

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} octobre 2014

VIPIDIA 6,25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 276 963 8 1)

VIPIDIA 12,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 276 964 4 2)

VIPIDIA 25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 276 965 0 3)

Laboratoire TAKEDA

DCI	alogliptine
Code ATC (2014)	A10BH04 (antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	- 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, - Modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.
ASMR	<u>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 :</u> 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 n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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. <u>Dans les indications en bithérapie en association à l'insuline, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant :</u> Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'alogliptine est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé : - en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémians, - en bithérapie en association à un sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, - en trithérapie en association à la metformine et l'insuline. En l'absence de données, l'alogliptine ne peut être recommandée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide. Compte tenu de difficultés de transposabilité et de l'absence de recommandations, l'alogliptine ne peut non plus être recommandée en bithérapie avec l'insuline.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 19 septembre 2013 (procédure centralisée, rapporteur : Pays-Bas) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10B	Antidiabétiques, hors insuline
	A10BH	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
	A10BH04	Alogliptine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités VIPIDIA, antidiabétique oral, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication du traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en association à d'autres médicaments hypoglycémiants dont l'insuline.

Le principe actif de VIPIDIA est l'alogliptine qui est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), le 5^{ème} de cette classe.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 pour les données disponibles sur diverses associations).»

04 POSOLOGIE

« Posologie

Pour les différents schémas posologiques, Vipidia existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg.

Adultes (18 ans et plus)

La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinédione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinédione ou de l'insuline.

Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et/ou à une thiazolidinédione, la dose de metformine et/ou de la thiazolidinédione doit être maintenue, et Vipidia doit être administré de façon concomitante.

Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinédione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie (voir rubrique 4.4). En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinédione ou de la metformine peut être envisagée.

La sécurité et l'efficacité de l'alogliptine utilisée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été complètement établies.

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 à ≤ 80 ml/min), aucune adaptation de la posologie d'alogliptine n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée (12,5 mg par jour ; voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, le quart de la dose d'alogliptine recommandée doit être administré (6,25 mg une fois par jour). L'alogliptine peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse. Toutefois, l'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse est limitée et l'alogliptine doit être utilisée avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2) :

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alopliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Vipidia doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

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

D'après les recommandations de la HAS de 2013⁴, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 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 %. Il s'avère qu'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

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

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

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

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémisants (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le repaglinide ou les inhibiteurs des alphaglucosidases sont recommandés).

Associations préconisées en bithérapie :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémisants en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + repaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire),

¹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

² SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

³ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

⁴ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases (si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante),
- association metformine + inhibiteurs de la DPP-4/gliptines (si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes).

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,
- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Associations préconisées en trithérapie :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4/gliptine.

Insulinothérapie et association :

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

Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Aussi, il est recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline⁵.

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

Selon les recommandations de la HAS, lors de l'instauration d'une insulinothérapie, les inhibiteurs de la DPP-4 sont arrêtés. **En bithérapie, en association à l'insuline, les autres gliptines disponibles telles que la sitagliptine⁷, la linagliptine⁶, la saxagliptine n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2.**

Si les objectifs ne sont pas atteints avec une bithérapie, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

La trithérapie gliptine + insuline + metformine n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2.

La linagliptine⁶ ou la sitagliptine⁷ représentent une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine.

Chez les patients avec insuffisance rénale (IR) modérée, en cas de contre-indication aux sulfamides, la bithérapie d'emblée insuline/sitagliptine 50 mg est envisageable⁸.

⁵ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52(1):17-30.

⁶ Avis de la Commission de la transparence de TRAJENTA. 20 mars 2013.

⁷ Avis de la Commission de la transparence de JANUVIA. 18 juillet 2012.

⁸ Avis de la Commission de la transparence de JANUVIA. 19 septembre 2012.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique sévère, les seules classes thérapeutiques autorisées sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucohydrolases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DDP-4 à posologie adaptée.

En cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, la bithérapie d'emblée insuline/sitagliptine dosée à 25 mg serait une alternative à l'insuline seule ou à l'association insuline/glinide.

Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette nouvelle classe thérapeutique comprend trois molécules : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine. Aucune recommandation internationale n'encadre la prescription de cette classe de molécules.

Selon l'avis de la Commission de la transparence⁹, la dapagliflozine n'est pas recommandée en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline ; est en revanche un moyen thérapeutique supplémentaire, en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants, ou en trithérapie après échec de l'association insuline/metformine. La canagliflozine et l'empagliflozine sont en cours d'évaluation par la Commission.

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour FORXIGA.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des spécialités indiquées **en association**, dans le traitement du diabète de type 2, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées des médicaments suivants (en association avec des mesures hygiéno-diététiques) :

- metformine en association avec les sulfamides hypoglycémiants, puis en cas d'échec, les glinides, les inhibiteurs des alphaglucosidases, les gliptines (voie orale), les analogues du GLP1 (voie injectable), ou la dapagliflozine ;
- sulfamides en association à la metformine ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, en association à la dapagliflozine, les inhibiteurs des alphaglucosidases, les gliptines ou les analogues du GLP1 ;
- insuline en association à un antidiabétique oral : la metformine, les sulfamides, les analogues du GLP1 ou la dapagliflozine (en trithérapie avec la metformine).

Les comparateurs sont présentés en annexe de ce document.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités VIPIDIA ont obtenu l'AMM en 2013 en Europe et aux Etats-Unis et en 2010 au Japon.

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indications	OUI/NON	Populations
Suisse	21 nov. 2013	Traitement en combinaison avec la metformine, une sulphonylurée ou de l'insuline (avec ou sans metformine).	21 novembre 2013	AMM
Europe	19 sept. 2013	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 hypoglycémisants, 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 pour les données disponibles sur diverses associations).	Danemark 25 nov. 2013	AMM
			Royaume-Uni 27 janvier 2014	AMM
			Autriche, Norvège, Suède, Italie, Belgique, Espagne : en cours d'évaluation	-
Etats-Unis	25 janv. 2013	Diabète de type 2 Patients avec une réponse insuffisante à : 1) Régime et / ou exercice physique seul 2) Inhibiteurs de l' α -glucosidase en complément d'un régime et / ou exercice physique 3) Thiazolidinédione en complément d'un régime et / ou exercice physique 4) Sulfonylurée en complément d'un régime et / ou entraînement physique 5) Biguanides en complément d'un régime et / ou entraînement physique.	25 janvier 2013	AMM
Japon	16 avril 2010	Diabète de type 2 Patients avec une réponse insuffisante à : 1) Régime et / ou exercice physique seul 2) Inhibiteurs de l' α -glucosidase en complément d'un régime et / ou exercice physique 3) Thiazolidinédione en complément d'un régime et / ou exercice physique 4) Sulfonylurée en complément d'un régime et / ou entraînement physique 5) Biguanides en complément d'un régime et / ou entraînement physique.	16 avril 2010	AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités VIPIDIA s'appuie sur les données d'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 et 25 mg :

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

Les résultats de l'étude de tolérance EXAMINE (402) ont également été fournis, ainsi qu'une étude de suivi réalisée chez les patients inclus dans les études pré-citées (étude OLE 012).

