européennes et américaines¹³⁵ précisent que le risque cardiovasculaire du patient doit être pris en compte et orienter le choix du traitement, indépendamment de la valeur basale de l'HbA1c ou de la cible d'HbA1c. Selon ces recommandations, le traitement de première intention du diabète de type 2 reste la metformine associée aux mesures hygiéno-diététiques.

Selon le consensus des Sociétés Savantes Américaine et Européenne du diabète ADA/EASD mis à jour en décembre 2019¹³⁵, chez le patient DT2 à haut risque, le choix de prescrire un analogue du GLP1 ou une gliflozine pour réduire le MACE, le décès cardiovasculaire, 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.

Les recommandations de la HAS⁴⁹ sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 qui datent de 2013 sont en cours d'actualisation.

En France, la Société Francophone du Diabète (SFD), a publié en 2019 la mise à jour d'une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2¹³⁶. Selon la SFD, les gliptines sont la thérapeutique de choix dans des populations fragiles, âgées avec ou sans insuffisance rénale chronique associée. La SFD préconise pour le patient âgé de plus

¹³⁵ 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).

¹³⁶ « Le groupe de travail de la SFD a fait le choix de ne pas attribuer de grade aux préconisations, car si le niveau de preuve est indiscutable pour de rares points, il reste difficile à définir pour beaucoup d'autres. ».

de 75 ans, lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, que le choix se porte en priorité vers l'ajout d'une gliptine.

Actualisation de la place des gliptines dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.

Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.

En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).

Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures, et dans les données de suivi post-AMM.

Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie.

Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les Plans de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doivent respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

011.1 VIPIDIA (alogliptine)

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

11.1.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de l'alogliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à l'alogliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de VIPIDIA (alogliptine) est modéré uniquement :

- en bithérapie avec la metformine,
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Faute de données cliniques probantes, le rapport efficacité/effets indésirables de VIPIDIA (alogliptine) est mal établi :

- en bithérapie avec l'insuline,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

▶ **VIPIDIA (alogliptine)** est un traitement médicamenteux du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

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

VIPIDIA (alogliptine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, faute de données cliniques probantes.

▶ 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant.
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - o de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, l'alogliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ou la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant sur ce critère,
 - o de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

VIPIDIA (alogliptine) n'est pas 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 VIPIDIA (alogliptine) est :

- **modéré uniquement dans les indications :**
 - o en bithérapie avec la metformine,
 - o en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - o en trithérapie uniquement avec la metformine et l'insuline.
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :**
 - o en bithérapie avec l'insuline
 - o en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie uniquement avec la metformine et l'insuline » et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ».**

► Taux de remboursement proposé : 30 %

11.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline,

compte tenu,

- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude EXAMINE,
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de l'alogliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
- du profil de tolérance de l'alogliptine qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission considère que VIPIDIA (alogliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

011.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

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

11.2.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de l'alogliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à l'alogliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de VIPDOMET (alogliptine/metformine) est modéré.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► VIPDOMET (alogliptine/metformine) est un traitement supplémentaire :

- chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule.
- chez les patients déjà traités par l'association d'alogliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts
- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments, uniquement :
 - en association à l'insuline.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, l'alogliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ou la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant sur ce critère,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

VIPDOMET (alogliptine/metformine) n'est pas 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 VIPDOMET (alogliptine/metformine) est modéré.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude EXAMINE,
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de l'alogliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-

infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,

- de l'absence de données cliniques spécifiquement pour ces associations fixes,
- du profil de tolérance de l'alogliptine qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que VIPDOMET (alogliptine/metformine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

011.3 TRAJENTA (linagliptine)

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

11.3.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles ne mettant pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la linagliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la linagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de TRAJENTA (linagliptine) est modéré uniquement :

- en bithérapie en association à la metformine,
- en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine,
- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

Faute de données cliniques probantes, le rapport efficacité/effets indésirables de TRAJENTA (linagliptine) est mal établi :

- en monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.
- en bithérapie en association à l'insuline.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► TRAJENTA (linagliptine) est un traitement médicamenteux du diabète de type 2 chez l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie en association à la metformine,
- en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

TRAJENTA (linagliptine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale et en bithérapie en association à l'insuline, faute de données cliniques probantes.

► **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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la linagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo sur ce critère,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

TRAJENTA (linagliptine) n'est pas 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 TRAJENTA (linagliptine) est :

- **modéré uniquement :**
 - en bithérapie en association à la metformine,
 - en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :**
 - en monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale
 - en bithérapie en association à l'insuline

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine » et aux posologies de l'AMM,**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale et en bithérapie en association à l'insuline ».**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,

compte tenu,

- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude CARMELINA versus placebo et l'étude CAROLINA versus glimépiride
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la linagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
- du profil de tolérance de la linagliptine qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que TRAJENTA (linagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

011.4 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

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

11.4.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles ne mettant pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la linagliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la linagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de JENTADUETO (linagliptine/metformine) est modéré.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► JENTADUETO (linagliptine/metformine) est un traitement en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule.
- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments.
- chez les patients déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - o de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la linagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo sur ce critère,
 - o de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

JENTADUETO (linagliptine/metformine) n'est pas 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 JENTADUETO (linagliptine/metformine) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

11.4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude CARMELINA versus placebo et l'étude CAROLINA versus glimépiride
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la linagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,

- du profil de tolérance de la linagliptine qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que JENTADUETO (linagliptine/metformine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

011.5 ONGLYZA (saxagliptine)

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

11.5.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo ou d'une non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la saxagliptine, de la majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggérée dans l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, mais non confirmée dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la saxagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGLYZA (saxagliptine) est faible uniquement :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec ma metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.

Faute de données cliniques probantes, le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGLYZA (saxagliptine) est mal établi :

- en monothérapie,
- en bithérapie avec l'insuline.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► ONGLYZA (saxagliptine) est un traitement médicamenteux du diabète de type 2 chez l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,

- en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.

ONGLYZA (saxagliptine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline, faute de données cliniques probantes.

► **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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - o de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la saxagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo sur ce critère, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, du surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, mais non confirmé dans les données ultérieures, ce surrisque n'ayant pas été mis en évidence avec les gliptines après un recul d'utilisation important,
 - o de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

ONGLYZA (saxagliptine) n'est pas 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 ONGLYZA (saxagliptine) est :

- **faible uniquement dans les indications :**
 - o en bithérapie en association avec la metformine,
 - o en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - o en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
 - o en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :**
 - o en monothérapie,
 - o en bithérapie en association avec l'insuline.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :**
 - o en bithérapie en association avec la metformine,
 - o en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - o en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
 - o en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :**

- en monothérapie,
- en bithérapie en association avec l'insuline.

▮ Taux de remboursement proposé : 15 %

11.5.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,
- compte tenu,
- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité de la saxagliptine versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude SAVOR-TIMI 53,
 - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la saxagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
 - du profil de tolérance de la saxagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
 - du surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53, mais non confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM,
 - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- la Commission estime que ONGLYZA (saxagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

011.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

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

11.6.1 Service Médical Rendu

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

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement préventif des complications du diabète.

▮ Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent

sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo ou d'une non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la saxagliptine, de la majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggérée dans l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine qui n'a pas été confirmée dans les analyses de données et études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la saxagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) est faible.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) est un traitement supplémentaire pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie,
- chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la saxagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo sur ce critère, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, du surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, mais non confirmé dans les données ultérieures, ce surrisque n'ayant pas été mis en évidence avec les gliptines après un recul d'utilisation important,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) n'est pas 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 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) est faible dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

11.6.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,
- compte tenu,
- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité de la saxagliptine versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel dans l'étude SAVOR-TIMI 53,
 - des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la saxagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la sitagliptine, ainsi que l'absence d'étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
 - du profil de tolérance de la saxagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
 - du surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 qui n'a pas été confirmé dans les analyses de données et études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM,
 - de l'absence de données cliniques spécifiquement pour l'association fixe,
 - du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- la Commission estime que KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

011.7 JANUVIA (sitagliptine), XELEVIA (sitagliptine)

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

11.7.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c (versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère) de la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant ou la

metformine, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la sitagliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la sitagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est modéré uniquement :

- en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine),
- en bithérapie avec la metformine,
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Faute de données cliniques probantes, le rapport efficacité/effets indésirables de JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est mal établi :

- en monothérapie uniquement pour le dosage à 100 mg,
- en bithérapie avec l'insuline.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est un traitement médicamenteux du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

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

JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie (sauf pour les dosages à 25 mg et 50 mg chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale) et en bithérapie avec l'insuline, faute de données cliniques probantes.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la sitagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ou versus comparateur cliniquement pertinent (versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère) ainsi que la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine sur ce critère,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) n'est pas 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 JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) est :

- **modéré uniquement dans les indications :**
 - en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine),
 - en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :**
 - en monothérapie pour le dosage à 100 mg,
 - en bithérapie avec l'insuline.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine), en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline» et aux posologies de l'AMM,**

- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « en monothérapie (uniquement pour le dosage 100 mg) et en bithérapie avec l'insuline».**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- **en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,**
- **en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,**

ou en monothérapie chez le patient avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale uniquement pour JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine), compte tenu,

- **de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 4P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, ou l'angor instable nécessitant une hospitalisation, dans l'étude TECOS,**
- **des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la sitagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine, ainsi que la supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère,**
- **du profil de tolérance de la sitagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,**

- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission considère que JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

011.8 JANUMET (sitagliptine/metformine), VELMETIA (sitagliptine/metformine)

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

11.8.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles qui ne mettent pas évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c (versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère) de la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine, des données de tolérance disponibles rassurantes sur la tolérance cardiovasculaire de la sitagliptine, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la sitagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) est modéré.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) est un traitement supplémentaire :

- 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 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.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la sitagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ou versus comparateur cliniquement pertinent (versus la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère) ainsi que la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine sur ce critère,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) n'est pas 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 JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine) est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de la démonstration uniquement d'une non-infériorité versus placebo (analyse non significative pour la supériorité), sur un critère de jugement principal composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 4P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel, ou l'angor instable nécessitant une hospitalisation, dans l'étude TECOS,
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la sitagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine, ainsi que la supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, la dapagliflozine dans l'étude CompoSIT-R après 24 semaines de traitement chez les patients avec une insuffisance rénale légère,

- du profil de tolérance de la sitagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission considère que JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

011.9 GALVUS (vildagliptine)

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

11.9.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles ne comportant pas d'étude robuste sur des critères cardiovasculaires, mais uniquement une méta-analyse de moindre niveau de preuve, de l'absence de mise en évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la vildagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS (vildagliptine) est faible uniquement :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.

Faute de données cliniques probantes, le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS (vildagliptine) est mal établi :

- en monothérapie,
- en bithérapie avec l'insuline.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► GALVUS (vildagliptine) est un traitement médicamenteux du diabète de type 2 chez l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.

GALVUS (vildagliptine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline, faute de données cliniques probantes.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la vildagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ainsi que la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant sur ce critère,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

GALVUS (vildagliptine) n'est pas 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 GALVUS (vildagliptine) est :

- **faible uniquement dans les indications :**
 - en bithérapie en association avec la metformine,
 - en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :**
 - en monothérapie,
 - en bithérapie en association avec l'insuline.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :**
 - en bithérapie en association avec la metformine,
 - en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :**
 - en monothérapie,
 - en bithérapie en association avec l'insuline.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

11.9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline,

compte tenu,

- de l'absence d'étude clinique démontrant un bénéfice de la vildagliptine par rapport au placebo, sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel,
- de la seule démonstration de la tolérance cardiovasculaire de la vildagliptine sur la base d'une méta-analyse avec un moindre niveau de preuve que la démonstration apportée par une étude clinique,
- de l'absence de donnée identifiée suggérant un bénéfice sur un critère cardiovasculaire avec la vildagliptine,
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la vildagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
- du profil de tolérance de la vildagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que GALVUS (vildagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

011.10 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

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

11.10.1 Service Médical Rendu

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

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

► Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles ne comportant pas d'étude robuste sur des critères cardiovasculaires, mais uniquement une méta-analyse de moindre niveau de preuve, de l'absence de mise en évidence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, de l'absence de résultats d'efficacité disponibles montrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent sur le critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1c, mais uniquement la démonstration d'une non-infériorité versus un sulfamide

hypoglycémiant, le glimépiride, de l'absence d'identification de nouveau signal de tolérance spécifique à la vildagliptine, le rapport efficacité/effets indésirables d'EUCREAS (vildagliptine/metformine) est faible.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► EUCREAS (vildagliptine/metformine) est un traitement supplémentaire :

- dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
- en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

► 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 partiellement couvert par des médicaments, les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine) et deux analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide, ayant apporté la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire uniquement en association et après échec de la monothérapie par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant. La canagliflozine a, de plus, démontré une réduction de la morbi-mortalité rénale. Il subsiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié au regard :
 - o de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité, avec notamment une absence de bénéfice démontré sur des critères cardiovasculaires ou rénaux, et dans un contexte où l'existence d'un lien entre réduction d'HbA1c et réduction des microangiopathies n'a toujours pas été démontré de façon formelle, la vildagliptine ayant démontré sa supériorité versus placebo ainsi que la non-infériorité versus un sulfamide hypoglycémiant sur ce critère,
 - o de l'absence d'impact sur la qualité de vie en l'absence de données
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

EUCREAS (vildagliptine/metformine) n'est pas 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 EUCREAS (vildagliptine/metformine) est faible dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

11.10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- de l'absence d'étude clinique démontrant un bénéfice de la vildagliptine par rapport au placebo, sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel,
- de la seule démonstration de la tolérance cardiovasculaire de la vildagliptine sur la base d'une méta-analyse avec un moindre niveau de preuve que la démonstration apportée par une étude clinique,
- de l'absence de donnée identifiée suggérant un bénéfice sur un critère cardiovasculaire avec la vildagliptine,
- des données initiales ayant démontré une efficacité modeste de la vildagliptine, en association à d'autres médicaments antidiabétiques, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, par rapport au placebo, ou la non-infériorité par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, sans étude démontrant une supériorité par rapport à un comparateur cliniquement pertinent,
- du profil de tolérance de la vildagliptine, qui reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite aiguë et de pemphigoïde bulleuse, événement rare et grave, commun aux gliptines,
- du besoin médical non couvert de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une réduction de la morbi-mortalité, cardiovasculaire et rénale, avec une observance et une adhésion au traitement améliorées, et ce, avec un profil de tolérance satisfaisant,

la Commission estime que EUCREAS (vildagliptine/metformine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

012 POPULATION CIBLE

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

Selon l'étude ENTRED¹³⁷ 2007-2010¹³⁸, il est estimé, sur la base de 2,2 millions de personnes diabétiques de type 2 vivant en métropole, qu'environ 480 000 personnes sont traitées en monothérapie par la metformine, mais que 440 000 autres sont traitées en monothérapie par un autre antidiabétique oral (en cas d'intolérance ou d'une contre-indication à la metformine).

