

## Evaluation des commentaires au rapport J60

En date du 1 octobre 2008, la firme nous a fait parvenir quelques remarques concernant le rapport J 60 qu'elle avait reçu le 25 septembre 2008.

### 1. Page 9: "La sitagliptine peut être rangée dans la première classe"

La première classe étant la classe des sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. La sitagliptine fait partie d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4. Elle réduit de façon significative la glycémie en prolongeant les taux d'incrétines, ce qui augmente la sécrétion pancréatique d'insuline par les cellules bêta (de manière glucose-dépendante et donc physiologique) et diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha.  
Ce mécanisme d'action se distingue clairement de celui des sulfamides hypoglycémiantes et des glinides.

#### Commentaire de la CRM

Même si le mécanisme d'action des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 n'est pas exactement le même que celui des sulfamides hypoglycémiantes ni celui des glinides, ces médicaments agissent bien en stimulant la sécrétion d'insuline. Là était l'unique signification de la classification proposée.

### 2. Page 16: L'étude de HERMANSEN (Hermansen 2007)

L'étude de Hermansen (P035) est la seule étude disponible et soumise à l'EMA qui a permis l'obtention de la nouvelle indication: " 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." Cette étude a été jugée comme adéquate par l'EMA en vue d'obtenir cette nouvelle indication.

#### Commentaire de la CRM

La firme reste dans la confusion habituelle d'une différence entre des critères pour accepter un enregistrement (efficacité supérieure à celle d'un placebo (et sécurité)) et les critères nécessaires pour préciser des conditions d'un éventuel remboursement (efficacité par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, entre autres médicamenteuses).

### 3. Page 18: Tableau d'un rapport de la FDA

Ce tableau mentionne l'incidence et la proportion d'effets indésirables hypoglycémiques pour l'ensemble des études de phase 3 (étude de Nauck non comprise) avec pour conclusion que "cette synthèse ne montre pas de bénéfice en faveur de la sitagliptine versus contrôle".

Il aurait été opportun de définir plus précisément le groupe "contrôle" car il s'agit en fait du placebo. Cette omission rend la conclusion plus que trompeuse.

#### Commentaire de la CRM

Le texte du rapport J60 précédant le tableau situait bien les données :

« Dans le rapport de la FDA (Center for drug evaluation and research. Application number : 21-995. Medical Review), figure un tableau reprenant l'incidence et la proportion d'effets indésirables hypoglycémiques définis comme des symptômes spécifiques rapportés par le sujet durant les visites de contrôle (et déterminés par l'investigateur) pour l'ensemble des études de phase 3 (étude de NAUCK non comprise puisque de parution plus tardive) : ».

#### 4. Remarques sur la tolérance de la sitagliptine

*La firme apporte ici de nouveaux éléments (nouvelles références) ne figurant pas dans le dossier initial. Conformément aux conventions en vigueur, ces nouveaux éléments ne peuvent pas être pris en considération.*

*Une référence figurait dans le dossier initial et est donc citée ci-dessous (SCOTT 2007).*

Selon l'étude de Scott et al., le profil de la sitagliptine était similaire à celui de la rosiglitazone sans toutefois relater un quelconque effet délétère majeur sur le plan cardiovasculaire. Certaines différences apparaissent entre ces deux médicaments. L'incidence des effets secondaires était de 39 % et 44 %, respectivement pour la sitagliptine et la rosiglitazone, contre 30 % pour le placebo. La proportion de patients montrant une élévation de poids >3kg au cours du traitement était de 2% pour la sitagliptine (comme le placebo) contre 21% pour la rosiglitazone. La formation d'oedème s'est révélée plus fréquente dans le groupe rosiglitazone (4,6%) comparativement à la sitagliptine (1,1%) et au placebo (1,1%).

Référence

Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2007; 61:17 1-80.

#### Commentaire de la CRM

L'étude citée en référence ne concerne pas un traitement par sitagliptine en ajout à de la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant mais bien en monothérapie à différentes doses (et est limitée à 12 semaines). C'est la raison d'absence d'analyse particulière de cette étude dans le rapport du jour 60. Cette étude est, par contre, bien reprise dans la méta-analyse de Richter qui est mentionnée dans le rapport J60 :

#### **META ANALYSE DE LA COCHRANE COLLABORATION (RICHTER 2008)**

##### **Main results**

Twenty-five studies of good quality were identified, 11 trials evaluated sitagliptin and 14 trials vildagliptin treatment. Altogether, 6743 patients were randomised in sitagliptin and 6121 patients in vildagliptin studies, respectively. Sitagliptin and vildagliptin studies ranged from 12 to 52 weeks duration. No data were published on mortality, diabetic complications, costs of treatment and health-related quality of life. Sitagliptin and vildagliptin therapy in comparison with placebo resulted in an HbA1c reduction of approximately 0.7% and 0.6%, respectively. Data on comparisons with active comparators were limited but indicated no improved metabolic control following DPP-4 intervention in contrast to other hypoglycaemic agents. Sitagliptin and vildagliptin therapy did not result in weight gain but weight loss was more pronounced following placebo interventions. No definite conclusions could be drawn from published data on sitagliptin and vildagliptin effects on measurements of beta-cell function. Overall, sitagliptin and vildagliptin were well tolerated, no severe hypoglycaemia was reported in patients taking sitagliptin or vildagliptin. All-cause infections increased significantly after sitagliptin treatment but did not reach statistical significance following vildagliptin therapy. All published randomised controlled trials of at least 12 weeks treatment with sitagliptin and vildagliptin only reported routine laboratory safety measurements

##### **Authors' conclusions**

DPP-4 inhibitors have some theoretical advantages over existing therapies with oral antidiabetic compounds but should currently be restricted to individual patients. Long-term data especially on cardiovascular outcomes and safety are urgently needed before widespread use of these new agents. More information on the benefit-risk ratio of DPP-4 inhibitor treatment is necessary especially analysing adverse effects on parameters of immune function. Also, long-term data are needed investigating patient-oriented parameters like health-related quality of life, diabetic complications and all-cause mortality.

Il ne faut pas confondre l'étude de SCOTT 2007 publiée dans l'International Journal of Clinical Practice avec celle publiée la même année dans Obesity and Metabolism et qui est analysée dans le rapport J60.

**ETUDE DE SCOTT** (SCOTT Obesity and Metab 2007)  
sitagliptine 100 mg/j ou rosiglitazone 8 mg/j ou placebo

- évolution du poids : gain de poids dans le groupe rosiglitazone (1,5 kg ; IC 95% de 1,0 à 1,9) ; perte de poids plus importante dans le groupe placebo (-0,8 ; IC 95% de -1,2 à -0,4) que dans le groupe sitagliptine (-0,4 ; IC 95% de -0,8 à 0,0)
- pas de différence significative entre les groupes pour l'incidence d'effets indésirables attribuables au médicament ni pour les effets indésirables sévères.