L'ensemble de ces études, hormis l'étude 010 en monothérapie, sera présenté. En effet, l'utilisation de VIPIDIA en monothérapie ne fait pas partie de l'AMM.

Les résultats des deux dosages d'alogliptine seront présentés à savoir la dose recommandée quotidienne de 25 mg et la dose recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée, 12,5 mg.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide, versus placebo (008 et 007)

Les études 008 et 007 sont deux études de phase III randomisées, comparatives, en double aveugle, groupes parallèles et multicentriques¹⁴.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés en monothérapie, l'efficacité après 26 semaines de traitement de :

- la bithérapie metformine/alogliptine, dans l'étude de supériorité 008,
- la bithérapie glibenclamide/alogliptine, dans l'étude de supériorité 007.

Les méthodes de ces deux études sont décrites dans le tableau 1.

¹⁰ DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. Diabetes Care 2008.31: 2315-7 ;

¹¹ Nauck,M, Ellis,G, Fleck,PR, Wilson,CA, Mekki,Q, Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract 2009.63:46-55.

¹² Pratley,RE, Kipnes,MS, Fleck,PR, et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin Added to Glyburide Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Glyburide Monotherapy . Diabetes Obes Metab 2009.11:167-76.

¹³ Rosenstock,J, Rendell,M, Gross,J, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009.11:1145-52.

¹⁴ 169 centres dans l'étude DIA3006 et 157 centres dans l'étude DIA3009, en Amérique du Nord, Centrale et du Sud et en Europe principalement.

Tableau 1. Méthodes des études 008 et 007 évaluant l'alogliptine en bithérapie avec un antidiabétique oral (ADO) versus placebo

	Etude 008 : metformine/alogliptine vs metformine/placebo	Etude 007 : glibenclamide/alogliptine vs glibenclamide/placebo
Dates et lieux	115 centres dans 15 pays : Etats-Unis, Brésil, Allemagne, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni, Afrique du Sud, Argentine, Australie, Inde, Chine, Hollande, Hongrie, Guatemala, Espagne et Mexique. Mars 2006 à juin 2007.	125 centres dans 16 pays : Etats-Unis, Mexique, Pérou, Argentine, Brésil, Chili, République Dominicaine, Guatemala, Australie, Nouvelle-Zélande, Australie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Inde, Pologne, Afrique du Sud) Avril 2006 à juin 2007.
Critères d'inclusion	- patients diabétiques de type 2 âgés entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,0;10,0] sous traitement antidiabétique à dose stable depuis au moins 8 semaines : metformine $\geq 1,5$g/j (étude 008) et glibenclamide 10 mg (étude 007) - peptide C à jeun $\geq 0,8$ ng/mL - IMC compris entre 23 et 45 kg/m² - pression artérielle systolique ≤ 180 mmHg et diastolique ≤ 110 mmHg - créatininémie $\leq 1,5$ mg/dL pour les hommes et $\leq 1,4$ mg/dL pour les femmes dans l'étude 008 (sous metformine) et $\leq 2,0$ mg/dL dans l'étude 007 (sous sulfamide)	
Principaux critères de non inclusion	- rapport albumine/créatinine urinaire > 1000 µg/mg - traitement par laser pour rétinopathie diabétique proliférative dans les six mois précédents - antécédent de gastro-parésie diabétique - insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV) ou antécédent d'angioplastie coronaire, stent, pontage coronaire ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents - antécédent d'angio-oedème en association avec l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II	
Critères d'exclusion	Critères d'hyperglycémie nécessitant un traitement de recours : - de J8 à la 4^{ème} semaine : glycémie à jeûn (GJ) ≥ 275 mg/dL - de la 4^{ème} semaine à la 8^{ème} semaine : GJ ≥ 250 mg/dL. - de la 8^{ème} à la 12^{ème} semaine : GJ ≥ 225 mg/dL - au-delà de la 12^{ème} semaine : HbA1c $\geq 8,5$ % avec diminution de $\leq 0,5$ % par rapport à la valeur initiale	
Traitements administrés	Après une période sous metformine $\geq 1,5$ g/j et placebo de quatre semaines, les patients étaient randomisés* en trois groupes (randomisation* 2 :2 :1) : - metformine/alogliptine 12,5 mg - metformine/alogliptine 25 mg - metformine/placebo Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines	Après une période sous glibenclamide ≥ 10 mg et placebo de quatre semaines, les patients étaient randomisés* en trois groupes (randomisation 2 :2 :1) : - glibenclamide/alogliptine 12,5 mg - glibenclamide/alogliptine 25 mg - glibenclamide/placebo Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 26 semaines	
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 26 semaines : - Du pourcentage de patients avec HbA1c $< 7,0\%$ - Du poids - De la glycémie à jeûn	
Analyse statistique	Différence entre les groupes alogliptine et placebo évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur la dose de metformine/glibenclamide et la valeur d'HbA1c, à l'inclusion. Procédure d'analyse hiérarchisée : si le test réalisé entre le dosage de 25 mg et le placebo était significatif ($\alpha=0,05$), le test sur le dosage de 12,5 mg était réalisé. Méthode de gestion des données manquantes : remplacement par la dernière observation (analyse LOCF).	
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,4 % entre le placebo et l'alogliptine avec un écart-type de 0,8 %, le NSN a été estimé à 500 pour démontrer une supériorité de l'alogliptine avec une puissance de 95 % et un risque α de 0,05.	

* randomisation stratifiée sur l'HbA1c à 1 semaine (supérieure/égale ou inférieure à 8 %) et sur la région géographique

Résultats de l'étude 008 : metformine/alogliptine vs metformine/placebo

Exposition au traitement

Dans l'étude 008, 527 patients traités par metformine ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg (n=213), alogliptine 25 mg (n=207), placebo (n=104). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 16,9 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg, de 21,4 % dans le groupe alogliptine 25 mg et de 30,7 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec les critères d'exclusion (traitement de recours nécessaire, cf tableau 1) : 24,0 % dans le groupe placebo, 8,9 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg et 8,1 % dans le groupe alogliptine 25 mg. La dose moyenne de metformine à l'inclusion était de 1847 mg (± 468).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 54,7 ans ($\pm 10,6$), 82,5 % avaient moins de 65 ans, et 50,3 % étaient des hommes. Le poids moyen était de 88,7 kg ($\pm 19,5$) et l'IMC moyen de 31,8 kg/m² ($\pm 5,4$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 6,1 ans ($\pm 4,9$) en moyenne. Parmi les patients inclus, 16,7 % étaient en obésité, 53,5 % avaient une hypertension artérielle, et 21,6 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c était de 8 % à l'inclusion.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine, en association à la metformine, par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,5 entre chaque groupe d'alogliptine et le placebo ($p < 0,001$). L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -0,5 ($p < 0,001$). Il est à noter que les patients n'ayant pas atteint l'objectif glycémique au cours de l'étude et ayant fait l'objet d'une exclusion ont été maintenus dans l'analyse per-protocole. La méthode de gestion des données LOCF a donc été appliquée chez ces patients.