Sur la base de 2,2 millions de personnes diabétiques de type 2 en métropole, parmi celles traitées par monothérapie orale, 480 000 avaient une HbA1c bien contrôlée ($\leq 6,5\%$) et les 440 000 autres pourraient bénéficier d'un passage à une bithérapie orale (HbA1c $> 6,5\%$). Parmi les personnes traitées par bithérapie orale, 310 000 ont une HbA1c jugée correcte ($\leq 7\%$) et les 310 000 autres pourraient bénéficier d'un passage à une trithérapie orale (HbA1c $> 7\%$). Parmi les personnes sous trithérapie orale, 180 000 ont une HbA1c $\leq 8\%$ et les 40 000 autres pourraient bénéficier d'un passage à l'insulinothérapie (HbA1c $> 8\%$). Parmi celles traitées par insuline, 260 000 ont une HbA1c $\leq 8\%$ et les 180 000 autres ont une HbA1c $> 8\%$.

Ainsi, au total, 1,2 million de personnes diabétiques de type 2, soit 56 %, ont un traitement correspondant aux objectifs glycémiques de la HAS, et 1 million de personnes diabétiques de type 2 pourraient bénéficier de l'escalade thérapeutique recommandée, si le mauvais contrôle glycémique persiste.

Conclusion

La population cible serait au maximum de 1 million de patients diabétiques de type 2.

013 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription hormis pour VIPIDIA (alogliptine) et VIPDOMET (alogliptine/metformine) selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations 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 de traitement.

► Demandes de données

Compte tenu :

- de l'absence de données sur un bénéfice cardiovasculaire ou rénal des gliptines,
- de la place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à la 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux (en bithérapie ou trithérapie) après échec de la monothérapie,
- du profil de tolérance comportant des signaux d'atteinte pancréatiques, et un risque de survenue d'événement rare mais grave, du type pemphigoïde bulleuse,

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

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

¹³⁷ Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques.

¹³⁸ Santé Publique France. Etude Entred 2007-2010. Mis à jour le 20 mai 2019.

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

► Autres demandes

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- aux génériques de saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine.

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant aux groupes génériques dont JANUMET 50 mg/1000 mg (sitagliptine/metformine), JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg (sitagliptine), ONGLYZA 50 mg (saxagliptine), GALVUS 50 mg (vildagliptine), EUCREAS 50 mg/1000 mg (vildagliptine/metformine) sont la spécialité de référence.

014 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

014.1 VIPIDIA (alogliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>VIPIDIA 6,25 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 276 963 8 1) <u>VIPIDIA 12,5 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 276 964 4 2) <u>VIPIDIA 25 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 276 965 0 3)
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 septembre 2013 Rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 15 janvier 2015 : mise à jour de la section 4.4 pour mettre à jour l'information sur la pancréatite aiguë suivant les recommandations de la procédure de l'Article 5(3) sur les spécialités à base de GLP-1 et la tolérance pancréatique - 15 janvier 2015 : mise à jour des sections 4.4, 4.8 et 5.1 afin d'intégrer les résultats de l'étude 402, phase 3b, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs. placebo réalisée pour démontrer l'absence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) lors du traitement par alogliptine comparé au placebo en association au traitement standard chez les patients atteints du diabète de type 2 avec syndrome coronarien aigu - 15 janvier 2015 : mise à jour des sections 4.4 et 4.8 prenant en compte les recommandations du PRAC pour l'ajout des mentions sur l'érythème polymorphe

	<ul style="list-style-type: none"> - 24 mai 2018 – R/0019 : Renouvellement illimité de l'AMM - suppression de la liste européenne des médicaments sous surveillance renforcée (triangle noir) et mise à jour des sections 4.2 et 4.8 - 7 janvier 2021 – PSUSA/10061/202004 : mise à jour des sections 4.4 et 4.8 prenant en compte les recommandations du PRAC pour l'ajout des mentions sur la pemphigoïde bulleuse et la néphrite interstitielle <p>Plan de gestion des risques</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BH04

014.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	<p>Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021</p>
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé B/56 (CIP : 34009 276 967 3 2)</u>
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19 septembre 2013 Rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 janvier 2015 – II/0006 : Mise à jour de la section 4.4 pour mettre à jour l'information sur la pancréatite aiguë suivant les recommandations de la procédure de l'Article 5(3) sur les spécialités à base de GLP-1 et la tolérance pancréatique - 15 janvier 2015 – WS/0519 : Mise à jour des sections 4.4, 4.8 et 5.1 afin d'intégrer les résultats de l'étude 402, phase 3b, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs. placebo réalisée pour démontrer l'absence d'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) lors du traitement par alogliptine comparé au placebo en association au traitement standard chez les patients atteints du diabète de type 2 avec syndrome coronarien aigu - 12 décembre 2016 – A31/0015 : Mise à jour des sections 4.2, 4.3, 4.4 et 4.5 suivant la recommandation de l'EMA sur les spécialités à base de metformine pouvant désormais être utilisées pour le traitement du diabète de type 2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée - 24 mai 2018 – IB/0023 : Mise à jour de la section 5.2 supprimant la mention « Vipdomet ne doit pas être utilisé chez les patients en insuffisance rénale modérée » - 24 mai 2018 – R/0024 : Renouvellement illimité de l'AMM - suppression de la liste européenne des médicaments sous surveillance renforcée (triangle noir) et mise à jour de la section 4.8 - 7 janvier 2021 – PSUSA/10061/202004 : Mise à jour des sections 4.4 et 4.8 prenant en compte les recommandations du PRAC pour l'ajout des mentions sur la pemphigoïde bulleuse et la néphrite interstitielle <p>Plan de gestion des risques</p>
Conditions de prescription et de	Liste I

délivrance / statut particulier	
Code ATC	A10BD13

014.3 TRAJENTA (linagliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TRAJENTA 5 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 217 743 5 1)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 août 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	A10BH05

014.4 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</u> B/60 (CIP : 34009 266 606 8 0)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juillet 2012 Rectificatifs et teneur : - 24 janvier 2014 : Extension d'indication (Variation EMEA/H/C/2779/II/0012) - 22 mars 2017 : Renouvellement (EMEA/H/C/002279/R/0036)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	A10BD11

014.5 ONGLYZA (saxagliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'audition : 21 juillet 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ONGLYZA 5 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 397 358 8 7)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 1 ^{er} octobre 2009 Rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - Variation WS/0902 (EC décision du 11 avril 2017) : Mise à jour de la section 5.1 avec l'ajout des données sur la mortalité toute cause - Variation WS/1078 (EC décision du 18 mai 2017) : Mise à jour de la section 4.2 avec la modification du libellé de l'indication - Variation WS/1289 (EC décision du 2 août 2018) : Mise à jour des sections 4.2, 4.4 et 5.2 afin <ul style="list-style-type: none"> o de modifier les valeurs seuils du débit de filtration glomérulaire définissant l'insuffisance rénale légère et modérée chez les patients traités par saxagliptine, les valeurs seuils ayant été déterminées à partir d'une analyse post-hoc réalisée sur les données de 9 études cliniques ayant évalué la saxagliptine o d'ajouter les informations requises sur les excipients, à savoir le sodium et le lactose dans les sections 2 et 4.4 - Variation WS/1743 (date de l'EC décision non disponible) : Mise à jour de la section 4.4 avec l'ajout des mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives à la pemphigoïde bulleuse et de la section 4.8 avec l'ajout de la pemphigoïde bulleuse en tant qu'évènement indésirable de fréquence indéterminée Plan de gestion des risques Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BH03

014.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'audition : 21 juillet 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD

de patients et d'usagers)	
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KOMBOGLYZE 2,5 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé</u> B/60 (CIP : 34009 220 078 9 2) B/60 (CIP : 34009 220 079 5 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 novembre 2011 Rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - Variation WS/1743 (date de l'EC décision non disponible) : Mise à jour de la section 4.4 avec l'ajout des mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives à la pemphigoïde bulleuse et de la section 4.8 avec l'ajout de la pemphigoïde bulleuse en tant qu'évènement indésirable de fréquence indéterminée - Variation WS/1289 (EC décision du 2 août 2018) : Mise à jour des sections 4.2, 4.4 et 5.2 afin de modifier les valeurs seuils du débit de filtration glomérulaire définissant l'insuffisance rénale légère et modérée chez les patients traités par saxagliptine, les valeurs seuils ayant été déterminées à partir d'une analyse post-hoc réalisée sur les données de 9 études cliniques ayant évalué la saxagliptine Plan de gestion des risques Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BD10

014.7 JANUVIA (sitagliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>JANUVIA 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 379 249 6 2) B/30 (CIP : 34009 278 877 1 0) B/50 (CIP : 34009 570 710 6 6) <u>JANUVIA 100 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 379 250 4 4) B/30 (CP : 34009 278 878 8 8) B/50 (CIP : 34009 570 745 4 8)
Demandeur	MSD FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour les boîtes de 28 et 30 Collectivités (CSP L.5123-2) pour les boîtes de 28, 30 et 50
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 mars 2007 Rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 9 novembre 2017 : Ajout d'informations sur la population des insuffisants rénaux

	<ul style="list-style-type: none"> - 22 mars 2018 : Ajout d'un effet indésirable (thrombopénie) suite à la soumission d'un PSUR - 30 janvier 2020 : Ajout des données cliniques pédiatriques dans les sections 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BH01

014.8 XELEVIA (sitagliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>XELEVIA 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 379 328 3 7) B/30 (CIP : 34009 278 875 9 8) <u>XELEVIA 100 mg, comprimé pelliculé,</u> B/28 (CIP : 34009 379 330 8 7) B/30 (CP : 34009 278 876 5 9)
Demandeur	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 mars 2007 Rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 9 novembre 2017 : ajout d'informations sur la population des insuffisants rénaux - 22 mars 2018 : ajout d'un effet indésirable (thrombopénie) suite à la soumission d'un PSUR - 30 janvier 2020 : ajout des données cliniques pédiatriques dans les sections 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BH01

014.9 JANUMET (sitagliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui

Présentations concernées	<u>JANUMET 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 386 781 1 6) B/60 (CIP : 34009 300 009 1 5) B/50 (CIP : 34009 573 121 1 4)
Demandeur	MSD FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour les boîtes de 56 et 60 Collectivités (CSP L.5123-2) pour les boîtes de 50, 56 et 60
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2007 Rectificatifs et teneur : - 3 juin 2014 : Nouvelle présentation - 24 septembre 2020 : Ajout des données cliniques pédiatriques dans les sections 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BD07

014.10 VELMETIA (sitagliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 386 779 7 3) B/60 (CIP : 34009 300 009 2 2)
Demandeur	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16 juillet 2008 Rectificatifs et teneur : - 3 juin 2014 : Nouvelle présentation - 24 septembre 2020 : Ajout des données cliniques pédiatriques dans les sections 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BD07

014.11 GALVUS (vildagliptine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD

Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>GALVUS 50 mg, comprimé</u> B/30 (CIP : 34009 381 951 6 3) B/60 (CIP : 34009 383 221 5 6)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2007 Extensions d'AMM (procédure centralisée) : 30 janvier 2012 et 29 octobre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BH02

014.12 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 16 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021 Date d'adoption finale de l'avis de réévaluation de la classe : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	CMG, SFC, SFD, SFNDT, FFD
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</u> B/60 (CIP : 34009 273 490 1 0) B/60 (CIP : 34009 302 103 6 9) (en cours d'inscription)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 novembre 2007 Extension d'AMM (procédure centralisée) : 25 octobre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BD08

015 ANNEXE 1 : INDICATIONS DE L'AMM, INDICATIONS REMBOURSABLES ET POSOLOGIE DES SPECIALITES CONCERNEES PAR LA REEVALUATION

Tableau 19 : spécialités concernées par la réévaluation

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
VIPIDIA (alogliptine) 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé	VIPIDIA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémifiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles sur diverses associations).	IMPORTANT en bithérapie en association à la metformine, IMPORTANT en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémifiant, INSUFFISANT en bithérapie en association à l'insuline, INSUFFISANT en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, MODERE en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	Dose recommandée : 25 mg une fois par jour	1/10/2014	Non
TRAJENTA (linagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé	TRAJENTA est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique : - En monothérapie quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. - En association, en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ;	INSUFFISANT en monothérapie IMPORTANT en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémifiant et à la metformine. INSUFFISANT en bithérapie, en addition à l'insuline IMPORTANT en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	5 mg une fois par jour	20/06/2012 20/03/2013	Non
ONGLYZA (saxagliptine) 5 mg, comprimé pelliculé	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :	IMPORTANT en bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémifiant	5 mg une fois par jour	1/07/2015	Oui

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	<ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP pour les données disponibles concernant les différentes associations). 	<p>IMPORTANT en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant</p> <p>FAIBLE en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.</p> <p>INSUFFISANT en bithérapie en association à l'insuline</p> <p>INSUFFISANT en monothérapie.</p>			
JANUVIA/XELEVIA (sitagliptine) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé	<p>Chez les patients diabétiques adultes de type 2, JANUVIA/XELEVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <p>En monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée <p>En bithérapie orale, en association à</p> <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. - un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione)¹³⁹, lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et 	<p><u>JANUVIA 100 mg :</u></p> <p>IMPORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie orale en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la 	<p>100 mg une fois par jour.</p> <p>Insuffisant rénal :</p> <p>Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG \geq 30 et < 45 mL/min) : 50 mg une fois par jour.</p> <p>Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG \geq 15 et < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min), y compris celles nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale : 25 mg une fois par jour.</p>	<p>JANUVIA 25 mg : 19/09/2012</p> <p>JANUVIA 50 mg, 100 mg : 20/02/2019</p>	<p>JANUVIA 50 mg, 100 mg : oui</p> <p>JANUVIA 25 mg : non</p>

¹³⁹ Indications caduques car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	<p>exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <p>En trithérapie orale, en association à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - un agoniste des récepteurs PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. <p>JANUVIA/XELEVIA est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p>	<p>glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.</p> <p>- INSUFFISANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, - en bithérapie en association 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><u>JANUVIA 50 mg :</u></p> <p>- FAIBLE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, - en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. <p>- INSUFFISANT en bithérapie avec l'insuline.</p> <p>- IMPORTANT dans les indications en association avec la metformine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie orale en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la 			

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
		<p>metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <p>-en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <p><u>JANUVIA 25 mg :</u> FAIBLE en monothérapie MODERE en bithérapie avec insuline MODERE en bithérapie avec sulfamide INSUFFISANT en bithérapie et trithérapie avec metformine</p>			
GALVUS (vildagliptine) 50 mg, comprimé pelliculé	<p>La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :</p> <p>En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p>En bithérapie orale, en association avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. 	<p>IMPORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> -en bithérapie orale, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. - en trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine. <p>MODERE dans l'indication en trithérapie en association à l'insuline avec la metformine.</p> <p>INSUFFISANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie - en bithérapie en association à l'insuline seule. 	<p>100 mg par jour</p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine \geq 50 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de GALVUS/JALRA est de 50 mg une fois par jour.</p>	20/05/2015	Oui

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	<p>En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p> <p>La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.</p>				
Spécialités en association fixe avec la metformine					
<p>VIPDOMET (alogliptine/metformine) 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>VIPDOMET est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de diabète de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine. - en association à la pioglitazone¹³⁹ (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine et de la pioglitazone. - en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat. 	<p>IMPORTANT en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine.</p> <p>MODERE en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat.</p>	<p>Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, la dose recommandée est d'un comprimé de 12,5 mg/850 mg ou 12,5 mg/1000 mg deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 25 mg d'alogliptine plus 1 700 mg ou 2 000 mg de chlorhydrate de metformine par jour, selon la dose de chlorhydrate de metformine déjà prise.</p>	1/10/2014	Non
<p>JENTADUETO (linagliptine/metformine) 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>JENTADUETO est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :</p>	<p>IMPORTANT en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.</p>	<p>La posologie du traitement antihyperglycémiant par JENTADUETO doit être adaptée au patient en</p>	5/09/2012	Non

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	<ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule. - en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments. - chez les patients déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts. 		fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 5 mg de linagliptine plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.		
KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé	<p>KOMBOGLYZE est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles concernant les différentes associations). - chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. 	<p>IMPORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 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 de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés, • en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. <p>FAIBLE en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de</p>	<p>Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 ml/min)</p> <p>Patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule doivent recevoir une dose de ce médicament équivalente à la dose totale quotidienne de 5 mg de saxagliptine, soit 2,5 mg deux fois par jour, plus la dose de metformine déjà prise par le patient.</p>	7/03/2018	Oui

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
		type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.			
JANUMET/ VELMETIA (sitagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé	Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET/ VELMETIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : <ul style="list-style-type: none"> 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 (PPARα) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARα ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. 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. 	IMPORTANT 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 <p>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.</p> <p>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>	La posologie du traitement antihyperglycémiant par JANUMET 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.	17/06/2015	Oui
EUCREAS (vildagliptine/metformine) 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé	EUCREAS 50 mg/1000 mg est indiqué dans le traitement du diabète de type 2: <ul style="list-style-type: none"> dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients 	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés ainsi qu'en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la	La posologie du traitement antidiabétique par EUCREAS doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine	2/12/2020	Oui

Spécialités (DCI)	Indications AMM	SMR	Posologie	Date de l'avis CT	Prise en charge
	<p>adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.</p> <p>- en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p>	<p>metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;</p> <p>MODERE en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.</p>			

016 ANNEXE 2 : INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

016.1 VIPIDIA (alogliptine), VIPDOMET (alogliptine/metformine)

► AMM aux Etats-Unis

Les spécialités VIPIDIA (alogliptine) et VIPDOMET (alogliptine/metformine) disposent d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable :

« *NESINA (alogliptine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemc control in adults with type 2 diabetes mellitus* ».