En termes de critères de jugement secondaires, le pourcentage absolu de répondeurs (HbA1c $\leq 7,0\%$) et la diminution de glycémie à jeun à 26 semaines était en faveur des groupes alogliptine par rapport au groupe placebo (Tableau 2). Aucune différence sur la diminution du poids n'a été retrouvée entre chacun des groupes alogliptine et le groupe placebo.

Tableau 2. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude 008

	Placebo N=104	Alogliptine 12,5 mg N=213	Alogliptine 25 mg N=207	Différence intergroupe	
				Alogliptine 12,5 mg - placebo	Alogliptine 25 mg - placebo
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	8,01 (0,87)	7,89 (0,74)	7,93 (0,80)	-	-
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t.*)	-0,10 (0,08)	-0,61 (0,05)	-0,59 (0,05)	-0,50 [-0,68;-0,32] p<0,001	-0,48 [-0,67;-0,30] p<0,001
Critères de jugement secondaires					
Patients avec HbA1c ≤7,0 % à 26 semaines, n (%)	19 (18,3)	110 (51,6)	92 (44,4)	91 (33,3) p<0,001	73 (26,1) p<0,001
Glycémie à jeun (mmol/l), moyenne (e.t.)					
A l'inclusion	179,5 (50,3)	168,3 (44,0)	171,9 (45,7)		
Variation à 26 semaines	0,0 (3,6)	-18,7 (2,5)	-17,4 (2,5)	-18,7 [-27,3;-10,2] p<0,001	-17,4 [-25,9;-8,8] p<0,001
Poids (kg), moyenne (e.t.)					
A l'inclusion	89,3 (20,4)	87,7 (18,4)	88,1 (19,5)		
Variation à 26 semaines	-0,4 (0,3)	-0,4 (0,2)	-0,7 (0,2)	0,00 [-0,66;0,66] p=0,99	-0,28 [-0,94;0,38] p=0,41

Résultats de l'étude 007 : glibenclamide/alogliptine vs glibenclamide /placebo

Exposition au traitement

Dans l'étude 007, 500 patients traités par glibenclamide ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg (n=203), alogliptine 25 mg (n=198), placebo (n=99). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 24,7 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg, de 25,3 % dans le groupe alogliptine 25 mg, et de 37,4 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec les critères d'exclusion (traitement de recours nécessaire, cf tableau 1) : 28,3 % dans le groupe placebo, 14,8 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg et 15,7 % dans le groupe alogliptine 25 mg. La dose moyenne de glibenclamide à l'inclusion était de 12,2 mg ($\pm 4,4$).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 56,6 ans ($\pm 11,1$), 74,0 % avaient moins de 65 ans, et 56,6 % étaient des hommes. Le poids moyen était de 81,2 kg ($\pm 18,8$) et l'IMC moyen de 30,1 kg/m² ($\pm 4,9$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 7,7 ans ($\pm 5,9$) en moyenne. Parmi les patients inclus, 11,2 % étaient en obésité, 52,8 % avaient une hypertension artérielle, et 14,8 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,1 % à l'inclusion.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine, en association au glibenclamide, par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,4 entre le groupe alogliptine 12,5 mg et le groupe placebo et de -0,5 entre le groupe alogliptine 25 mg et le groupe placebo ($p < 0,001$). L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -0,4 et -0,6 respectivement ($p < 0,001$). Il est à noter que les patients n'ayant pas atteint l'objectif glycémique au cours de l'étude et ayant fait l'objet d'une exclusion ont été maintenus dans l'analyse per-protocole. La méthode de gestion des données LOCF a donc été appliquée chez ces patients.

En termes de critères de jugement secondaires, le pourcentage absolu de répondeurs (HbA1c $\leq 7,0\%$) a été en faveur du groupe alogliptine 25 mg par rapport au groupe placebo, à 26 semaines (Tableau 3). Aucune différence sur la glycémie à jeun n'a été retrouvée entre chacun des groupes alogliptine et le groupe placebo. La variation de poids était en faveur du placebo.

Tableau 3. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude 007

26 semaines de l'étude 667					
	Placebo N=99	Alogliptine 12,5 mg N=203	Alogliptine 25 mg N=198	Différence intergroupe	
				Alogliptine 12,5 mg - placebo	Alogliptine 25 mg - placebo
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)	8,15 (0,85)	8,08 (0,83)	8,09 (0,90)	-	-
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)	+0,01 (0,08)	-0,38 (0,06)	-0,52 (0,06)	-0,39 [-0,59;-0,19] p<0,001	-0,53 [-0,73;-0,33] p<0,001
Critères de jugement secondaires					
Patients avec HbA1c ≤7,0 % à 26 semaines, n (%)	18 (18,2)	60 (29,6)	69 (34,8)	42 (11,4) p=0,057	51 (16,6) p=0,002
Glycémie à jeun (mmol/l), moyenne (e.t.) A l'inclusion Variation à 26 semaines	177,3 (52,2) 2,2 (4,8)	171,9 (50,6) -4,7 (3,3)	173,9 (48,8) -8,4 (3,4)	-6,8 [-18,3;4,6] p=0,241	-10,5 [-22,0;0,9] p=0,072
Poids (kg), moyenne (e.t.) A l'inclusion Variation à 26 semaines	80,8 (20,4) -0,2 (0,3)	82,0 (17,5) +0,6 (0,2)	80,4 (18,9) +0,7 (0,2)	+0,8 [0,14;1,46] p=0,018	+0,88 [-0,94;0,38] p=0,01

8.1.2 Etude en bithérapie avec la metformine, versus un sulfamide (305 ENDURE)

L'objectif principal de l'étude 305 était d'évaluer la durabilité de l'efficacité de l'alogliptine en association avec la metformine par rapport à la bithérapie glipizide/metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés en monothérapie, à 52 et 104 semaines. Seuls les résultats à 104 semaines seront présentés.

Méthodes

L'étude 305 est une étude de phase III randomisée, comparative, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique. Il s'agit d'une étude de non-infériorité.