« *KAZANO (alogliptine/metformine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemc control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both alogliptin and metformin is appropriate* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Non (absence de demande de prise en charge)	Non applicable
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	Non applicable
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	Chez les patients adultes atteints de DT2 si les conditions suivantes sont remplies à la première prescription : <ul style="list-style-type: none"> - échec thérapeutique (HbA1c \geq 7,5 %) à la dose maximale tolérée d'une thérapie hypoglycémiante et après la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adéquates - HbA1c \leq 8,5 % (HbA1c \leq 9 % si âge > 75 ans et/ou complications concomitantes / pathologies pouvant réduire l'espérance de vie) - risque d'hypoglycémie sévère affectant les activités quotidiennes qui découragerait l'utilisation d'autres classes d'antidiabétiques.

016.2 TRAJENTA (linagliptine)

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité TRAJENTA (linagliptine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable :

« *TRADJENTA (linagliptine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemc control in adults with type 2 diabetes mellitus.*

Limitations of Use

TRADJENTA (linagliptine) should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings. TRADJENTA (linagliptine) has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a

history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using TRADJENTA (linagliptine) ».

► **Prise en charge**

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	En monothérapie chez les patients pour lesquels la metformine et les sulfonyles ne sont pas appropriées en raison de contre-indications ou d'intolérance.
Allemagne	Non (non commercialisé)	AMM
Pays-Bas	Oui	Patients atteints de DT2 en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec SU ou en trithérapie en combinaison avec la metformine et SU.
Belgique	Oui	Patient âgé de plus de 18 ans, souffrant de diabète de type 2, HbA1c récente $\geq 7,0\%$ et $\leq 9,0\%$. TRAJENTA (linagliptine) est remboursé en cas d'utilisation : 1) en bithérapie avec la metformine, 2) avec du sulfamide ou du repaglinide ou de la glitazone (en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine), 3) en trithérapie avec la metformine et le sulfamide ou le replaglinide ou la glitazone, 4) avec de l'insuline basale 5) en monothérapie uniquement pour les patients souffrant d'insuffisance rénale au stade 3, 4 ou 5 du KDOQI, démontrée par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 50 ml/min/1,73m ² . Un traitement préalable par la metformine n'est pas requis pour le remboursement.
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	En monothérapie, chez les adultes intolérants à la metformine pour lesquels l'utilisation d'un autre agent hypoglycémiant est inappropriée ou inadaptée En association avec la metformine (bithérapie) ou l'insuline (bithérapie)

016.3 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

► **AMM aux Etats-Unis**

La spécialité JENTADUETO (linagliptine/metformine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable :

“JENTADUETO (linagliptine/metformine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use

JENTADUETO (linagliptine/metformine) should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings. JENTADUETO (linagliptine/metformine) has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using JENTADUETO (linagliptine/metformine)”.

► **Prise en charge**

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Seul ou en association avec une sulfonyles

Allemagne	Non (non commercialisé)	AMM
Pays-Bas	Oui	Patients atteints de DT2 en association avec SU
Belgique	Oui	Patient âgé de plus de 18 ans, souffrant de diabète de type 2, HbA1c récente $\geq 7,0\%$ et $\leq 9,0\%$. JENTADUETO (linagliptine/metformine) est remboursé en cas d'utilisation : 1) seul, 2) avec un sulfamide ou du répaglinide ou une glitazone 4) avec de l'insuline basale Un traitement préalable par la metformine n'est pas requis pour le remboursement.
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	Utilisation seul uniquement.

016.4 ONGLYZA (saxagliptine)

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ONGLYZA (saxagliptine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	En 2 ^{ème} ligne lorsque les sulfamides hypoglycémisants sont contre-indiqués.
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	En 2 ^{ème} ligne après la metformine. En bithérapie avec la metformine.
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

016.5 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

• Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM

Italie	Oui	AMM
--------	-----	-----

016.6 JANUVIA (sitagliptine)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité JANUVIA (sitagliptine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable :

« JANUVIA (sitagliptine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use JANUVIA (sitagliptine) should not be used in patients with type 1 diabetes. JANUVIA (sitagliptine) has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using JANUVIA (sitagliptine)».

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

JANUVIA 100mg

Pays	PRISE EN CHARGE JANUVIA 100mg	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	Traitement du diabète de type 2 - En monothérapie - En association à la metformine - En association au sulfamide - En association à la metformine et au sulfamide Remboursement dans toutes ces indications pour les patients DT2 ne pouvant pas être traités par l'association metformine + sulfamide et qui n'utilisent pas l'insuline
Belgique	Oui	Traitement du diabète de type 2 - En association avec la metformine si, après au moins 3 mois de traitement avec metformine à la posologie maximale habituelle, le taux d'HbA1C n'a pas diminué en dessous de 7 % - En association au sulfamide lorsque la metformine est mal tolérée ou contre indiquée et si après au moins 3 mois de traitement avec un sulfamide à la posologie maximale habituelle, le taux d'HbA1C n'a pas diminué en dessous de 7 % - En association avec la metformine et un sulfamide si après au moins 3 mois de traitement avec cette association à la posologie maximale habituelle, le taux d'HbA1C n'a pas diminué en dessous de 7 %
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	Traitement du diabète de type 2 - en association à la metformine et chez certains patients avec une thiazolodinedione - en association au sulfamide - en association à la metformine et au sulfamide Prescription par des spécialistes de centre de diabétologie. Une stratégie thérapeutique doit être mise en place par un médecin, renouvelée tous les 12 mois.

JANUVIA 50 mg

Pays	PRISE EN CHARGE JANUVIA 50mg	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte

Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	Traitement du diabète de type 2 - En monothérapie chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère - En association à la metformine - En association à un sulfamide - En association à la metformine et au sulfamide Remboursement dans toutes ces indications pour les patients diabétiques de type 2 ne pouvant pas être traités par l'association metformine + sulfamide et qui n'utilisent pas l'insuline
Belgique	Oui	Traitement du diabète de type 2 - 50 mg : en monothérapie chez le patient IR modéré - 25 mg : en monothérapie chez le patient IR sévère
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	Traitement du diabète de type 2 - en monothérapie - en association à la metformine et chez certains patients avec une thiazolodinedione - en association à un sulfamide - en association à la metformine et au sulfamide Prescription par des spécialistes de centre de diabétologie. Une stratégie thérapeutique doit être mise en place par un médecin, renouvelée tous les 12 mois

016.7 XELEVIA (sitagliptine)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité XELEVIA (sitagliptine) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (non commercialisé)	-
Allemagne	Non (non commercialisé)	-
Pays-Bas	Non (non commercialisé)	-
Belgique	Non (non commercialisé)	-
Espagne	Non (non commercialisé)	-
Italie	Non (non commercialisé)	-

016.8 JANUMET (sitagliptine/metformine)

AMM aux Etats-Unis

La spécialité JANUMET (sitagliptine/metformine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable :

"JANUMET (sitagliptine/metformine) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use JANUMET (sitagliptine/metformine) should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus. JANUMET (sitagliptine/metformine) has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using JANUMET (sitagliptine/metformine)".

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	Traitement du diabète de type 2 - En monothérapie - En association à la metformine
Belgique	Oui	En substitution de la bithérapie sitagliptine et metformine (pris séparément) depuis au moins 4 mois selon les conditions de remboursement de la sitagliptine.
Espagne	Oui	Toutes les indications sont éligibles au remboursement
Italie	Oui	Traitement du diabète de type 2 - en association à la metformine et chez certains patients avec une thiazolidinedione - en association à la metformine et à un sulfamide Prescription par des spécialistes de centre de diabétologie. Une stratégie thérapeutique doit être mise en place par un médecin, renouvelée tous les 12 mois Des recommandations sont en cours de publication avec une limite de remboursement chez des patients avec au taux d'HbA1c compris entre 8,5 et 7,5 %

016.9 VELMETIA (sitagliptine/metformine)

▶ AMM aux Etats-Unis

La spécialité VELMETIA (sitagliptine/metformine) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

▶ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (non commercialisé)	-
Allemagne	Non (non commercialisé)	-
Pays-Bas	Non (non commercialisé)	-
Belgique	Non (non commercialisé)	-
Espagne	Non (non commercialisé)	-
Italie	Non (non commercialisé)	-

016.10 GALVUS (vildagliptine), EUCREAS (vildagliptine/metformine)

▶ AMM aux Etats-Unis

Les spécialités GALVUS (vildagliptine) et EUCREAS (vildagliptine/metformine) ne disposent pas d'une AMM aux Etats-Unis.

▶ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte

Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

017 ANNEXE 3 : RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Pour rappel, les conclusions de la Commission en vigueur sur le SMR et l'ASMR sont synthétisées dans le tableau 3 page 24 et le tableau 4 page 25.

017.1 VIPIDIA (alogliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	1/10/2014 (Inscription)
Indication	VIPIDIA (alogliptine) est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	IMPORTANT en bithérapie en association à la metformine, IMPORTANT en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant, INSUFFISANT en bithérapie en association à l'insuline, INSUFFISANT en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, MODERE en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.
ASMR (libellé)	Dans les indications en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline : Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée par rapport aux antidiabétiques oraux disponibles, et de l'absence de données sur la tolérance à long terme, la Commission considère que les spécialités VIPIDIA (alogliptine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline. Dans les indications en bithérapie en association à l'insuline, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : Sans objet.

017.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

Date de l'avis (motif de la demande)	1/10/2014 (Inscription)
Indication	VIPDOMET (alogliptine/metformine) est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de diabète de type 2 : - en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine. - en association à la pioglitazone (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine et de la pioglitazone. - en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	IMPORTANT en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la

	<p>dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine.</p> <p>MODERE en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'association fixe par rapport à l'association libre de metformine et d'alogliptine ou d'autres antidiabétiques oraux, la Commission considère que les spécialités VIPDOMET(alogliptine/metformine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dont le traitement comporte l'association libre de l'alogliptine et de la metformine ou bien dans le cadre d'une trithérapie chez des patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à une insuline.</p>

017.3 TRAJENTA (linagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	20/06/2012 (Inscription)
Indication	<p>TRAJENTA (linagliptine) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <p>En monothérapie :</p> <p>Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.</p> <p>En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. - À un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »
SMR (libellé)	<p>IMPORTANT dans ses indications en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.</p> <p>INSUFFISANT en monothérapie</p>
ASMR (libellé)	<p>Le niveau de preuve des données chez les patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisamment optimal pour apprécier le bénéfice supplémentaire apporté par TRAJENTA (linagliptine) dans ces populations. Il n'y a pas de données de niveau de preuve suffisant versus comparateurs actifs. L'efficacité semble être du même ordre de grandeur que les autres molécules de la classe et le profil de tolérance similaire. Aussi, la Commission de la transparence considère que TRAJENTA (linagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine et en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide.</p>
Etudes demandées	<p>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 TRAJENTA (linagliptine).</p> <p>Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique et cardiaque) - 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 ;

	<p>- l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que les hypoglycémies et la tolérance au long cours (2 ans).</p> <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	20/03/2013 (Extension d'indication)
Indication	TRAJENTA (linagliptine) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes en association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	IMPORTANT en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine lorsque cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. INSUFFISANT en bithérapie, en association à l'insuline
ASMR (libellé)	<u>Diabète de type 2 en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine</u> En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, TRAJENTA (linagliptine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 chez qui cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. La Commission rappelle, comme elle l'avait déjà précisé dans son avis du 20 juin 2012, que le niveau de preuve des données chez les patients âgés de plus de 70 ans ou atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisamment optimal pour apprécier le bénéfice supplémentaire apporté par TRAJENTA (linagliptine) dans ces populations. <u>Diabète de type 2, en bithérapie, en association à l'insuline</u> Sans objet.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi demandée en juin 2012, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication.

017.4 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

Date de l'avis (motif de la demande)	05/09/2012 (Inscription)
Indication	Traitement des patients adultes diabétiques de type 2 : JENTADUETO est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients adultes déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine. JENTADUETO est indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées.
SMR (libellé)	IMPORTANT dans ses indications, en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

ASMR (libellé)	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée pour TRAJENTA dans son avis du 20 juin 2012, soit étendue à la spécialité JENTADUETO.

017.5 ONGLYZA (saxagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	2/12/2009 (Inscription)
Indication	<p>ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie - en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée - en association avec une thiazolidinedione¹³⁹, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone.
Etudes demandées	<p>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 ONGLYZA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque ; • 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 et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	15/05/2013 (Extension d'indication)
Indication	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à

	un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.
SMR (libellé)	INSUFFISANT en bithérapie, en addition à l'insuline, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines. FAIBLE en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine lorsque cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat, et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines.
ASMR (libellé)	<u>En bithérapie, en association à l'insuline</u> : sans objet <u>En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine</u> : En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine, ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 chez qui cette association seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi demandée en décembre 2009, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication.

Date de l'avis (motif de la demande)	23/07/2014 (Extension d'indication)
Indication	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : - En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.
SMR (libellé)	IMPORTANT dans l'extension d'indication de l'AMM
ASMR (libellé)	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, la Commission de la transparence considère que ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, à savoir, en association à la metformine et un sulfamide lorsqu'une bithérapie par ces médicaments associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Date de l'avis (motif de la demande)	1/07/2015 (Renouvellement de l'inscription, Etude post-inscription, Extension d'indication en monothérapie)
Indication	ONGLYZA est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : En monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contreindication ou d'une intolérance. En bithérapie orale, en association à <ul style="list-style-type: none"> • la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. • un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.