Les méthodes de cette étude sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Méthodes de l'étude 305 évaluant l'alogliptine en association avec la metformine, versus glipizide

Etude 305 : metformine/alogliptine vs metformine/glipizide	
Dates et lieux	310 centres dans 30 pays : Amérique du Nord, Centrale et du Sud, Europe, Asie, Australie, Nouvelle Zélande. Mars 2009 à octobre 2012.
Critères d'inclusion	- patients diabétiques de type 2 âgés entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,0;9,0] et glycémie à jeun < 275 mg/dL malgré un traitement par metformine à dose stable $\geq 1,5$ g/j ou bien après une phase de stabilisation de 8 semaines à une dose $\geq 1,5$ g/j pour les patients avec une HbA1c [7,5;10,0] en présélection et initialement sous metformine < 1,5 g/j. - peptide C à jeun $\geq 0,8$ ng/mL - IMC compris entre 23 et 45 kg/m²
Principaux critères de non inclusion	- pression artérielle systolique ≥ 150 mmHg et diastolique ≥ 90 mm Hg - créatininémie $\geq 1,5$ mg/dL pour les hommes et 1,4 mg/dL pour les femmes, et clairance de la créatinine < 60ml/min - traitement par laser pour rétinopathie diabétique proliférative dans les six mois précédents - antécédent de gastro-parésie diabétique, de by-pass ou d'anneau gastrique - insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV) ou antécédent d'angioplastie coronaire, stent, pontage coronaire ou infarctus du myocarde, AVC ou AIT dans les 6 mois précédents - antécédent de cancer, ou carcinome baso ou spino-cellulaire de la peau non remis depuis 5 ans - antécédent ou signes de maladies thyroïdiennes
Critères d'exclusion	Critères d'hyperglycémie nécessitant un traitement de recours : - de la 20^{ème} à la 26^{ème} semaine : HbA1c $\geq 8,5$ % - de la 26^{ème} semaine à la 52^{ème} semaine : HbA1c $\geq 8,0$ % et une diminution de $\leq 0,5$ % par rapport à la valeur initiale - au-delà de la 52^{ème} semaine : HbA1c $\geq 7,5$ % et une diminution de $\leq 0,5$ % par rapport à l'inclusion
Traitements administrés	Après une période sous metformine et placebo de quatre semaines, les patients étaient randomisés* en trois groupes (randomisation* 1 :1 :1) : - metformine/alogliptine 12,5 mg - metformine/alogliptine 25 mg - metformine/glipizide 5mg Les patients recevaient le traitement pendant 104 semaines.
Critères de jugement principaux	Variation d'HbA1c : - à 52 semaines - à 104 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 104 semaines : - Du pourcentage de patients avec HbA1c < 7,0% - Du poids - De la glycémie à jeun
Analyse statistique	Différence entre les groupes alogliptine et glipizide évaluée par une ANCOVA ajustée sur la valeur d'HbA1c et la dose de metformine, à l'inclusion. L'analyse de non-infériorité avec une marge de 0,30 % se muait en supériorité si la borne supérieure de l'IC 98,75 % de la différence était inférieure à 0 (risque $\alpha=0,0125$). Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF Procédure d'analyse hiérarchisée en fonction de la positivité des tests : tests de non-infériorité puis de supériorité pour chacun des deux dosages.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,0 % avec une écart-type de 1,2 entre l'un des groupes alogliptine et le groupe glipizide, le NSN a été estimé à 815 par groupe pour démontrer la non-infériorité de l'alogliptine (marge de 0,3 %; risque $\alpha=0,0125$) avec une puissance de 95 %.

* randomisation stratifiée sur l'HbA1c la semaine précédant la randomisation (supérieure/égale ou inférieure à 8 %), sur le pays et la nécessité d'une période de stabilisation ou non avant l'inclusion.

Résultats de l'étude 305 : metformine/alogliptine vs metformine/glipizide

Exposition au traitement

Dans l'étude 305, 2 638 patients traités par metformine ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg (n=880), alogliptine 25 mg (n=885), glipizide (n=873). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude à 104 semaines a été de 46,4 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg, de 44,3 % dans le groupe alogliptine 25 mg et de 51 % dans le groupe glipizide ; principalement en lien avec les critères d'exclusion (traitement de recours nécessaire, cf tableau 4) : 26,3 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg, 22,7 % dans le groupe alogliptine 25 mg et 26,9 % dans le groupe glipizide.

Durant l'étude, la dose moyenne quotidienne de metformine était de 1829 mg (± 390) et la dose moyenne quotidienne de glipizide de 5,2 mg.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 55,4 ans ($\pm 9,7$), 82,1 % avaient moins de 65 ans, et 50,3 % étaient des femmes. L'IMC moyen de 31,2 kg/m² ($\pm 5,4$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 5,5 ans (± 5) en moyenne. Parmi les patients inclus, 18,2 % étaient en obésité, 61 % avaient une hypertension artérielle, et 19,8 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,6 %.

Efficacité sur les critères de jugement à 104 semaines

Cette étude a montré la non-infériorité de l'alogliptine, en association à la metformine, par rapport au glipizide à 104 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,75 % à -0,04 pour la différence entre la dose de 12,5 mg et le glipizide et de 0,01 pour la différence entre la dose de 25 mg et le glipizide, soit inférieure à la marge de non-infériorité de 0,30 % (Tableau 5). Cette analyse a été réalisée sur la population per-protocole, soit 1 089 patients. Dans la population en ITT-LOCF, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,75 % a été inférieure à 0¹⁵ pour le dosage de 25 mg (0,04) mais supérieure à 0 pour l'analyse en cas-observés. Il est à noter que l'analyse intermédiaire réalisée à 52 semaines retrouve une non-infériorité de l'alogliptine avec des résultats similaires.

En termes de critères de jugement secondaires, la variation de glycémie à jeun, et de poids était en faveur des groupes alogliptine à 104 semaines par rapport au glipizide ; il en a été de même pour le pourcentage absolu de répondeurs (HbA1c $\leq$ 7,0%) uniquement pour le dosage de 25 mg (Tableau 5).

Tableau 5. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement à 104 semaines de l'étude 305

	Alogliptine 12,5 mg N=873	Alogliptine 25 mg N=880	Glipizide N=885	Différence intergroupe	
				Alogliptine 12,5 - glipizide	Alogliptine 25 - glipizide
Critère de jugement principal (population PP)	N=371	N=382	N=336	-	-
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	7,56 (0,52)	7,61 (0,53)	7,59 (0,53)	-	-
Variation d'HbA1c à 104 semaines, moyenne (e.t.*)	-0,68 (0,04)	-0,72 (0,04)	-0,59 (0,04)	- 0,09 [- ∞ ; -0,035]	-0,13 [- ∞ ; 0,006]
Critère de jugement secondaire (population ITTm)	N=873	N=878	N=869	-	-
Patients avec HbA1c $\leq$ 7,0 % à 104 semaines, n (%)	393 (45,6)	420 (48,5)	366 (42,8)	27 (2,8) p=0,250	54 (5,7) p=0,004
Glycémie à jeun (mmol/l), moyenne (e.t.)	148,9 (34,2)	149,5 (34,0)	147,5 (33,4)		
A l'inclusion					
Variation à 104 semaines	-0,9 (1,3)	-3,2 (1,3)	5,4 (1,3)	-6,3 [-9,8; -2,7] p<0,001	-8,6 [-12,1; -5,0] p<0,001

¹⁵ Seuil de définition de la supériorité de l'alogliptine.

	Alogliptine 12,5 mg N=873	Alogliptine 25 mg N=880	Glipizide N=885	Différence intergroupe	
				Alogliptine 12,5 - glipizide	Alogliptine 25 - glipizide
Poids (kg), moyenne (e.t.)					
A l'inclusion	85,4 (19,0)	86,3 (19,4)	85,5 (18,5)		
Variation à 104 semaines	-0,7 (0,1)	-0,9 (0,1)	1,0 (0,1)	-1,63 [-1,986 ; -1,281] p<0,001	-1,84 [-2,191, -1,486] p<0,001

8.1.3 Etude en association à l'insuline (011)

L'objectif principal de l'étude 011 était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés en monothérapie traités ou non par metformine, l'efficacité de l'alogliptine en association à l'insuline, par rapport au placebo.

Méthodes

L'étude 011 est une étude de phase III randomisée, comparative, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique.

Les méthodes de cette étude sont similaires à celles des deux études précédentes et sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Méthodes de l'étude 011 évaluant l'alogliptine en association à l'insuline avec ou sans metformine, versus placebo

Etude 011 : alogliptine/insuline+/-metformine vs placebo/insuline+/-metformine	
Dates et lieux	110 centres dans 13 pays : Etats-Unis, Mexique, Brésil, Chili, Guatemala, Australie, Allemagne, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Hongrie, Inde, Pologne, Afrique du Sud. Février 2006 à mai 2007.
Critères d'inclusion	- patients diabétiques de type 2 âgés entre 18 et 80 ans - HbA1c $\geq 8,0$ % sous insuline (entre 15 et 100 UI/j) seule ou associée à la metformine à dose stable depuis au moins 8 semaines - peptide C à jeun $\geq 0,8$ ng/mL - IMC compris entre 23 et 45 kg/m² - pression artérielle systolique ≤ 180 mmHg et diastolique ≤ 110 mmHg
Principaux critères de non inclusion	- rapport albumine/créatinine urinaire > 1000 µg/mg - traitement par laser pour rétinopathie diabétique proliférative dans les six mois précédents - antécédent de gastro-parésie diabétique - insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV) ou antécédent d'angioplastie coronaire, stent, pontage coronaire ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents - antécédent d'angio-oedème en association avec l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II - antécédent de cancer, ou carcinome baso ou spino-cellulaire de la peau non remis depuis 5 ans
Critères d'exclusion	Critères d'hyperglycémie nécessitant un traitement de recours : - de J8 à la 4^{ème} semaine : glycémie à jeûn (GJ) ≥ 300 mg/dL - de la 4^{ème} semaine à la 8^{ème} semaine : GJ ≥ 275 mg/dL. - de la 8^{ème} à la 12^{ème} semaine : GJ ≥ 250 mg/dL - au-delà de la 12^{ème} semaine : HbA1c $\geq 8,7$ % avec diminution de $\leq 0,5$ % par rapport à la valeur initiale
Traitements administrés	Après une période sous insuline+/-metformine et placebo de quatre semaines, les patients étaient randomisés* en trois groupes (randomisation 1 :1 :1) : - insuline/alogliptine 12,5 mg +/-metformine - insuline/alogliptine 25 mg +/-metformine - insuline/placebo +/-metformine Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 26 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 26 semaines : - Du pourcentage de patients avec HbA1c $< 7,0\%$ - Du poids - De la glycémie à jeûn

Etude 011 : alogliptine/insuline+/-metformine vs placebo/insuline+/-metformine

Analyse statistique	Différence entre les groupes alogliptine et placebo évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur la région, la dose d'insuline journalière et la valeur d'HbA1c, à l'inclusion. Procédure d'analyse hiérarchisée : si le test réalisé entre le dosage de 25 mg et le placebo était significatif ($\alpha=0,05$), le test sur le dosage de 12,5 mg était réalisé.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,4 % entre le placebo et l'alogliptine avec un écart-type de 0,8 %, le NSN a été estimé à 390 pour démontrer une supériorité de l'alogliptine avec une puissance de 94 % et un risque α de 0,05.

* randomisation stratifiée sur l'HbA1c à 1 semaine (supérieure/égale ou inférieure à 9 %), sur la région géographique et le traitement à l'inclusion (insuline seule ou insuline/metformine)

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude 011, 390 patients traités par insuline seule ou associée à la metformine ont été randomisés en trois groupes : alogliptine 12,5 mg (n=131), alogliptine 25 mg (n=129), placebo (n=130). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 36,6 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg, de 40,3 % dans le groupe alogliptine 25 mg et de 57,7 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec les critères d'exclusion (traitement de recours nécessaire, cf tableau 5) : 40,0 % dans le groupe placebo, 20,6 % dans le groupe alogliptine 12,5 mg et 19,4 % dans le groupe alogliptine 25 mg.

La dose moyenne d'insuline à l'inclusion était de 56,9 UI/j ($\pm 22,9$) à l'inclusion et de 56,3 UI/j à 26 semaines. Le pourcentage de patients sous insuline et metformine étaient de 58,5 % ; la dose moyenne quotidienne de metformine à l'inclusion était de 1732,7 ($\pm 626,6$). Ainsi, 41,5 % des patients étaient sous insuline seule.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 55,4 ans ($\pm 10,2$), 83,8 % avaient moins de 65 ans, et 58,7 % étaient des femmes. Le poids moyen était de 88,6 kg ($\pm 20,1$) et l'IMC moyen de 32,5 kg/m² ($\pm 5,6$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 12,6 ans ($\pm 6,9$) en moyenne. Parmi les patients inclus, 12,6 % étaient en obésité, 69,5 % avaient une hypertension artérielle, et 20,5 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 9,3 %.

Efficacité sur les critères de jugement

Cette étude a montré la supériorité de l'alogliptine, en association à l'insuline avec ou sans metformine, par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,5 entre le groupe alogliptine 12,5 mg et le groupe placebo et de -0,6 entre le groupe alogliptine 25 mg et le groupe placebo ($p<0,001$). L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -0,17 et -0,33 respectivement ($p=0,009$ et $p<0,001$). Il est à noter que les patients n'ayant pas atteint l'objectif glycémique au cours de l'étude et ayant fait l'objet d'une exclusion ont été maintenus dans l'analyse per-protocole. La méthode de gestion des données LOCF a donc été appliquée chez ces patients.

Le laboratoire a fourni une analyse du critère de jugement principal en sous-groupe de traitement (insuline seule ou insuline/metformine). Cette analyse n'était pas prévue au protocole. Cependant, dans l'objectif d'une évaluation d'un effet chez des patients traités par metformine, les résultats sont les suivants dans le sous-groupe de patients traités par insuline et metformine : la différence avec le groupe placebo (n=79) a été de -0,5 [-0,8;-0,2] pour le groupe alogliptine 12,5 mg (n=77) et de -0,6 [-0,9;-0,3] pour le groupe alogliptine 25 mg (n=71).

En termes de critères de jugement secondaires, le pourcentage absolu de répondeurs (HbA1c $\leq 7,0\%$) à 26 semaines a été en faveur du groupe alogliptine 12,5 mg par rapport au placebo ; la variation de glycémie à jeun à 26 semaines a été en faveur du dosage de 25 mg. Aucune différence sur la variation du poids n'a été retrouvée (Tableau 7).