	<ul style="list-style-type: none"> • une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée. <p>En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <p>En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.</p>
SMR (libellé)	<p>IMPORTANT en bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,</p> <p>FAIBLE en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine. • reste insuffisant en bithérapie en association à l'insuline</p> <p>INSUFFISANT en monothérapie.</p> <p>Dans les indications obsolètes en association aux thiazolidinediones, qui ne sont plus commercialisées en France depuis 2011, le SMR important précédemment attribué est caduque.</p>
ASMR (libellé)	-

017.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

Date de l'avis (motif de la demande)	12/03/2012 (Inscription)
Indication	KOMBOGLYZE est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 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 de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

Date de l'avis (motif de la demande)	15/05/2013 (Extension d'indication)
Indication	KOMBOGLYZE est indiqué en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
SMR (libellé)	FAIBLE et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en trithérapie, en association à l'insuline, lorsque l'association insuline/metformine, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
ASMR (libellé)	En trithérapie, en association à l'insuline, KOMBOGLYZE, association fixe saxagliptine/metformine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 chez qui l'association insuline/metformine, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi demandée en décembre 2009 pour la saxagliptine, soit étendue aux patients concernés par cette extension d'indication.
Autres recommandations	La Commission souhaite réévaluer l'ensemble des incrétines, gliptines et analogues du GLP1, dans l'ensemble de leurs indications thérapeutiques compte tenu des données disponibles pour le profil de tolérance en particulier l'effet pancréatique, de la quantité d'effet observée en termes de contrôle glycémique et de leur place dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/10/2014 (Extension d'indication)
Indication	KOMBOGLYZE est également indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie
SMR (libellé)	IMPORTANT dans l'extension d'indication de l'AMM « en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
ASMR (libellé)	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que KOMBOGLYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.

Date de l'avis (motif de la demande)	7/03/2018 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	KOMBOGLYZE est indiqué : <ul style="list-style-type: none"> chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 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 de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
SMR (libellé)	IMPORTANT : <ul style="list-style-type: none"> chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 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 de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés,

	<ul style="list-style-type: none"> en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. <p>FAIBLE en association avec l'insuline (trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.</p>
ASMR (libellé)	-

017.7 JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg (sitagliptine)

17.7.1 JANUVIA 100 mg (sitagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	6/06/2007 (Inscription)
Indication	Bithérapie orale en association à la metformine
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	JANUVIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
Etudes demandées	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 JANUVIA.

Date de l'avis (motif de la demande)	24/06/2009 (Extension d'indication)
Indication	Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
SMR (libellé)	FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant IMPORTANT en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale en association à un sulfamide.
Autres recommandations	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007 et dont le protocole est en cours de validation, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/07/2012 (Extension d'indication)
Indication	Monothérapie En addition à l'insuline (avec ou sans metformine)
SMR (libellé)	INSUFFISANT en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline IMPORTANT en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine
ASMR (libellé)	En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine à doses stables, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat de la glycémie, JANUVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients diabétiques de type 2.

Autres recommandations	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.
Date de l'avis (motif de la demande)	17/06/2015 Réinscription– Réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire.
Indication	En monothérapie. En bithérapie orale, en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant. En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine. En addition à l'insuline (avec ou sans metformine).
SMR (libellé)	IMPORTANT : En bithérapie orale en association à la metformine. En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. En association avec l'insuline et la metformine FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant. INSUFFISANT en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline
ASMR (libellé)	-

Date de l'avis (motif de la demande)	20/03/2019 Réinscription.
Indication	Bithérapie orale en association à la metformine Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à l'insuline
SMR (libellé)	FAIBLE Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant IMPORTANT Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant Bithérapie orale en association à la metformine IMPORTANT Trithérapie orale en association à la metformine et à l'insuline
ASMR (libellé)	-

17.7.2 JANUVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	19/09/2012 (Inscription)
Indication	Monothérapie Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Bithérapie avec l'insuline
SMR (libellé)	FAIBLE en monothérapie MODERE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et en bithérapie avec l'insuline INSUFFISANT en bithérapie et trithérapie avec la metformine
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale en monothérapie et bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline.

17.7.3 JANUVIA 50 mg (sitagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	17/06/2015 Réinscription– Réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire.
---	---

Indication	En monothérapie. En bithérapie orale, en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant. En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine. En addition à l'insuline (avec ou sans metformine).
SMR (libellé)	FAIBLE en monothérapie. FAIBLE en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant INSUFFISANT En bithérapie avec l'insuline En bithérapie avec la metformine En trithérapie avec la metformine et l'insuline En trithérapie avec la metformine et un sulfamide
ASMR (libellé)	-

Date de l'avis (motif de la demande)	20/03/2019 Réinscription - Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire.
Indication	Monothérapie Bithérapie orale en association à la metformine Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
SMR (libellé)	FAIBLE en monothérapie. FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant IMPORTANT en bithérapie orale en association à la metformine IMPORTANT en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	-

017.8 JANUMET (sitagliptine/metformine)

017.9 XELEVIA (sitagliptine)

17.9.1 XELEVIA 100 mg (sitagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	19/12/2007 (Inscription)
Indication	Bithérapie orale en association à la metformine
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	XELEVIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
Etudes demandées	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 XELEVIA.

Date de l'avis (motif de la demande)	24/06/2009 (Extension d'indication)
Indication	Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
SMR (libellé)	FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant

	IMPORTANT en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale en association à un sulfamide.
Autres recommandations	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007 et dont le protocole est en cours de validation, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/07/2012 (Extension d'indication)
Indication	Monothérapie En addition à l'insuline (avec ou sans metformine)
SMR (libellé)	INSUFFISANT en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline IMPORTANT en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine
ASMR (libellé)	En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine à doses stables, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat de la glycémie, JANUVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients diabétiques de type 2.
Autres recommandations	La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	17/06/2015 Réinscription– Réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire.
Indication	En monothérapie. En bithérapie orale, en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant. En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine. En addition à l'insuline (avec ou sans metformine).
SMR (libellé)	IMPORTANT : En bithérapie orale en association à la metformine. En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. En association avec l'insuline et la metformine FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant. INSUFFISANT en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline
ASMR (libellé)	-

17.9.2 VELMETIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	19/09/2012 (Inscription)
Indication	Monothérapie Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Bithérapie avec l'insuline
SMR (libellé)	FAIBLE en monothérapie MODERE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et en bithérapie avec l'insuline INSUFFISANT en bithérapie et trithérapie avec la metformine
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale en monothérapie et bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline.

Date de l'avis (motif de la demande)	20/02/2019 Réinscription - Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire.
Indication	Monothérapie Bithérapie orale en association à la metformine

	Bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant Trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
SMR (libellé)	FAIBLE en monothérapie. FAIBLE en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant IMPORTANT en bithérapie orale en association à la metformine IMPORTANT en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
ASMR (libellé)	-

017.10 VELMETIA (sitagliptine/metformine)

19/09/2012

017.11 GALVUS (vildagliptine)

Date de l'avis (motif de la demande)	10/12/2008 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte : en bithérapie orale, en association avec : - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/11/2012 (Extension d'indication)
Indication	La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte en monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
SMR (libellé)	INSUFFISANT
ASMR (libellé)	-

Date de l'avis (motif de la demande)	29/10/2014 (Extension d'indication)
Indication	La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte : En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. En association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

SMR (libellé)	IMPORTANT en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine En association avec l'insuline seule : INSUFFISANT En association avec l'insuline et la metformine : MODERE
ASMR (libellé)	ASMR V, inexistante dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2

Date de l'avis (motif de la demande)	20/05/2015 (Renouvellement)
Indication	La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte : En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. En bithérapie orale, en association avec - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.
SMR (libellé)	IMPORTANT : - en bithérapie orale, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. - en trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine. MODERE dans l'indication en trithérapie en association à l'insuline avec la metformine. INSUFFISANT : - en monothérapie - en bithérapie en association à l'insuline seule. Dans les indications en association aux thiazolidinediones, la Commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu dans ces indications obsolètes car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.
ASMR (libellé)	-

017.12 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

Date de l'avis (motif de la demande)	29/04/2009 (Inscription)
Indication	Eucreas est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 : - chez les patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, - ou chez les patients adultes déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

SMR (libellé)	EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé : INSUFFISANT
ASMR (libellé)	EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé : IMPORTANT EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé : Sans objet EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé La spécialité Eucreas 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de vildagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément

Date de l'avis (motif de la demande)	29/10/2014 (Extension d'indication)
Indication	EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.

Date de l'avis (motif de la demande)	29 octobre 2014 (Extension d'indication)
Indication	EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
SMR (libellé)	MODERE
ASMR (libellé)	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique avec l'association fixe, la Commission de la Transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association à l'insuline.

Date de l'avis (motif de la demande)	20 mai 2015 (Renouvellement)
Indication	EUCREAS/ICANDRA est indiqué : - dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. - en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. - en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients

	adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
SMR (libellé)	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés ainsi qu'en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. MODERE en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant
ASMR (libellé)	-

018 ANNEXE 4 : RESULTATS DES ETUDES PRECEDEMMENT EVALUEES PAR LA COMMISSION AYANT COMME CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL INTERMEDIAIRE LA VARIATION D'HbA1c

018.1 VIPIDIA (alogliptine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (alogliptine) (inscription)	1 ^{er} octobre 2014	Etude 008 : étude en bithérapie + metformine : alogliptine versus placebo Etude ENDURE 305 : étude en bithérapie + metformine : alogliptine versus sulfamide hypoglycémiant (glipizide) Etude 007 : étude en bithérapie + sulfamide hypoglycémiant : alogliptine versus placebo Etude 011 : étude en bi ou trithérapie : alogliptine + insuline ± metformine versus placebo + insuline ± metformine

Dans son avis d'inscription en date du 1/10/2014, la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de l'alogliptine en association à d'autres antidiabétiques dans 4 études de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisées chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique, ainsi qu'une étude de tolérance cardiovasculaire. **Le critère de jugement principal utilisé dans les quatre études de phase III était la variation d'HbA1c**, sur des périodes prédéfinies.

Etudes en bithérapie en association avec la metformine

Deux études ont évalué l'alogliptine en association avec la metformine, l'une **contre placebo** (étude 008) et l'autre **contre un sulfamide, le glipizide** via une étude de non-infériorité (étude 305).

L'étude 008 a inclus 527 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 6 ans, et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,9 %. Ces patients ont été randomisés en trois groupes selon un schéma 2 : 2 : 1 (alogliptine 12,5 mg, alogliptine 25 mg, placebo). Selon la méthodologie de l'étude, à 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine 12,5 et 25 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,50 (IC 95 % : [-0,7;-0,3]) pour chacun des dosages de l'alogliptine. Parmi les critères secondaires de jugement à 26 semaines, le pourcentage de répondeurs était en faveur de l'alogliptine 12,5 et 25 mg par rapport au placebo, avec respectivement 51,6 et 44,4 % de répondeurs (HbA1c<7,0 %) contre 18,3 %.

L'étude 305 a inclus 2 638 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 6 ans et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,6 %. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg, alogliptine 25 mg, glipizide. Cette étude a montré la non-infériorité de l'alogliptine 12,5 et 25 mg à 104 semaines par rapport au glipizide, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le groupe glipizide de -0,09 (IC 95 % : [-∞;-0,04]) pour l'alogliptine 12,5 mg et de -0,13 (IC 95 % : [-∞;-0,01]) pour l'alogliptine 25 mg, respectant la borne supérieure de non-infériorité pour l'intervalle de confiance à 98,75 % fixée à 0,30. Cette analyse a été réalisée sur la population per-protocole, soit 1 089 patients, après une exclusion de plus de 50 % des patients, essentiellement pour non atteinte des objectifs glycémiques régulièrement fixés au cours de l'étude. Dans la population en ITT-LOCF, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,75 % a été inférieure à 0 (seuil de définition de la supériorité) pour le dosage de 25 mg (0,04) mais supérieure à 0 pour l'analyse en cas-observés. Parmi les critères de jugement secondaires, seule l'alogliptine 25 mg était supérieure au glipizide à 52 semaines en termes de pourcentage de répondeurs (HbA1c<7,0 %) avec respectivement 48,5 % contre 42,8 % de patients.

Au total, ces études ont montré la supériorité de l'alogliptine 12,5 et 25 mg **par rapport au placebo** en association à la metformine à doses $\geq 1\ 500$ mg/j (< 200 mg/j) et la non-infériorité des deux dosages par rapport au glipizide (sulfamide) en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations. Selon la méthodologie, l'exclusion des patients sur la base de la non atteinte des critères de réduction de glycémie au cours de l'étude de non-infériorité entraîne une sélection de patients répondeurs pouvant surestimer l'effet de la molécule. Dans ces deux études, la diminution d'HbA1c entre l'inclusion et 26 ou 104 semaines a été de 0,6 à 0,7 % pour l'alogliptine, à partir d'une valeur moyenne du taux d'HbA1c à l'inclusion modérément élevée (7,6 % et 7,9 %). La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été faible avec 33 % et 26 % pour les dosages 12,5 et 25 mg respectivement à 26 semaines et elle était de 3 et 6 % avec le glipizide à 52 semaines. Il convient de noter que peu de différences en termes d'efficacité sur l'HbA1c ont été retrouvées pour les deux dosages.

Etude en bithérapie en association avec un sulfamide

L'étude 007 a évalué l'alogliptine en association avec le glibenclamide **contre placebo**. Cette étude a inclus 500 patients âgés en moyenne de 57 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 8 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg, alogliptine 25 mg, placebo. A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine 12,5 et 25 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,4 (IC 95 % : [-0,6; -0,2]) pour l'alogliptine 12,5 mg et de -0,5 (IC 95 % : [-0,7;-0,3]) pour l'alogliptine 25 mg. Parmi les critères secondaires de jugement, seule l'alogliptine 25 mg était supérieure au placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7,0 %) avec 34,8 % contre 18,2 % de répondeurs. Un gain de poids a été observé dans les groupes alogliptine (0,6 à 0,7 kg), ce qui n'a pas été le cas dans le groupe placebo.

Cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine en association au glibenclamide par rapport au placebo. La variation d'HbA1c avec l'alogliptine en bithérapie, par rapport à l'inclusion a été de -0,4 % pour la dose de 12,5 mg et de -0,5 % pour la dose de 25 mg à 26 semaines à partir d'une valeur d'HbA1c de 8,1 %. La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été faible avec 16,6 % pour le dosage de 25 mg et ce pourcentage n'a pas été différent du placebo pour le dosage de 12,5 mg. Une faible différence d'efficacité entre les deux dosages a également été retrouvée dans ces deux études.

Etude en association avec l'insuline

L'étude 011 a évalué l'alogliptine en association avec l'insuline seule ou associée à la metformine, **contre placebo**. Cette étude a inclus 390 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 13 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 9,3 % à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg, alogliptine 25 mg, placebo. Le pourcentage de patients sous insuline et metformine était de 58,7 %. A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine 12,5 et 25 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,5 (IC 95 % : [-0,7;-0,3]) pour l'alogliptine 12,5 mg et de -0,6 (IC 95 % : [-0,8;-0,4]) pour l'alogliptine 25 mg. Parmi les critères secondaires de

jugement, seule l'alogliptine 12,5 mg était supérieure au placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7,0 %) avec 7,6 % de répondeurs contre 0,8 %.

Cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine en association à l'insuline+/-metformine par rapport au placebo. Toutefois, 58,5 % des patients n'étaient pas traités par insuline seule, sur un faible dénominateur de patients inclus. Ainsi, la transposabilité des résultats aux patients traités par insuline seule est inconnue. Pour rappel, ces molécules ne sont pas recommandées en association avec l'insuline seule. L'analyse en sous-groupes insuline seule ou en association à la metformine qui retrouve des résultats similaires n'était pas prévue au protocole. Toutefois dans l'objectif d'une évaluation de l'administration de l'alogliptine en association avec la metformine et l'insuline, ces résultats sont considérés.

La variation d'HbA1c avec l'alogliptine, par rapport à l'inclusion a été de -0,6 % pour la dose de 12,5 mg et de -0,7 % pour la dose de 25 mg à 26 semaines à partir d'une valeur d'HbA1c de 9,3 %. Le pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7,0 %) est ainsi faible avec une différence avec de 7,6 % avec le placebo.

018.2 VIPDOMET (alogliptine/metformine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg (inscription)	1 ^{er} octobre 2014	Etude de bioéquivalence : 322 MET-03 Etude d'interaction 005 avec la metformine

Dans son avis d'inscription du 1/10/2014, la Commission a examiné les données d'une étude de bioéquivalence, une étude de la tolérance cardiovasculaire ainsi que trois études cliniques de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. L'efficacité de l'association libre de l'alogliptine et de la metformine chez des patients initialement traités par metformine seule a été évaluée en termes de réduction d'HbA1c, par une étude de supériorité par rapport au placebo et par une étude de non-infériorité au glipizide. Les données de l'association de l'alogliptine à l'insuline et la metformine en trithérapie proviennent d'une étude ayant évalué indistinctement l'efficacité de l'alogliptine par rapport au placebo chez des patients traités par insuline avec ou sans metformine. Pour rappel, les études ont été menées chez des patients traités par des doses de metformine inférieures à 2000 mg à l'inclusion. Selon les conclusions de l'avis du 1^{er} octobre pour VIPIDIA (alogliptine seule), « le rapport efficacité/effets indésirables est : - Important en bithérapie avec la metformine ou avec un sulfamide, - Modéré en trithérapie avec la metformine et l'insuline en regard des faiblesses méthodologiques. » Aucune étude de phase III n'a été menée sur l'association fixe, il paraît difficile de juger de l'intérêt d'une association fixe par rapport à ces médicaments pris séparément. Par ailleurs, cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

018.3 TRAJENTA (linagliptine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
TRAJENTA 5 mg (inscription)	20 juin 2012	Etude 1218.50 : étude en monothérapie : linagliptine versus placebo Etude 1218.17 : étude en bithérapie + metformine : linagliptine versus placebo Etude 1218.18 : étude en trithérapie + metformine + sulfamide : linagliptine versus placebo Etude 1218.20 : étude en bithérapie + metformine : linagliptine versus sulfamide hypoglycémiant (glimépiride)

		Etude 1218.43 chez insuffisants rénaux : linagliptine versus placebo Etude 1218.63 chez la personne âgée : linagliptine versus placebo
TRAJENTA 5 mg (extension d'indication)	20 mars 2013	Etude 1218.36 : étude en bi ou trithérapie : linagliptine + insuline ± ADO versus placebo + insuline ± ADO

Dans son avis d'inscription du 20/06/2012, la Commission avait analysé les résultats suivants. Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c **en faveur de la linagliptine par rapport au placebo** a été observée :

- en monothérapie, chez 227 patients insuffisamment contrôlés et chez lesquels la metformine était contre-indiquée ou mal tolérée. En effet, après 18 semaines de traitement, la différence entre linagliptine et placebo est de -0,57 % IC95% [-0,86 ; -0,29] p<0,0001
- en bithérapie en association à la metformine à posologie non optimale (en moyenne de 1 900 mg/j) chez 701 patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/linagliptine et metformine/placebo est de -0,64 % IC95% [-0,78 ; -0,50] p<0,0001,
- en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine chez 1 058 patients. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/sulfamide/linagliptine et metformine/sulfamide/placebo est de -0,62 % IC95% = [-0,73 ; -0,50 %] p<0,0001.

Après 52 et 104 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine/linagliptine a été établie par rapport à l'association metformine/**sulfamide (glimépiride)**. Cependant, le niveau de preuve de cette non-infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glimépiride utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine/linagliptine que dans le groupe metformine/glimépiride¹⁴⁰.

En monothérapie, l'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 6,5 %) a été atteint par 9,5 % des patients du groupe linagliptine (n=151) et 6,8 % des patients du groupe placebo (n=76).

En bithérapie, cet objectif (taux d'HbA1c < 7 %), a été atteint par 28,3 % des patients du groupe linagliptine(n=513) et, 11,4 % des patients du groupe placebo (n=175).

En trithérapie, le taux d'HbA1c < 7 %, a été atteint par 31,2 % des patients du groupe linagliptine (n=792) et 9,2 % des patients du groupe placebo(n=263).

Le taux de patients répondeurs est faible.

Dans une étude randomisée en double aveugle **versus placebo** réalisée chez 133 patients en insuffisance rénale (sévère chez 92.6 % patients du groupe linagliptine, 78,5 % des patients du groupe placebo), après 12 semaines de traitement, la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante avec linagliptine qu'avec placebo (différence de -0,59 ± 0,15 % IC 95 % [-0,88, -0,29] p <0,0001). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c<7 %) a été atteint par 18,2 % des patients du groupe linagliptine, 9,7 % des patients du groupe placebo. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec réserve pour les raisons suivantes :

- la majorité des patients était traitée par de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant alors que la linagliptine n'est pas indiquée en association à ces traitements
- la mesure de l'efficacité a été réalisée à 12 semaines
- l'ajustement des doses de traitements associés était autorisé après 12 semaines de traitement
- le nombre de patients évalués était faible (n=133)
- les arrêts de traitement étaient nombreux (environ 27 % dans chaque groupe de traitement)
- Les patients atteints d'insuffisance rénale ont en général des antécédents de pathologie cardiovasculaire, or ce type de patients n'a pas été inclus dans l'étude.

Dans l'étude réalisée chez 241 patients âgés de plus de 70 ans, après 24 semaines de traitement, une diminution significative de 0,64 % du taux d'HbA1c a été observée en faveur de la linagliptine comparée au placebo (IC95% [-0,81 ; -0,48 %], p<0,0001). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7 %) a été atteint par 41,9 % des patients sous linagliptine et 11,5 % des patients sous placebo.

¹⁴⁰ Ces mêmes réserves ont été émises lors de l'évaluation de la sitagliptine (cf avis JANUVIA de la Commission de la transparence du 6 juin 2007).

Néanmoins, la méthodologie de cette étude soulève quelques réserves (évaluation dans des situations qui ne sont pas celles de l'AMM, courte durée de l'étude, ajustement des doses de traitements associés, faible nombre de patients...).

018.4 JENTADUETO (linagliptine/metformine)

	Date de l'avis	Etude fournie
JENTADUETO 2,5/1000	5 septembre 2012	Etude pharmacocinétique

Dans son avis d'inscription du 5/09/2012, la Commission avait analysé les mêmes données cliniques que celles de TRAJENTA (linagliptine).

La Commission avait relevé que seules des études pharmacocinétiques ou relatives à l'évaluation des associations libres linagliptine – metformine et linagliptine – metformine – sulfamide sont disponibles. On ne dispose pas d'étude clinique de méthodologie acceptable réalisée spécifiquement avec l'association fixe. La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. Il n'y a pas d'étude clinique comparative versus chacun des deux principes actifs ou versus d'autres bithérapies, notamment la bithérapie de référence metformine - sulfamide, ou des trithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe. Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs. Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

018.5 ONGLYZA (saxagliptine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
ONGLYZA 5 mg (inscription)	2 décembre 2009	Etude CV181014 : étude en bithérapie + metformine : saxagliptine versus placebo Etude CV181040 : étude en bithérapie + sulfamide hypoglycémiant : saxagliptine versus placebo Etude CV181013 : étude en bithérapie + glitazone : saxagliptine versus placebo Etude CV181056 : étude en bithérapie + metformine : saxagliptine versus sitagliptine
ONGLYZA 2,5 mg (inscription)	21 septembre 2011	Retrait de la demande
ONGLYZA 5 mg (extension d'indication)	15 mai 2013	Etude CV181057 : étude en bi ou trithérapie : saxagliptine + insuline ± metformine versus placebo + insuline ± metformine
ONGLYZA 5 mg (extension d'indication)	23 juillet 2014	Etude D1680L00006 : étude en trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : saxagliptine versus placebo
ONGLYZA 5 mg (renouvellement d'inscription, étude post-inscription, extension d'indication)	1 ^{er} juillet 2015	Etude SAVOR-TIMI 53 : saxagliptine + ADO versus placebo + ADO Etude GENERATION : étude en monothérapie : saxagliptine versus sulfamide hypoglycémiant Etude PROMPT : saxagliptine + metformine versus metformine Etude post inscription : DIAPAZON

Dans son avis d'inscription en date du 2/12/2009, la Commission avait évalué 4 études cliniques

: 4 études évaluant l'efficacité de la saxagliptine **versus placebo** et une étude **versus comparateur actif, la sitagliptine**.

Les trois études comparatives, randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine en association à la metformine ou au glibenclamide ou à une glitazone par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement, chez 1 260 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine, glibenclamide ou glitazone. Ces études ont fait l'objet d'une phase d'extension pour laquelle nous disposons de résultats intermédiaires.

En termes d'efficacité, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de : -0,83 % (IC95% [-1,02 ; -0,63] ; $p < 6,5$ %). Il est regrettable que le critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c $< 6,5$ % », cliniquement pertinent car correspondant aux objectifs thérapeutiques, n'ait pas fait l'objet d'une analyse plus robuste dans ces études.

Dans l'étude versus comparateur actif, l'objectif principal était d'établir, après 18 semaines de traitement, la non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine en termes de réduction d'HbA1c, chez 801 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine à dose stable ≥ 1500 mg/jour. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine a été établie. Il est regrettable que cette étude n'ait pas été poursuivie au-delà de 18 semaines et qu'elle n'ait pas comparé la sitagliptine à la saxagliptine selon une hypothèse de supériorité.

Avis d'extension d'indication en date du 15/05/2013

La saxagliptine en association à une insulinothérapie, associée ou non à la metformine dans le diabète de type 2, a été évaluée dans une étude randomisée 2 :1, en double aveugle versus placebo, chez 455 patients insuffisamment contrôlés, âgés en moyenne de 57 ans, en majorité obèses, traités pendant 24 semaines. Cette étude a comporté une phase de suivi en double aveugle d'une durée de 28 semaines.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de $8,7 + 0,9$ %.

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec insuline + saxagliptine \pm metformine qu'avec insuline + placebo \pm metformine (différence entre saxagliptine et placebo : -0,41 %, IC95% [-0,59 ; -0,24] ; $p < 0,0001$).

L'effet de la saxagliptine sur les taux d'HbA1c a été maximal jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement puis il diminue.

Les résultats du suivi à long terme à 52 semaines sont exploratoires et n'ont donc pas un niveau de preuve suffisant pour en tirer des conclusions.

Le taux de répondeurs est faible, l'objectif thérapeutique sous insulinothérapie n'ayant été atteint après 24 semaines de traitement que par 17,3 % des patients du groupe saxagliptine (52/300) et 6,7 % des patients du groupe placebo (10/149)

La majorité des patients (70 %) étant sous trithérapie par insuline / metformine / saxagliptine, les données permettant d'évaluer la bithérapie insuline / saxagliptine sont limitées.

Un groupe de comparaison avec un schéma optimisé d'insulinothérapie aurait été utile pour discerner l'intérêt de l'ajout de la saxagliptine.

L'EPAR précise que les arrêts de traitement pour manque de contrôle glycémique ont concerné 22,7 % des patients du groupe saxagliptine et 32,8 % des patients du groupe placebo¹³. Près d'un tiers des patients de chaque groupe a eu recours à un traitement de secours.

Globalement, l'effet de la saxagliptine est conforme à la quantité d'effet observée au sein de la classe mais apparaît plus faible.

Cet effet, principalement évalué en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes et plus

faible que celui observé avec les autres gliptines^{141,142,143,144}. Les auteurs d'une méta-analyse ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques ont conclu à une efficacité modeste de ces molécules (diminution du taux d'HbA1c par rapport au placebo de - 0,74 % IC 95 % [-0,85 ; -0,62] pour les gliptines, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs).

Aucune étude n'a montré une supériorité de la saxagliptine dans ses indications de l'AMM par rapport à un traitement de référence¹⁴⁵.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 23/07/2014, la Commission avait évalué les résultats d'une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la saxagliptine (5 mg/jour) à un traitement par sulfamide et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie. Au total, 257 patients ont été randomisés : 129 dans le groupe saxagliptine et 128 dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 57 ans (23,7 % ≥65 ans). Le pourcentage de patients du groupe saxagliptine sortis d'étude a été de 12,4 % (n=16) et celui du groupe placebo de 11,7 % (n=17). Le motif le plus fréquent a été l'aggravation du diabète de type 2 (6,2 % des patients du groupe saxagliptine versus 5,5 % des patients du groupe placebo). Après 24 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur de la saxagliptine par rapport au placebo a été observée en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine ; la différence entre metformine/sulfamide/saxagliptine et metformine/sulfamide/placebo a été de - 0,66 % IC95% = [-0,86 ; -0,47 %] p<0,0001.

En trithérapie, la variation de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après le petit déjeuner a été plus importante dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo : -11,66 mg/dl versus +5,08 mg/dl (Différence -16,74 mg/dl, p=0,0301)). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la variation de la glycémie à jeun entre les 2 groupes. On ne dispose pas de résultat exploitable sur le taux de répondeurs (taux HbA1c<7 %).

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 1/07/2015, la Commission avait évalué :

Une étude clinique (SAVOR-TIMI 53) de phase IV, en groupes parallèles, en double aveugle a randomisé (1 :1) 16 492 patients pour recevoir soit la saxagliptine à la dose de 5 mg/j (ou 2,5 mg/j en cas de débit de filtration glomérulaire [DFG] ≤ 50 ml/min), soit un placebo, en association aux traitements antidiabétiques et du risque cardiovasculaire (CV) déjà en place^{4,5,6,7}. Les traitements antidiabétiques pouvaient être adaptés à la discrétion du médecin dans chaque groupe. La durée de suivi moyenne était de 2,1 ans. Le critère principal de jugement (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal) est survenu chez 613 patients (7,3 %) dans le groupe saxagliptine versus 609 patients (7,2 %) dans le groupe placebo ; estimation Kaplan – Meier à 2 ans HR = 1,00 et IC95% [0,89 – 1,12]; p = NS pour la supériorité et p<0,001 pour la non-infériorité. Le taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (3,5 % vs. 2,8 %, estimation Kaplan – Meier à 2 ans), HR = 1,27 et IC95% [1,07 – 1,51] ; p = 0,007 (critère de jugement secondaire).

¹⁴¹ Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

¹⁴² Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.

¹⁴³ Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors . Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, Vol 34, Supplement 2, May 2011

¹⁴⁴ Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été plus importante chez les patients sous insuline + sitagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre sitagliptine et placebo : -0,56%, IC95% [-0,70 ; -0,42] ; p<0,001) dans une étude ayant inclus 641 patients. Cette diminution est du même ordre de grandeur dans les strates de patients ayant reçu ou non la metformine (Cf avis CT JANUVIA / JANUMET / XELEVIA / VELMETIA du 18 juillet 2012).

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec insuline + linagliptine ± ADO (dont metformine pour 75% des patients) qu'avec insuline + placebo ± ADO (différence entre linagliptine et placebo : - 0,65%, IC95% [-0,74 ; -0,55] ; p<0,0001) dans une étude ayant inclus 1 261 patients.

¹⁴⁵ T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

Une étude (GENERATION) non publiée de phase IIIb/IV, randomisée, en double aveugle **versus glimépiride** sur une période de 52 semaines portant sur 720 patients âgés de plus de 65 ans (moyenne d'âge : 72,6 ans) non contrôlés par metformine seule n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère, avec un pourcentage de patients répondeurs de 37,9 % dans le groupe saxagliptine et 38,2 % dans le groupe glimépiride.

Une étude (PROMPT)¹⁴⁶ de comparaison de l'efficacité et de la tolérance à 24 semaines de 2 stratégies de traitement :

- l'ajout de saxagliptine à la metformine à posologie submaximale (1500 à 1700 mg/jour),
- l'augmentation posologique de la metformine en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous metformine à dose submaximale, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal de variation de l'HbA1c à 24 semaines.

Le laboratoire a également fourni la publication de l'étude CV181057 dans l'indication en association avec l'insuline, étude déjà examinée par la Commission en mai 2013¹⁴⁷ ainsi que la publication d'une étude de non-infériorité saxagliptine versus sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par la metformine¹⁴⁸.

018.6 KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

		Date de l'avis	Etudes fournies
KOMBOGLYZE mg/1000 mg (inscription)	2,5	14 mars 2012	Etude de pharmacocinétique (CV181017) Etude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (CV181152) Etude de bioéquivalence (CV181121) Etude CV181080 : étude en bithérapie saxagliptine + metformine versus placebo+ metformine
KOMBOGLYZE mg/1000mg (extension d'indication)	2,5	15 mai 2013	Pas de nouvelles données fournies
KOMBOGLYZE mg/1000mg (extension d'indication)	2,5	22 octobre 2014	Pas de nouvelles données fournies
KOMBOGLYZE mg/1000 mg (renouvellement d'inscription)	2,5	7 mars 2018	Pas de nouvelles données fournies

Avis d'inscription en date du 14/3/2012

Seules des études pharmacocinétiques ou relatives à l'évaluation de l'association libre saxagliptine – metformine ont été déposées. Parmi les deux études cliniques fournies par le laboratoire, une avait déjà été évaluée par la Commission de la transparence (lors de la demande d'inscription de la saxagliptine), l'autre est nouvelle. Il s'agit d'une étude de phase III, de courte durée, randomisée en double aveugle, ayant évalué la saxagliptine à la posologie de 2,5 mg 2 fois/j comparée à un placebo, en association à la metformine, chez un faible nombre de patients diabétiques de type 2 (N=160), insuffisamment contrôlés par une monothérapie de metformine.

¹⁴⁶ Hermans et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct;28(10):1635-45.

¹⁴⁷ Barnett AH, Charbonnel B et al. Saxagliptin Add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus: 52-Week Safety and Efficacy. *Clin Drug Investig.* 2013 Oct;33(10):707-17.

¹⁴⁸ Scéen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptine in combinaison with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.

Après 12 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous saxagliptine + metformine que chez ceux sous metformine seule (différence entre les groupes de -0,34 % IC95% [-0,58 ; -0,10] p=0,0063). Cependant cette différence est faible.

On ne dispose pas d'étude clinique réalisée spécifiquement avec l'association fixe.

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. Il n'y a pas d'études cliniques comparatives versus les deux principes actifs pris séparément, versus la saxagliptine dosée à 5 mg ou d'autres bithérapies, notamment la bithérapie de référence metformine - sulfamide, permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe. Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

018.7 JANUVIA (sitagliptine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
JANUVIA 100 mg (inscription)	21 mars 2007	Etude 020 : étude en bithérapie + metformine : sitagliptine versus placebo Etude 019 : étude en bithérapie + pioglitazone : sitagliptine versus placebo Etude 024 : étude en bithérapie + metformine : sitagliptine versus sulfamide hypoglycémiant (glipizide)
JANUVIA 100 mg (extension d'indication)	24 juin 2009	Etude 035 : étude en bi ou en trithérapie 1 ^{ère} stratification : sitagliptine+ sulfamide hypoglycémiant versus placebo+ sulfamide hypoglycémiant 2 ^{ème} stratification : sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant + metformine versus placebo + sulfamide hypoglycémiant + metformine
JANUVIA 100 mg JANUVIA 50 mg (extension d'indication)	18 juillet 2012	Etude P049 : étude en monothérapie : sitagliptine versus metformine Etude P051 : étude en bi ou trithérapie : sitagliptine + insuline ± metformine versus placebo + insuline ± metformine
JANUVIA 25 mg JANUVIA 50 mg (inscription)	19 septembre 2012	Etude P063 : étude en monothérapie : sitagliptine versus sulfamide hypoglycémiant Etude P073 : étude en monothérapie : sitagliptine versus sulfamide hypoglycémiant Ces études ont été menées chez les insuffisants rénaux
JANUVIA 100 mg JANUVIA 50 mg (réinscription)	17 juin 2015	Etude 053 : étude en bithérapie : sitagliptine +metformine versus placebo + metformine Etude 803 : Etude en bithérapie + metformine : sitagliptine versus sulfamide hypoglycémiant Etude 229 : étude en trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : sitagliptine versus placebo Etude PN260 : étude en trithérapie + metformine + insuline : sitagliptine versus placebo Etude post-inscription ODYSEE : sitagliptine + metformine versus sulfamide hypoglycémiant + metformine Etude à partir d'une base de données : sitagliptine versus sitagliptine + metformine
JANUVIA 100 mg JANUVIA 50 mg (réinscription)	20 mars 2019	Etude DIA 3006 : étude en bithérapie + metformine : sitagliptine versus canagliflozine Etude PN 838 : étude en bi ou trithérapie + metformine ± sulfamide hypoglycémiant : sitagliptine versus dapagliflozine Etude DIA3015 : étude en trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : sitagliptine versus canagliflozine Etude de tolérance TECOS : sitagliptine + traitement usuel

Dans son avis d'inscription relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine) en date du 6/06/2007, la Commission avait évalué l'efficacité de la sitagliptine en association à la metformine ou à la pioglitazone a été évaluée chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule à une dose stable ≥ 1500 mg/j (études 020 et 024) ou par la pioglitazone seule à la dose de 30 mg/j ou 45 mg/j (étude 019). Dans ces 3 études, les patients insuffisamment rénaux modérés à sévères étaient exclus.

En association à la metformine, dans l'étude 020 **versus placebo**, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial d'HbA1c de 8 %) a été plus importante dans le groupe de patients traité par l'association metformine+sitagliptine que dans le groupe traité par metformine seule : -0,67 % versus -0,02 % (différence entre les traitements de -0,65 %, IC95% (-0,77,-0,53) $p < 0,001$).

Dans l'étude 024 **versus glipizide** (sulfamide hypoglycémiant), après 52 semaines de traitement, l'association metformine+sitagliptine n'a pas été inférieure à l'association metformine+glipizide sur la baisse du taux d'HbA1c (-0,67 % dans les deux groupes) chez des patients insuffisamment contrôlés (taux moyen initial de 7,5 %) par un traitement par la metformine à une dose stable 1500 mg/j. Cependant, le niveau de preuve de cette étude de non-infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glipizide utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine + glipizide.

En association à la pioglitazone, dans l'étude 019 versus placebo, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial d'HbA1c de 8 %) a été plus importante dans le groupe de patients traité par l'association pioglitazone + sitagliptine que dans le groupe pioglitazone seul, à la dose de 30 mg/j ou 45 mg/j : -0,85 % versus -0,15 % (différence entre les traitements de -0,70 % (IC95% (-0,85,-0,54) $p < 0,001$).

Dans son avis d'extension d'indication en date du 24/06/2009 relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine), la Commission avait évalué l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en bithérapie et trithérapie orales (en association à un sulfamide, le glimépiride, seul ou en association à la metformine) dans une étude de phase III, comparative **versus placebo**, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, réalisée chez 441 patients ayant un diabète de type 2, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7,5$ % et $\leq 10,5$ %) par une monothérapie par glimépiride (à une dose ≥ 4 mg/j) ou une bithérapie par glimépiride et metformine (à des doses respectives ≥ 4 mg/j et ≥ 1500 mg/j).

Cette étude a été suivie d'une autre phase de traitement d'une durée de 30 semaines, versus comparateur actif (pioglitazone) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la sitagliptine. Dans cette phase, l'efficacité de la sitagliptine versus comparateur actif ne peut être appréciée compte tenu des limites méthodologiques (existence d'un biais de sélection, absence de formulation d'hypothèse).

La première phase de cette étude a comporté 2 strates : la strate 1 évaluant la bithérapie glimépiride + sitagliptine versus glimépiride + placebo, la strate 2 évaluant la trithérapie metformine+ glimépiride + sitagliptine versus metformine + glimépiride + placebo.

Les caractéristiques des patients inclus étaient identiques dans chaque groupe de traitement, que ce soit dans la population globale ou au sein de chaque strate, excepté dans la strate 2 (trithérapie) dans laquelle, par rapport à la strate 1 (bithérapie), le taux d'HbA1c était plus faible, l'ancienneté du diabète était plus longue et plus de patients avaient reçu des traitements antérieurs par des associations d'antidiabétiques oraux.

• **En termes d'efficacité**, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de -0,74 %, IC95% [-0,90 ; -0,57] ; $p < 0,001$ chez les patients sous glimépiride \pm metformine + sitagliptine comparé aux patients sous glimépiride \pm metformine + placebo.

Ce niveau d'efficacité est comparable à celui d'une méta-analyse ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques qui ont conclu à une efficacité modeste de ces produits (réduction du taux d'HbA1c de -0,74 % par rapport au placebo pour les gliptines et non infériorité par rapport à des comparateurs actifs). Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée en bithérapie et trithérapie orales.

En bithérapie cette diminution de l'ordre de -0,6 % est très modeste et nettement inférieure à celle observée dans les autres études réalisées avec la sitagliptine versus comparateurs actifs.

En trithérapie, cette différence, supérieure à celle observée en bithérapie, est de l'ordre de - 0,9 %. Par ailleurs, l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement.

Au-delà, les taux d'HbA1c augmentaient légèrement, que ce soit dans la population globale ou dans chacune des strates.

Il aurait été préférable de disposer d'études en bithérapie et une autre en trithérapie versus des associations thérapeutiques validées. Cependant, l'analyse stratifiée est méthodologiquement recevable.

Globalement, l'effet de la sitagliptine est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes.

Il est regrettable que le critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5 % et <7 % », cliniquement pertinent car correspondant aux objectifs thérapeutiques, n'ait pas fait l'objet d'une analyse plus robuste.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 18 juillet 2012 relatif à JANUVIA 100 mg (sitagliptine), la Commission avait conclu que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la sitagliptine repose sur :

- une étude de phase III (étude P049), randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la sitagliptine **à la metformine**, après 24 semaines de traitement, chez 1 050 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 4 mois.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 56 ans, en majorité obèses et leur taux moyen d'HbA1c était de 7,2+ 0,7 %.

Après 24 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et metformine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,14 % IC95% [0,06 ; 0,21]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4 %), la non-infériorité de la sitagliptine par rapport à la metformine a été démontrée. Ce résultat a été confirmé dans la population ITT.

L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c <6,5 %, critère secondaire de jugement) a été atteint par 33,6 % des patients sous sitagliptine (153/455) et 39,2 % des patients sous metformine (172/439) ce qui est faible.

Cette étude a évalué les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Chez les patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, on ne dispose pas de données.

-une étude de phase III (étude P051), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association insuline + sitagliptine ± metformine à celles de l'association insuline + placebo ± metformine, après 24 semaines de traitement, chez 641 patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une insulinothérapie par insulines mixte, lentes ou intermédiaire, à doses stables pendant 10 semaines.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans, obèses, avec un taux d'HbA1c comprise entre 8 et 9 % pour la majorité des patients et 72,1 % d'entre eux recevaient l'association insuline+metformine.

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été plus importante chez les patients sous insuline + sitagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre sitagliptine et placebo : -0,56 %, IC95% [-0,70 ; -0,42] ; p<0,001). Cette diminution est du même ordre de grandeur dans les strates de patients ayant reçu ou non la metformine.

L'objectif thérapeutique sous insulinothérapie a été atteint par 12,8 % des patients analysés du groupe sitagliptine (39/305) et 5,1 % des patients du groupe placebo (16/312). Le taux de patients répondeurs est faible.

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement dans chacune des études. Cet effet est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux

alternatives existantes¹⁴⁹ mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines^{150,151,152}.

Les principaux événements indésirables ont été des hypoglycémies et des troubles gastrointestinaux dans l'étude en monothérapie, des infections et des hypoglycémies dans l'étude en association à l'insuline.

Depuis la commercialisation des spécialités contenant de la sitagliptine, le RCP a été mis à jour car les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés (fréquence non connue) : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash, urticaire, vascularite cutanée, et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ; pancréatite, arthralgie et myalgie.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la sitagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence¹⁵³.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

Avis d'inscription en date du 19/09/2012 relatif à JANUVIA 25 mg, 50 mg (sitagliptine)

La sitagliptine, chez le patient diabétique de type 2 avec IR, a été évaluée dans 2 études.

Une étude (P063), de non-infériorité, randomisée en double aveugle, comparait en monothérapie sitagliptine et glipizide, chez 426 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et ayant une IR modérée à sévère.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,6 ans, en surpoids, avaient un taux moyen d'HbA1c de 7,8 % (soit un diabète peu sévère), 67,5 % d'entre eux avaient déjà reçu un traitement antidiabétique et 74 % avaient une IR modérée. La sitagliptine était administrée à la posologie de 25 mg/j en cas d'IR sévère et de 50 mg/j en cas d'IR modérée.

Après 54 semaines de traitement :

- la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide a été démontrée. En effet, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et glipizide en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de -0,11 % IC95% [-0,29; 0,06] soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence inférieure au seuil fixé (0,4 %). Ce résultat a été confirmé dans la population ITT.
- un taux d'HbA1c <7 % (objectif thérapeutique évalué comme critère secondaire) a été atteint par 47,4 % des patients sous sitagliptine (64/135) et 41,5 % des patients sous glipizide (59/142).

La 2^{ème} étude (P073), contrôlée versus glipizide, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer la sitagliptine à la dose de 25 mg/j en monothérapie, a été réalisée chez 129 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique, en IR terminale, âgés de 59,5 ans, en surpoids, avec un taux d'HbA1c à l'inclusion de 7,8 % (soit un diabète peu sévère) et dont plus de 70 % avaient reçu préalablement un traitement antidiabétique. Le critère principal de jugement, variation moyenne du taux d'HbA1c à 54 semaines de traitement, n'a été évalué que dans le groupe sitagliptine. Cette comparaison avant/après traitement est peu pertinente.