Tableau 7. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude 011

26 semaines de traitement					
	Placebo N=130	Alogliptine 12,5 mg N=131	Alogliptine 25 mg N=129	Différence intergroupe	
				Alogliptine 12,5 mg - placebo	Alogliptine 25 mg - placebo
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)	9,28 (1,27)	9,29 (1,06)	9,27 (1,13)	-	-
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)	-0,13 (0,08)	-0,63 (0,08)	-0,71 (0,08)	-0,51 [-0,72;-0,30] p<0,001	-0,59 [-0,80;-0,37] p<0,001
Critères de jugement secondaires					
Patients avec HbA1c ≤7,0 % à 26 semaines, n (%)	1 (0,8)	11 (8,4)	10 (7,8)	10 (7,6) p=0,048	9 (7,0) p=0,227
Glycémie à jeun (mmol/l), moyenne (e.t.) A l'inclusion Variation à 26 semaines	196,0 (77,5) 5,8 (5,7)	189,8 (61,9) 2,3 (5,6)	186,3 (70,5) -11,7 (5,7)	-3,5 [-19,2;12,2] p=0,662	-17,6 [-33,4;-1,7] p=0,030
Poids (kg), moyenne (e.t.) A l'inclusion Variation à 26 semaines	91,9 (20,9) 0,6 (0,2)	88,2 (19,7) 0,7 (0,2)	85,8 (18,6) +0,6 (0,2)	+0,05 [-0,62;0,72] p=0,87	-0,02 [-0,70;0,65] p=0,95

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des quatre études cliniques principales

Les événements indésirables des quatre études cliniques principales sont présentés dans le tableau 8.

Au total dans ces quatre études, 1 837 patients ont reçu au moins une dose d'alogliptine (dont 919 à la dose de 25 mg).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été variable entre les études et selon les groupes. A 26 semaines il était compris entre 63 et 68 % pour la dose de 12,5 mg d'alogliptine, entre 57 et 67 % pour la dose de 25 mg et entre 54 et 74 % pour le placebo. A 104 semaines, il était de 79 % pour la dose de 12,5 mg, 80 % pour la dose de 25 mg et de 78 % pour le glipizide. La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥5,0%) dans plusieurs études étaient des infections urinaires, des rhinopharyngites, des diarrhées et des infections des voies respiratoires supérieures.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables liés au traitement variait de 11 à 15 % pour l'alogliptine 12,5 mg, de 13 à 18 % pour l'alogliptine 25 mg et de 10 à 12 % pour le placebo sur 26 semaines. Il était de 25 et 26 % pour les doses d'alogliptine de 12,5 mg et de 25 mg respectivement et de 31 % pour le glipizide à 104 semaines. Ces événements étaient principalement des hypoglycémies, des diarrhées et des nausées.

Aucune différence n'a été retrouvée par rapport au placebo en termes de pourcentages de patients avec hypoglycémies. Ce pourcentage était toutefois moins élevé dans l'étude 305 par rapport au glipizide. Quatre patients au total ont eu une hypoglycémie sévère sous alogliptine.

Les événements indésirables graves ont été retrouvés chez environ 3 à 6 % des patients sous alogliptine sur 26 semaines, et entre 10 et 11 % sur 104 semaines, principalement d'ordre cardio-vasculaire et infectieux, sans différence avec le placebo. Entre 6,8 et 8,4 % des patients sous alogliptine ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables sur 104 semaines.

Huit décès sont survenus dans les groupes alogliptine, contre cinq dans le groupe glipizide et un sous placebo, principalement d'ordre cardio-vasculaire. L'un des décès était possiblement lié au traitement par alogliptine 25 mg dans l'étude 305 (œdème aigu pulmonaire).

Tableau 8. Evénements indésirables retrouvés dans les études cliniques

Etudes	Bithérapie avec la metformine						Bithérapie avec le glibenclamide			Association à l'insuline		
	Etude 008 (26 semaines)			Etude 305 (104 semaines)			Etude 007 (26 semaines)			Etude 011 (26 semaines)		
	Placebo N=104	Alogli 12,5 N=213	Alogli 25 N=210	Glipizide N=874	Alogli 12,5 N=880	Alogli 25 N=885	Placebo N=99	Alogli 12,5 N=203	Alogli 25 N=198	Placebo N=130	Alogli 12,5 N=131	Alogli 25 N=129
EI ≥3 %, n (%)	69 (66,3)	134 (62,9)	118 (57,0)	676 (77,8)	689 (78,9)	701 (79,8)	53 (53,5)	129 (63,5)	125 (63,1)	95 (73,6)	89 (67,9)	86 (66,7)
Diarrhée	6 (5,8)	6 (2,8)	7 (3,4)	63 (7,2)	60 (6,9)	60 (6,8)	0	8 (3,9)	9 (4,5)	7 (5,4)	1 (0,8)	8 (6,2)
Nausées	*	*	*	21 (2,4)	28 (3,2)	32 (3,6)	*	*	*	3 (2,3)	4 (3,1)	6 (4,7)
Œdème périph.	*	*	*	*	*	*	0	4 (2,0)	7 (3,5)	4 (3,1)	4 (3,1)	7 (5,4)
Rhinopharyngite	6 (5,8)	12 (5,6)	7 (3,4)	61 (7,0)	78 (8,9)	67 (7,6)	2 (2,0)	8 (3,9)	8 (4,0)	6 (4,7)	5 (3,8)	8 (6,2)
Infection voies urinaires	4 (3,8)	14 (6,6)	6 (2,9)	39 (4,5)	42 (4,8)	34 (3,9)	3 (3,0)	9 (4,4)	10 (5,1)	10 (7,8)	8 (6,1)	9 (7,0)
Infection voies respiratoires sup.	7 (6,7)	10 (4,7)	5 (2,4)	76 (8,7)	84 (9,6)	90 (10,3)	6 (6,1)	4 (2,0)	5 (2,5)	4 (3,1)	6 (4,6)	4 (3,1)
Bronchite	2 (1,9)	9 (4,2)	6 (2,9)	37 (4,3)	39 (7,5)	36 (4,1)	3 (3,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (3,1)	3 (2,3)	1 (0,8)
Arthralgie	5 (4,8)	4 (1,9)	3 (1,4)	40 (4,6)	39 (4,5)	42 (4,8)	*	*	*	3 (2,3)	9 (6,9)	4 (3,1)
Douleur lombaire	*	*	*	*	*	*	3 (3,0)	4 (2,0)	9 (4,5)	2 (1,6)	2 (1,5)	6 (4,7)
Céphalées	2 (1,9)	8 (3,8)	4 (1,9)	46 (5,3)	46 (5,3)	61 (6,9)	3 (3,0)	5 (2,5)	11 (5,6)	6 (4,7)	7 (5,3)	4 (3,1)
Hypertension	5 (4,8)	4 (1,9)	6 (2,9)	65 (7,5)	46 (5,3)	68 (7,7)	2 (2,0)	7 (3,4)	11 (5,6)	*	*	*
Hypoglycémies	3 (2,9)	2 (0,9)	0	202 (23,2)	22 (2,3)	12 (1,4)	11 (11,1)	32 (15,5)	19 (9,6)	31 (24,0)	35 (26,7)	35 (27,1)
- sévères	0	0	0	5 (0,6)	0	1 (0,1)	1 (1,0)	2 (1,0)	0	2 (1,6)	0	1 (0,8)
EI lié au traitement, n (%)	10 (9,6)	24 (11,3)	26 (12,6)	271 (31,2)	219 (25,1)	231 (26,3)	10 (10,1)	31 (15,3)	35 (17,7)	16 (12,4)	14 (10,7)	17 (13,2)
Diarrhée	0	4 (2,0)	4 (2,0)	22 (2,5)	23 (2,6)	25 (2,8)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (2,3)	1 (0,8)	1 (0,8)
Nausée	1 (1,0)	0	3 (1,5)	13 (1,5)	15 (1,7)	22 (2,5)	1 (1,0)	0	3 (1,5)	0	1 (0,8)	4 (3,1)
EI graves, n (%)	4 (3,8)	6 (2,8)	8 (3,9)	81 (9,3)	86 (9,9)	97 (11,0)	2 (2,0)	11 (5,4)	11 (5,6)	6 (4,7)	8 (6,1)	7 (5,4)
Cardiovasculaires	1 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	21 (2,4)	14 (1,6)	23 (2,6)	0	3 (1,5)	2 (1,0)	1 (0,8)	4 (3,1)	1 (0,8)
Infections	2 (2,0)	0	1 (0,5)	18 (2,1)	11 (1,3)	14 (1,6)	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	0	1 (0,8)	2 (1,6)
Néoplasies	0	3 (1,5)	0	4 (0,5)	9 (1,0)	11 (1,3)	0	0	2 (1,0)	1 (0,8)	0	0
EI graves lié au traitement, n (%)	0	0	2 (1,0)	10 (1,2)	11 (1,3)	12 (1,4)	1 (1,0)	1 (0,5)	0	0	1 (0,8)	0
Arrêt lié à EI, n (%)	1 (1,0)	7 (3,3)	4 (1,9)	82 (9,4)	59 (6,8)	74 (8,4)	2 (2,0)	5 (2,5)	4 (2,0)	4 (3,1)	1 (0,8)	6 (4,7)
Décès, n	0	1 (0,5)	0	5 (0,6)	3 (0,3)	3 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,8)	0