Le protocole prévoyait la comparaison entre les groupes sitagliptine et glipizide sur la variation du taux d'HbA1c en tant que critère secondaire. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

Le profil de tolérance de 25 mg et 50 mg de sitagliptine ne paraît pas différent de celui du dosage à 100 mg. Les principaux événements indésirables ont été des infections, des troubles gastro-

¹⁴⁹ Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- o -1 à -1,5% avec la metformine
- o -1 à -1,5% avec les sulfamides
- o -0,8% avec les glinides
- o -0,5 à 1 % avec les inhibiteurs des alphasglucosidases.

¹⁵⁰ Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206.

¹⁵¹ Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2

¹⁵² Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors . Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, Vol 34, Supplement 2, May 2011

¹⁵³ T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

intestinaux, des affections musculo-squelettiques et des hypoglycémies plus nombreuses sous glipizide que sous sitagliptine.

Depuis la commercialisation des spécialités contenant de la sitagliptine, le RCP a été mis à jour car de nouveaux effets indésirables graves ont été rapportés (fréquence non connue) : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash, urticaire, vascularite cutanée, et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ; pancréatite, arthralgie et myalgie.

Commentaires

Dans les 2 études, la sitagliptine a été évaluée en monothérapie en association au régime et à l'exercice physique. Dans cette indication, l'efficacité de JANUVIA est démontrée dans une étude de non-infériorité versus glipizide. Le choix de ce sulfamide, malgré son faible nombre de prescriptions en France, peut se justifier car il occasionne moins d'hypoglycémies chez l'insuffisant rénal par rapport aux autres sulfamides dans la mesure où son métabolite est très faiblement actif voire inactif.

La sitagliptine a été évaluée majoritairement chez les patients avec IR modérée et avec IR terminale traitée par dialyse et peu chez les patients avec IR sévère.

Il n'y a pas de données cliniques en bithérapie en association à un sulfamide ou à une insuline.

Les données sont disponibles dans ces indications pour une posologie de 100 mg/j. En association à un sulfamide hypoglycémiant, la place de l'association sitagliptine 100 mg/j + sulfamide est limitée compte tenu de l'efficacité très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c.

D'après les recommandations^{154,155} et les données de la littérature¹⁵⁶, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées. En cas d'insuffisance rénale, seule l'association insuline + sulfamide se justifie. La CT a considéré, au vu des données disponibles, que la bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 100 mg ne peut être recommandée.

Peu de patients avec antécédents cardiovasculaires ont été inclus dans les 2 études alors que cette co-morbidité est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il est souligné que pour les comparateurs (ONGLYZA 2,5 mg, TRAJENTA), la Commission ne disposait que d'études versus placebo aux nombreuses limites méthodologiques.

En effet, TRAJENTA (linagliptine) a été évalué en monothérapie dans son indication en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine en raison d'une IR dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, chez 227 patients dans 93 % des cas intolérants à la metformine et pour une courte durée (18 semaines). Seuls 7 % des patients avaient une contre-indication à la metformine en raison d'une IR. La CT a considéré notamment que les données disponibles en cas d'insuffisance rénale étaient très limitées compte tenu du très faible nombre de patients insuffisants rénaux évalués et de l'absence de données versus comparateur actif, notamment les sulfamides, ce qui l'a mené à attribuer un SMR insuffisant pour cette spécialité dans son avis du 20 juin 2012. Dans une autre étude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez 133 patients en insuffisance rénale (sévère chez 92,6 % patients du groupe linagliptine, 78,5 % des patients du groupe placebo), après 12 semaines de traitement, la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante avec linagliptine qu'avec placebo (différence de $-0,59 \pm 0,15$ % IC 95 % [-0,88, -0,29] $p < 0,0001$). Le taux de patients répondeurs était faible (objectif thérapeutique, taux d'HbA1c < 7 %, atteint par 18,2 % des patients du groupe linagliptine, 9,7 % des patients du groupe placebo).

Cependant, ces résultats n'ont pas été retenus par la Commission pour l'appréciation de l'efficacité de la linagliptine chez le patient insuffisant rénal pour les raisons suivantes : majorité des patients traitée par insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant alors que la linagliptine n'est pas indiquée en

¹⁵⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

¹⁵⁵ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, January 2009, Vol 32 (1): 193-203

¹⁵⁶ Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with metaanalyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

association à ces traitements, mesure de l'efficacité à seulement 12 semaines, faible nombre de patients évalués, nombreux arrêts de traitement, non inclusion dans l'étude de patients avec antécédents de pathologie cardiovasculaire.

ONGLYZA (saxagliptine) a été évaluée dans une étude de phase III, randomisée en doubleaveugle, versus placebo, en association à la poursuite des consignes hygiéno-diététiques et du traitement antidiabétique reçu au préalable, chez 170 patients insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c >8 %) et avec une IR modérée pour 52,9 % des patients. L'analyse de cette étude et de ses résultats ont mené la CT à attribuer un SMR insuffisant à cette spécialité dans la prise en charge du patient diabétique insuffisant rénal compte tenu du faible nombre de patients inclus, de la courte durée de l'étude (12 semaines), de la faible efficacité versus placebo (différence de -0,42 %, IC95% [-0,71 ; -0,12], $p=0,007$ en termes de réduction du taux d'HbA1c), des données limitées chez l'IR sévère (nombre réduit de patients), d'une majorité de patients (83,5 %) traitée par insuline (or, la saxagliptine n'est pas indiquée en association à l'insuline).

Par ailleurs, pour la sitagliptine, le nombre de patients évalués était plus élevé que celui des comparateurs.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la sitagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence¹⁸.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours (TECOS).

Avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR en date du 17/06/2015 relatif à JANUVIA 50 mg, 100 mg (sitagliptine)

Résultats de l'étude 053 versus placebo

A 18 semaines, la réduction de l'HbA1c a été supérieure dans le groupe metformine + sitagliptine avec -1,00 %, IC95% [-1,24 ; -0,75] que dans le groupe metformine + placebo avec +0,02 %, IC95% [-0,23 ; +0,27], soit une différence statistiquement significative de -1,02 %, IC95% [-1,36 ; -0,67], $p<0,001$, pour un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 9,2 %. Cette réduction s'est maintenue à 30 semaines (critère secondaire).

Résultats de l'étude 803 **versus sulfamide hypoglycémiant**

A 30 semaines, la réduction du taux d'HbA1c a été de -0,47 %, IC95% [-0,55 ; -0,39] dans le groupe metformine + sitagliptine et de -0,54 % (IC95% [-0,62 ; -0,45]) dans le groupe metformine + glimépiride, soit une différence absolue de + 0,07 % (IC95% [-0,03 ; 0,16]), pour un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 7,5 %. La borne supérieure de l'IC95% était inférieure au seuil fixé (0,40 %), démontrant la non-infériorité de l'association metformine + sitagliptine versus metformine + glimépiride.

Krobot et al, 2012 ont évalué l'impact de la sitagliptine à 52 semaines sur la survenue d'hypoglycémies (analyse complémentaire de l'étude 024 effectuée avant la levée de l'insu).

Chaque site investigateur devait conseiller aux patients d'effectuer immédiatement une mesure de la glycémie capillaire en cas de symptômes susceptibles d'être liés à une hypoglycémie. Le critère principal de cette analyse complémentaire était les hypoglycémies confirmées (symptomatiques, authentifiées par une auto-mesure glycémique $\leq 0,70$ g/L ou 3,9 mmol/l) et le critère secondaire était les hypoglycémies sévères (nécessitant une assistance médicale ou non-médicale, ou s'accompagnant de signes neurologiques).

Il y a eu 31 hypoglycémies confirmées dans le groupe sitagliptine (pour 50 uniquement symptomatiques) et 445 dans le groupe glipizide (pour 657), HR ajusté = 0,05, IC95% [0,03, 0,09], $p < 0,001$. Deux épisodes d'hypoglycémies ont été considérés comme sévères (sitagliptine) versus (glipizide) : HR = 0,08, IC95% [0,01, 0,47], $p = 0,005$.

L'indication de la sitagliptine en trithérapie avec metformine + sulfamide repose sur les résultats de la strate 2 de l'étude 035 versus placebo, déjà analysée par la Commission en 2009 et sur une nouvelle étude comparative versus placebo en double aveugle (étude 229).

L'étude 229 multicentrique, randomisée, en double insu, a comparé l'efficacité de la sitagliptine à celle du placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine associée au glimépiride ou au gliclazide à doses stables pendant 24 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c à la 24^{ème} semaine par rapport à la valeur initiale.

L'analyse a été faite en intention de traiter sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, avec évaluation initiale documentée, ainsi qu'au moins une évaluation postérieure à la première dose.

La population incluse était caractérisée par :

- un taux moyen d'HbA1c de $8,4 \pm 0,8$ %,
- un indice de masse corporelle compris entre $28,8 (\pm 5,0)$ et $29,5 (\pm 4,8)$ kg/m²,
- une ancienneté de la maladie comprise entre 7,5 et 8 ans.

A 24 semaines, la diminution d'HbA1c a été significativement supérieure dans le groupe sitagliptine + metformine + sulfamide (-0,84 % IC95% [-0,97 ; -0,71] versus le groupe placebo + metformine + sulfamide (-0,16 %, IC95% [-0,28 ; -0,03] soit une différence absolue significative de -0,68 % (IC95% [-0,87 ; -0,50], $p < 0,001$).

Tolérance

Les épisodes d'hypoglycémie symptomatique ont été significativement plus fréquents chez les patients traités par sitagliptine (27 patients, 12,9 % et 96 épisodes) que chez ceux traités par placebo (7 patients, 3,3 %, et 37 épisodes), soit une différence absolue de 9,6 % (IC95% = 4,6 ; 15,1, $p < 0,001$).

Un patient du groupe sitagliptine a eu une hypoglycémie sévère nécessitant un recours médicalisé. A 24 semaines, une augmentation du poids a été observée dans les 2 groupes : 0,2 kg chez les patients traités par sitagliptine versus 0,4 kg chez les patients traités par placebo, sans différence significative entre les groupes (NS).

L'étude PN260 est une étude comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle sur 24 semaines, évaluant l'effet d'épargne insulinique de la sitagliptine chez les patients DT2 non contrôlés par l'insuline glargine à dose stable, avec ou sans metformine.

Principaux critères d'inclusion

Patients sous insulinothérapie stable, seule ou avec metformine au minimum 1500 mg/jour, avec ou sans sulfamide depuis au moins 10 semaines.

HbA1c [7,5-11,0 %] si patient non traité par sulfamide ou HbA1c [7,0-10,0 %] si patient traité par sulfamide.

Avant la randomisation, une phase intermédiaire de modification de traitement était nécessaire chez les patients non traités par insuline glargine et/ou traités par sulfamide.

Pendant l'étude, les patients avaient la possibilité de moduler la dose d'insuline glargine pour améliorer le contrôle glycémique (valeur cible de la glycémie à jeun à 72-100 mg/dL [4,0-5,6 mmol/L]).

La metformine a été maintenue à dose fixe tout au long de l'étude, pour les patients traités par metformine lors de l'inclusion (98 % des patients inclus).

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la dose journalière d'insuline glargine à la 24^e semaine par rapport à la valeur initiale.

Les critères de jugement secondaires, à la 24^{ème} semaine par rapport à la valeur initiale, comprenaient la variation moyenne du taux d'HbA1c, la variation de poids.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques principales de la population incluse (330 patients dans chaque groupe) étaient:

- 47,9 % des patients de sexe masculin,
- Un âge de 59 ans en moyenne (26 % des patients avaient au moins 65 ans),
- Un taux moyen d'HbA1c de $8,74 \pm 1,01$ %,
- Un indice de masse corporelle (IMC) de $32,1 \pm 6,2$ kg/m²,
- Une dose journalière d'insuline de $36,9 \pm 21,0$ UI,
- Une ancienneté de la maladie de $13,5 \pm 6,2$ ans,
- 98,0 % des patients traités par metformine à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

A 24 semaines, l'augmentation de la dose journalière d'insuline a été significativement inférieure dans le groupe insuline ± metformine + sitagliptine (+19,0 UI, IC95% [16,5 ; 21,6]) comparativement au groupe insuline ± metformine + placebo (+23,8 UI, IC95% [21,3 ; 26,3]) soit une différence absolue entre les traitements de -4,7 UI (IC95% = [-8,3 ; -1,2], p=0,009).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

A 24 semaines, la variation d'HbA1c a été : sitagliptine -1,31 % versus placebo -0,87 %, soit une différence de -0,45 % ([-0,60, -0,29]).

Il n'y a pas eu de différence significative entre la sitagliptine (+0,3 kg) et le placebo (+0,6 kg) sur la variation du poids, avec une différence de -0,3 kg (IC95% [-0,8 ; 0,2]).

Tolérance

Dans la population globale, 237 patients ont eu au moins 1 épisode d'hypoglycémie (symptomatique ou asymptomatique), dont 93 (28,3 %) patients dans le groupe sitagliptine et 144 (43,8 %) patients dans le groupe placebo. Le nombre total d'épisodes d'hypoglycémie a été de 358 pour le groupe sitagliptine et 794 pour le groupe placebo.

Au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique a été rapporté pour 83 (25,2 %) patients dans le groupe sitagliptine, par rapport à 121 (36,8 %) patients dans le groupe placebo.

Avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR en date du 20/03/2019 relatif à JANUVIA 50 mg, 100 mg (sitagliptine)

Le dossier de renouvellement d'inscription des spécialités JANUVIA 50 mg et 100 mg est appuyé par de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant l'utilisation de JANUVIA 100 mg dans l'ensemble de ses indications et de JANUVIA 50 mg en dehors des indications en association à la metformine.

A noter que le laboratoire a présenté les résultats de l'étude TECOS, une étude de sécurité cardiovasculaire demandée par les autorités. L'objectif principal de cette étude de non-infériorité puis de supériorité était de comparer l'ajout de la sitagliptine au traitement antidiabétique usuel versus ce même traitement usuel sans sitagliptine en termes de délai de survenue de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM non fatal, d'AVC non fatal, ou d'angor instable nécessitant une hospitalisation. Les résultats similaires entre les groupes sur les populations ITT et per protocole ont confirmé la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au placebo en termes de survenue d'événements cardiovasculaires alors que la supériorité n'a pas été démontrée.

Une étude précédente avait quant à elle suggéré la supériorité de la sitagliptine par rapport aux sulfamides hypoglycémifiants en termes d'hypoglycémies et de perte de poids. Ces résultats sont à mettre en perspective avec le profil de tolérance connu de la sitagliptine qui inclut pancréatite, à l'insuline.

Concernant la réévaluation du SMR de JANUVIA 50 mg, dosage adapté au patient diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), dans ses associations avec la metformine (bithérapie et trithérapies avec les sulfamides ou l'insuline), rappelons que la Commission avait octroyé à JANUVIA 50 mg lors de sa dernière évaluation en 2012, un SMR insuffisant uniquement justifié par la contre-indication, alors en vigueur, à l'utilisation de la metformine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Chez le patient diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), l'utilisation de la sitagliptine en association avec la metformine s'appuie sur les arguments suivants :

- l'absence d'adaptation posologique nécessaire de la sitagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFG ≥ 45 et < 60 mL/min,
- l'existence d'un dosage à 50 mg de sitagliptine adapté à l'insuffisant rénal modéré ayant un DFG ≥ 30 et < 45 mL/min,
- la levée au niveau européen de la contre-indication de l'utilisation de la metformine chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 60 mL/min),
- et l'encadrement par l'ANSM des prescriptions de metformine chez l'insuffisant rénal modéré afin de réduire le risque d'acidose lactique.