* < 3%

8.2.2 Etude EXAMINE

Méthodes

L'étude EXAMINE est une étude randomisée contrôlée de phase IIIb, multicentrique, en double aveugle, et groupes parallèles. 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 secondaire, composite également, correspondait à l'ajout de l'angor instable (ayant nécessité une revascularisation en urgence), aux précédents événements cardiovasculaires qui composaient le critère de jugement principal.

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 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 %.

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 au moins sous metformine.

Critères de jugement

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

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

Tableau 8. Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude EXAMINE

	Placebo n=2679	Alogliptine n=2701
Nombre de patients présentant un événement cardiovasculaire, n (%)	316 (11,8)	305 (11,3)
Décès CV	111 (4,1)	89 (3,3)
IDM non fatal	173 (6,5)	187 (6,9)
AVC non fatal	32 (1,2)	29 (1,1)
Hazard ratio (alogliptine vs placebo)		0,962
Intervalle de confiance		[0 ; 1,16]

L'évaluation de la variation du taux d'HbA1c faisant partie des critères exploratoires, elle ne sera pas présentée, ce d'autant que les traitements antidiabétiques oraux ont été intensifiés au cours de l'étude.

Autres événements indésirables

Au total, 2 698 patients ont reçu au moins une dose d'alogliptine. La durée moyenne de traitement a été de 17 mois. Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 79,4 % sans différence entre les groupes placebo et alogliptine.

Dans le groupe alogliptine, il s'agissait principalement :

- d'altération de la fonction rénale (7,7 contre 6,7 % dans le groupe placebo),
- d'hypertension artérielle (7,3 contre 7,8 %)
- d'hypoglycémies (6,7 contre 6,5 %, dont hypoglycémies sévères : 0,7 contre 0,3 % respectivement),
- d'augmentation des CPK (5,2 contre 4,3 %).

Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 18,5 % des patients du groupe alogliptine.

Les événements indésirables ont été responsables d'un arrêt de traitement pour 10 % des patients sans différence entre les deux groupes.

Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 33,6 % dans le groupe alogliptine et 35,5 % dans le groupe placebo, essentiellement d'ordre cardiovasculaire. Ils étaient liés au traitement pour 1,3 % des patients dans chaque groupe.

Il est à noter qu'une pancréatite aiguë a été observée chez 0,7 % des patients du groupe alogliptine sans différence avec le placebo (0,6 %).

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.

8.2.3 Etude OLE-012

L'étude OLE-012 est une étude de suivi réalisée en ouvert chez les patients ayant achevé ou arrêté prématurément (en raison d'une hyperglycémie) l'une des sept études cliniques fournies dans le dossier d'enregistrement, comprenant les quatre études de phase III décrites précédemment.

Cette étude a inclus 3 323 patients. Sur les 3 320 patients ayant reçu au moins une dose d'alogliptine, 86,7 % ont eu au moins un événement indésirable. Il est à noter que 13 patients ont eu une pancréatite, dont 4 ont été imputées au traitement et 1 a entraîné le décès. La prise en compte des résultats de tolérance de cette étude est limitée compte tenu de son schéma en ouvert et non comparatif.

8.2.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables observés dans des essais cliniques pivots contrôlés de phase 3 poolés portant sur l'alogliptine, en monothérapie et en association, incluant 5 658 patients, sont répertoriés ci-dessous. »

Les effets indésirables retrouvés selon leur fréquence ont été :

- Fréquents (dans les études cliniques) : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites, céphalées, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, prurit et rash ;
- De fréquence indéterminée (spontanément rapportés après commercialisation) : hypersensibilité, pancréatite aiguë, dysfonction hépatique dont insuffisance hépatique, atteintes cutanées (lésions exfoliatives dont syndrome de Stevens-Johnson), angio-oedème, urticaire.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de VIPIDIA en association à d'autres antidiabétiques repose sur les données de 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 cardio-vasculaire.

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 (< 2 000 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.

Tolérance

A 26 semaines le pourcentage de patients avec événements indésirables était compris entre 63 et 68 % pour la dose de 12,5 mg d'alogliptine, entre 57 et 67 % pour la dose de 25 mg et entre 54 et 74 % pour le placebo. A 104 semaines, il était de 79 % pour la dose de 12,5 mg, 80 % pour la dose de 25 mg et de 78 % pour le glipizide. La plupart étaient d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés liés au traitement ont été des hypoglycémies, des diarrhées et des nausées. Les événements indésirables graves ont concerné

entre 2 et 6 % des patients sur 26 semaines, principalement d'ordre cardio-vasculaire et infectieux, et entre 10 et 11 % des patients sous sulfamide sur 104 semaines, dont 1 % pour lesquels ils étaient liés au traitement.

Dans l'étude EXAMINE, ayant évalué la tolérance cardiovasculaire sur une durée médiane de 19 mois, aucune différence n'a été retrouvée en termes de survenue d'événements cardiovasculaire majeurs par rapport au placebo. Une pancréatite aigüe a été rapportée chez 0,7 % des patients traités par alogliptine et pour 0,6 % des patients dans le groupe placebo.

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion de risque (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis sont :

- Risques importants identifiés : réactions d'hypersensibilité, pancréatites ;
- Risques potentiels importants : hépatotoxicité, lésions nécrotiques cutanées périphériques, troubles gastro-intestinaux, infections, cancer du pancréas ;
- Information manquante : patients avec pathologie cardio-vasculaire ou insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, femmes enceintes ou allaitantes, enfants et adolescents, tumeurs.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. D'après les recommandations de la HAS de 2013⁴, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 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. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

En monothérapie

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémiants (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le repaglinide ou les inhibiteurs des alphaglucosidases sont recommandés).

Bithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémiants en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants¹⁶, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphaglucosidases, au repaglinide ou aux inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines).

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les sulfamides hypoglycémiants peuvent être utilisés, en association aux inhibiteurs des alphaglucosidases et aux gliptines.

Compte tenu des résultats retrouvés dans les essais cliniques, l'alogliptine, cinquième molécule de la classe des gliptines, fait partie des alternatives thérapeutiques dans ces deux indications, au même titre que les autres gliptines.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

¹⁶ si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c

Trithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucosidases ou une gliptine peuvent être ajoutés.

En l'absence de données d'efficacité, l'utilisation de l'alogliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide n'est pas recommandée.

En association avec l'insulinothérapie

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques oraux doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après adaptation posologique) pourront être poursuivis ^{17,18,19}.

Dans les études cliniques fournies, l'alogliptine a été évaluée indistinctement en association à l'insuline seule ou avec des antidiabétiques oraux. Compte tenu des difficultés de transposabilité de ces résultats sur les patients en bithérapie avec insuline, et du fait que les associations validées en bithérapies soient insuline/metformine et insuline/sulfamide, l'alogliptine ne peut être recommandée en bithérapie avec l'insuline.

Elle constitue en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associée à l'insuline et la metformine. Cette situation thérapeutique (trithérapie d'une gliptine en association à l'insuline et à la metformine) s'adresse aux patients ne pouvant être traités par un sulfamide.

La Commission note que peu de différences d'efficacité en termes de variation d'HbA1c ont été retrouvées entre le dosage de 12,5 mg et celui de 25 mg qui est recommandé dans le RCP.

Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

¹⁷ 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 meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

¹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al*. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

¹⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

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

010.1 Service Médical Rendu

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

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.

► 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.
- Non quantifiable :
 - o en trithérapie avec la metformine et un sulfamide en raison de l'absence de données,
 - o en bithérapie avec l'insuline compte tenu des difficultés de transposabilité des résultats de l'étude avec faible proportion de patients traités en bithérapie, et de l'absence de recommandations autres que metformine et sulfamides.

► L'alogliptine est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants,
- en bithérapie en association à un sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine,
- en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

En l'absence de données, l'alogliptine ne peut être recommandée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide.

Compte tenu de difficultés de transposabilité et de l'absence de recommandations, l'alogliptine ne peut non plus être recommandée en bithérapie avec l'insuline.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées, le poids sur la santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Le poids sur la santé publique correspondant à la sous population des patients relevant de chacune des indications de VIPIDIA est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011). Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées dans l'ensemble des indications, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité VIPIDIA. Les données de l'étude de tolérance cardiovasculaire « Examine », réalisée chez les patients avec antécédent récent de syndrome coronarien aigu, permettent difficilement d'estimer l'impact VIPIDIA sur la morbi-mortalité compte tenu de la durée de suivi de l'étude. De plus les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles et du fait des problèmes de tolérance, un impact négatif de VIPIDIA ne peut être écarté.

Il n'est pas attendu d'impact de VIPIDIA sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité VIPIDIA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIPIDIA est :

- **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,**
- **modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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.

010.3 Population cible

En 2012, l'EGB a permis d'identifier 26 308 patients diabétiques, soit 2 943 147 après extrapolation à la France. Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 91,9 % des patients diabétiques auraient un diabète de type 2. Ainsi le nombre de patients diabétiques de type 2 en France serait de 2 714 292.

Le nombre de patients traités par monothérapie avec metformine serait de : 702 905, parmi lesquels 8 % présenteraient des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiants (étude HAS 2006), ce qui représenterait une intolérance, soit 56 232 patients.

Les recommandations positionnent la place des sulfamides en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine. Dans un avis antérieur, la Commission avait évalué que 20% des patients seraient concernés par une contre-indication ou une intolérance à la metformine.

Selon l'estimation de 702 905 patients traités par metformine, on peut donc faire l'hypothèse que près de 140 581 patients seraient traités par sulfamide en monothérapie en raison d'une contre-indication ou une intolérance à la metformine. L'étude ENTRED 2007-2010 indique que 50% de ces patients ne seraient pas à l'objectif, soit 70 291 patients.

En trithérapie, en association à l'insuline et la metformine, la population cible de VIPIDIA dans cette indication, en association à l'insuline et à la metformine, a été récemment évaluée par la Commission pour un autre inhibiteur DPP-4 et estimée à 113 000 personnes²⁰.

Au total, la population cible de VIPIDIA serait de 239 523 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 :

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 aux posologies de l'AMM.

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

Dans les indications en bithérapie en association à l'insuline, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant :

La Commission donne 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 aux posologies de l'AMM.

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. Des conditionnements en boîte de 30, 60 ou 90 comprimés seraient plus appropriés.

²⁰ Avis de la Commission de la transparence. TRAJENTA 5 mg. 20 mars 2013.

ANNEXE

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Biguanide					
metformine et ses génériques	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Insulinosécréteurs					
sulfamides hypoglycémiants et leurs génériques			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha- glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)					
exénatide	BYETTA (Bristol-Myers Squibb)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
			En cours d'évaluation en bithérapie en trithérapie + metformine		
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	IV	Oui
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)	En cours d'évaluation par la CT			
Gliptines					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie	-	
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	IV	Oui
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	V	Oui
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	Non
		18 juillet 2012	important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui
vildagliptine et ses associations	GALVUS / JALRA	21 nov. 2012	insuffisant en monothérapie	-	

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
fixes avec la metformine	(Novartis Pharma) ²¹	10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA (Bristol-Myers Squibb) ²²	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	Non
			faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA (Boehringer Ingelheim) ²³	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie	-	Non
			important en bithérapie en association à la metformine	V	
		20 mars 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	
			important en trithérapie, en association à l'insuline et la metformine	V	
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2					
dapagliflozine	FORXIGA	23 avril 2014	Insuffisant en monothérapie	-	Non
			Modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	
			Insuffisant en bithérapie en association à l'insuline		
			Modéré en trithérapie en association à l'insuline et la metformine	V	

²¹ Les spécialités à base de vildagliptine ont reçu le 20 septembre 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « en association 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. »

²² Non indiqué en monothérapie

²³ Non indiqué en bithérapie en association à un sulfamide