018.8 JANUMET (sitagliptine/metformine)

	Date de l'avis	Etude fournie
JANUMET 50mg/850mg JANUMET 50mg/1000mg (inscription)	29 avril 2009	Pas d'étude clinique spécifique de l'association fixe

Avis d'inscription en date du 29/04/2009

Seules des études pharmacocinétiques ou relatives à l'évaluation de l'association libre ont été déposées.

Malgré la démonstration de la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs, il n'y a pas d'études cliniques comparatives versus les deux principes actifs pris séparément et versus d'autres bithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance de cette association fixe. Il faut souligner qu'on ne dispose d'aucune étude clinique ayant évalué l'association libre sitagliptine + metformine à la dose de 850 mg 2 fois par jour de metformine.

Les données disponibles sur cette association libre 50 mg de sitagliptine associés à 850 mg de metformine sont donc très limitées.

Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

Par ailleurs, cette association fixe pose le problème d'adaptation posologique notamment pour un des dosages. En effet, la dose de metformine à 850 mg 2 fois par jour est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS, ayant évalué l'effet de la metformine en termes de morbi-mortalité, étude dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine (soit 850 mg 3 fois par jour).

Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques.

Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 850 mg et 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Pour un patient traité à une posologie maximale par exemple de 850 mg 3 fois par jour (ce qui est souvent le cas en pratique), cette association fixe n'est pas pertinente.

On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral. Le dosage de 850 mg de metformine 2 fois par jour dans l'association fixe n'est donc pas adapté à la prise en charge des patients.

Seule l'association 50 mg/1 000 mg se justifie en pratique clinique.

018.9 GALVUS (vildagliptine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
GALVUS 50 mg (inscription)	10 décembre 2008	Etude 2303 : étude en bithérapie + metformine : vildagliptine versus placebo Etude 2305 : étude en bithérapie + sulfamide hypoglycémiant : vildagliptine versus placebo Etude 2304 : étude en bithérapie + glitazone : vildagliptine versus placebo Etude 2308IA : étude en bithérapie + metformine : vildagliptine versus glimépiride Etude 2354 : étude en bithérapie + metformine : vildagliptine versus glitazone
GALVUS 50 mg (extension d'indication)	12 novembre 2012	Etude 2310 : étude en monothérapie : vildagliptine versus gliclazide.
GALVUS 50 mg (extension d'indication)	29 octobre 2014	Etude en bi ou trithérapie : vildagliptine + insuline ± metformine versus placebo + insuline ± metformine
GALVUS 50 mg (renouvellement)	20 mai 2015	Etude 2308 : étude en bithérapie + metformine : vildagliptine versus glimépiride

		Etude 2338 : étude en bithérapie + metformine : vildagliptine versus gliclazide Etudes post-inscription : Etude EGB Etude HYPOVI
--	--	--

Avis d'inscription en date du 10/12/2008

En termes d'efficacité, l'effet de la vildagliptine (aux doses de 1x50 mg/j ou 2x50 mg/j) sur la baisse de l'HbA1c a été évalué après 24 semaines de traitement en association à la metformine ou au glimépiride ou à la pioglitazone chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine ≥ 1500 mg/j (études 2303 et 2354) ou par le glimépiride ≤ 4 mg/j (étude 2305) ou par la pioglitazone 45 mg/j (étude 2304). Parmi les critères de non-inclusion figuraient notamment des signes d'insuffisance rénale, de troubles hépatiques ou des antécédents cardiaques.

En association à la metformine, l'adjonction de la vildagliptine 2x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite d'un traitement par metformine seule (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -1,10 %, IC95% [-1,37 ; -0,84] ; $p < 0,001$, taux moyen initial 8,4 %).

En association au glimépiride, l'adjonction de vildagliptine 1x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite du traitement par glimépiride (différence entre vildagliptine 50 mg/j et placebo : -0,64 %, IC95% [-0,90 ; -0,39] ; $p < 0,001$, taux moyen initial 8,5 %). Compte tenu des baisses similaires des taux d'HbA1c sous vildagliptine 1x50 mg/j et sous vildagliptine 2x50 mg/j et d'un profil de tolérance plus favorable (en termes d'hypoglycémie et de variation de poids) de la dose la plus faible, vildagliptine 50 mg/j est recommandée en association au sulfamide. L'étude n'a pas été spécifiquement conduite chez des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine.

En association à la pioglitazone, l'adjonction de la vildagliptine 2x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite du traitement par pioglitazone 45mg/j (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -0,67 %, IC95% [-0,94 ; -0,40] ; $p < 0,001$, taux moyen initial 8,7 %). Dans l'étude 2354 versus comparateur actif (pioglitazone à la dose non optimale de 30 mg/j), en association à la metformine, l'ajout de vildagliptine 2x50 mg/j n'a pas été inférieur à celui de la pioglitazone sur la baisse du taux d'HbA1c (-0,88 % versus -0,98 %, différence entre les traitements -0,10 % IC95% [-0,05,-0,26], taux moyen initial 8,4 %).

Dans l'étude 2308IA, l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'association **metformine + vildagliptine** par rapport à l'association **metformine + glimépiride** chez des patients atteints de diabète de type 2 et insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine seule (HbA1c $> 6,5$ % et $\leq 8,5$ %) sur une période de traitement allant jusqu'à 5 ans. Le protocole de cette étude prévoyait une analyse intermédiaire à 1 an dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez 2 789 patients (1 396 dans le groupe metformine + vildagliptine, 1 393 dans le groupe metformine + glimépiride) en termes de réduction d'HbA1c. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % a été inférieure au seuil fixé. L'association metformine + vildagliptine a été non inférieure à l'association metformine + glimépiride. Néanmoins, il est important de souligner qu'une différence statistiquement significative en faveur de l'association metformine + glimépiride a été observée en termes d'atteinte d'objectif thérapeutique (HbA1c $< 6,5$ %) par rapport à l'association metformine + vildagliptine. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes de variation moyenne de la glycémie à jeun. L'information apportée par cette analyse intermédiaire à 1 an n'est pas optimale par rapport aux résultats définitifs attendus. Dans quatre études sur cinq, la réduction du taux d'HbA1c a été de l'ordre de -0,7 %. Ce niveau d'efficacité a également été constaté par les auteurs d'une méta-analyse¹⁵⁷ ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques qui ont conclu à une efficacité modeste

¹⁵⁷ Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206.

de ces produits (réduction du taux d'HbA1c de -0,74 % par rapport au placebo pour les gliptines, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs)¹⁵⁸.

Avis du 21/11/2012

La vildagliptine, dans l'indication de son AMM en monothérapie a été évaluée principalement dans 2 études. Une étude randomisée, de non-infériorité, a comparé en double aveugle, pendant 104 semaines, la vildagliptine à un sulfamide, le gliclazide, en monothérapie, chez 1 092 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls. A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 54,8 ans et en majorité obèses. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 2 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,6 % et supérieur à 8 % chez environ 65 % des patients. Après 104 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre vildagliptine et gliclazide en termes de réduction du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de 0,13 % IC95% [-0,06 ; 0,33]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant supérieure au seuil fixé (0,3 %), la non infériorité de la vildagliptine par rapport au gliclazide ne peut être établie. Ce même résultat est retrouvé dans la population ITT. Les principaux événements indésirables observés dans les 2 groupes ont été des infections, des troubles gastro-intestinaux et des affections musculo-squelettiques. Le faible nombre d'hypoglycémies (chez 4 patients sous vildagliptine, 14 sous gliclazide), pouvant s'expliquer par la titration progressive du gliclazide, ne peut être analysé qualitativement.

Il est à noter, malgré le niveau de preuve discutable, que le taux de patients répondeurs est faible. En effet, l'objectif thérapeutique a été atteint par environ 15 % des patients dans chaque groupe de traitement. Cette étude n'ayant pas inclus de patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, on ne dispose pas de données dans cette population cible du libellé de l'AMM.

Une étude randomisée 2 :1, stratifiée notamment selon le stade de sévérité de l'insuffisance rénale, a comparé en double aveugle, pendant 24 semaines, 50 mg/j de vildagliptine à un placebo chez 525 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et ayant une insuffisance rénale modérée (n=294) ou sévère (n=221). La vildagliptine et le placebo étaient pris en monothérapie ou associés à un autre antidiabétique préalablement reçu. L'objectif principal était la tolérance. Les critères d'efficacité (variation du taux d'HbA1c, taux de répondeurs) étaient exploratoires. A l'inclusion, dans la strate de patients avec IR modérée, les patients étaient âgés en moyenne de 68,6 ans, obèses, diabétiques depuis 15,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,8 % et plus de 2/3 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux. Dans la strate de patients avec IR sévère, les patients étaient âgés en moyenne de 64,3 ans, obèses, diabétiques depuis 18,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,7 % et plus de 3/4 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux. Des événements indésirables ont été observés :

- dans la strate avec IR modérée, chez 67,5 % des patients (110/163) sous vildagliptine et 72,9 % des patients (94/129) sous placebo
- dans la strate avec IR sévère chez 72,6 % des patients (90/124) sous vildagliptine et 74,2 % des patients (72/97) sous placebo.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement :

- chez 18,4 % des patients sous vildagliptine et 20,2 % des patients sous placebo dans la strate avec IR modérée,
- chez 21 % des patients sous vildagliptine et 17,5 % des patients sous placebo dans la strate avec IR sévère.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été hypoglycémie, infections (principalement rhinopharyngite) et œdèmes périphériques. Chez les patients avec IR modérée, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 4 patients sous vildagliptine, 7 sous placebo ; chez les patients avec IR sévère, 11 patients sous vildagliptine et 6 sous placebo. Il n'y a pas eu de signal particulier pour les événements indésirables hépatiques, cutanés, les œdèmes et les pancréatites. On ne dispose pas dans cette étude de données : - de tolérance chez les patients avec une IR terminale - de tolérance versus les comparateurs actifs (notamment sulfamides, insuline) - de tolérances robustes avec la vildagliptine en monothérapie (peu de patients inclus). En

¹⁵⁸ Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de : o -1 à -1,5% avec la metformine o -1 à -1,5% avec les sulfamides o -1 % avec les glitazones o -0,8% avec les glinides o -0,5 à 1 % avec les inhibiteurs des alphaglucohydrolases

effet, la monothérapie ne concernait que 3,7 % des patients avec IR modérée (6 sous vildagliptine et 5 sous placebo) et 2,7 % des patients avec IR modérée (5 sous vildagliptine et 1 sous placebo) - d'efficacité chez le patient diabétique avec IR. Il n'y a pas d'étude de supériorité versus comparateur actif. Il n'y a pas de données de morbi-mortalité et aucune étude n'est en cours.

Dans la version du PGR en date du 23 février 2012, 3 risques sont identifiés : élévation des transaminases et troubles hépatiques, angioedème et pancréatite aiguë.

Parmi les risques potentiels, on retrouve : lésions cutanées, infections graves, fonction cardiaque altérée, événements musculaires avec ou sans utilisation de statine, hypoglycémie, événements neuropsychiatriques et cancer du sein. Ces risques font l'objet d'un suivi renforcé dans le cadre du PGR et d'une étude spécifique de suivi de tolérance par la pharmacovigilance française. Les données de tolérance cardiovasculaire portent sur des effectifs relativement faibles.

Avis du 29/10/2014

La vildagliptine en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine dans le diabète de type 2, a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, chez 449 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline, associée ou non à la metformine. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 59,2 ans (30 % ≥ 65 ans) et 38,3 % étaient obèses. A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,8 %. Tous les patients étaient traités par de l'insuline. L'ancienneté du traitement par insuline était de 4,4 ans dans chaque groupe. Une proportion de 61,5 % des patients (n=276) recevait une bithérapie par insuline + metformine (environ 2g/j) et 38,5 % (n=173) une monothérapie par insuline. La faible proportion de patients sous bithérapie ne permet pas de démontrer l'intérêt de l'association insuline + vildagliptine chez les patients diabétiques de type 2. En association avec l'insuline, une étude versus metformine ou versus sulfamide (comparateurs de référence) permettrait de préciser l'intérêt et l'apport de la vildagliptine. En trithérapie, seulement 61,5 % des patients inclus correspondent à cette indication. Dans cette indication, un groupe de comparaison avec un schéma optimisé d'insulinothérapie aurait été utile pour discerner l'ajout de la vildagliptine en association à l'insuline et à la metformine. Chez les patients DT2 avec insuffisance rénale, on ne dispose que de résultats d'efficacité exploratoires avec la vildagliptine versus placebo à 24 semaines chez 294 patients avec IR modérée et 221 avec IR sévère. Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec vildagliptine + insuline ± metformine qu'avec placebo + insuline ± metformine (différence entre vildagliptine et placebo : -0,72 %, IC95% [-0,92 ; -0,52] ; p<0,001).

Selon une analyse en sous-groupes, la réduction moyenne de l'HbA1c versus placebo a été de :

- -0,63±0,1 % (p<0,001) dans le sous-groupe des 267 patients sous vildagliptine en trithérapie (+insuline+metformine),

- -0,84±0,2 % (p<0,001) dans le sous-groupe des 169 patients sous vildagliptine en bithérapie (+insuline).

Concernant les critères secondaires, dans la population globale de l'étude, la glycémie à jeun a diminué dans le groupe vildagliptine par rapport au groupe placebo (différence vs placebo : -0,59 mmol/l (p=0,05)). Le taux de patients répondeurs (taux d'HbA1c <7 %) était plus important sous vildagliptine que sous placebo avec 22,2 % versus 5,1 % (p<0,001).

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés par 57,7 % des patients du groupe vildagliptine et par 47,5 % des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents (>5 % des patients) observés dans le groupe vildagliptine étaient l'hyperhydrose, l'hypoglycémie, l'étourdissement, le tremblement, l'infection des voies aériennes supérieures.

L'incidence des hypoglycémies était de 8,4 % sous vildagliptine et de 7,2 % sous placebo. Les hypoglycémies sévères étaient rares (2 cas (0,9 %) dans chaque groupe).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans la population particulière des patients DT2 avec insuffisance rénale étaient : hypoglycémie, infections (principalement rhinopharyngite) et œdèmes périphériques. Dans la population des patients DT2 avec insuffisance rénale, les données d'efficacité disponibles sont exploratoires, car reposant sur un critère de jugement secondaire ou sur des analyses post-hoc de sous-groupes.

Par ailleurs, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, il est impossible d'évaluer des patients avec insuffisance rénale sévère, la metformine étant contre-indiquée chez ces patients.

018.10 EUCREAS (vildagliptine/metformine)

	Date de l'avis	Etudes fournies
EUCREAS 50/850, EUCREAS 50/1000 (inscription)	29 avril 2009	Etudes de pharmacocinétique
EUCREAS/ICANDRA 50/1000 (extension d'indication)	29 octobre 2014	Pas de nouvelles données
EUCREAS/ICANDRA 50/1000 (renouvellement d'inscription)	20 mai 2015	Pas de nouvelles données

