

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

PCEM

septembre 2008

Sitagliptine

Januvia^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.

Indication — diabète de type 2



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments : *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : Sitagliptine (Januvia^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.), indication — diabète de type 2* [septembre 2008]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

**Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique
du PCEM**

Sitagliptine

Januvia^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.

Indication — diabète de type 2

septembre 2008

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	i
L'EXAMEN EN BREF	ii
APERÇU	1
Contexte.....	1
Introduction	1
Examen clinique.....	2
Examen pharmacoéconomique	11
Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique.....	17
Recommandation finale du CCCEM — parue le 18 juin 2008	17
ANNEXE I : Méthodologie de l'examen clinique du PCEM	18
ANNEXE II : HbA1c et étude UKPDS : validité des critères de jugement	20
ANNEXE III : Comparaison entre la sitagliptine et le glipizide (P024 et P020x)	21
RÉFÉRENCES	22

ABRÉVIATIONS

C-LBD	cholestérol à lipoprotéines de basse densité
C-LHD	cholestérol à lipoprotéines de haute densité
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
HbA1c	hémoglobine glyquée
IC	intervalle de confiance
PCEM	Programme commun d'évaluation des médicaments
QALY	année de vie pondérée par la qualité
RR	risque relatif
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

L'EXAMEN EN BREF

Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament sitagliptine (Januvia^{MC}) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Le présent résumé fait état des données probantes d'ordre clinique ou pharmacoéconomique les plus concluantes, passées en revue par le PCEM, ainsi que des renseignements transmis par le fabricant.

Recommandation du CCCEM

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la sitagliptine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation

- Bien que la sitagliptine en association avec la metformine ait entraîné une diminution de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), par rapport à la metformine seule, lors des essais cliniques de courte durée, les essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) n'ont pas étudié son effet sur les paramètres vasculaires d'importance clinique dans le diabète.
- La sitagliptine n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. L'innocuité à long terme du médicament est incertaine, et cet aspect revêt une importance critique au vu des préoccupations récentes quant à la sûreté d'autres hypoglycémifiants oraux.
- Le prix de la sitagliptine, soit [REDACTED], tel qu'indiqué par le fabricant, demeure confidentiel à la demande de celui-ci; ce prix est plus élevé que celui de bien d'autres hypoglycémifiants oraux (les sulfonyles, la pioglitazone, l'acarbose, le répaglinide). Le fabricant propose que la sitagliptine soit couverte exclusivement en cas de contre-indication ou d'intolérance à une sulfonyle. Toutefois, l'information est insuffisante pour confirmer l'efficacité clinique et la rentabilité de la sitagliptine dans ces cas, et sa place dans la prise en charge du diabète par comparaison avec des hypoglycémifiants moins coûteux est indéterminée.

Médicament

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4, le premier de cette nouvelle classe d'hypoglycémifiants oraux, dont Santé Canada a autorisé l'usage en association avec la metformine dans le diabète de type 2 de l'adulte afin d'améliorer la régulation glycémique lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne parviennent pas à maîtriser la glycémie.

Trouble

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique chronique causé par la résistance à l'insuline : le corps sécrète de l'insuline mais il est incapable de l'utiliser comme il se doit. Le diabète entraîne de nombreuses manifestations cliniques, notamment des complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) et des complications macrovasculaires (coronopathie, maladie artérielle périphérique et maladie cérébrovasculaire).

Examen clinique

- Le PCEM a effectué une étude méthodique d'essais cliniques contrôlés par placebo et randomisés (ECR) à double insu évaluant le couple sitagliptine et metformine chez des adultes atteints de diabète de type 2 traités par la metformine sans que la régulation glycémique ne soit rétablie.
- Quatre essais cliniques, d'une durée allant de 18 à 30 semaines, qui comparent la sitagliptine jumelée à la metformine et le placebo avec la metformine, satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique.
- L'un des essais comprend en outre un groupe traité par la rosiglitazone associée à la metformine, mais il n'est pas conçu pour comparer la sitagliptine et la rosiglitazone.

Résultats

- Les essais cliniques s'entendent tous pour dire que la sitagliptine amène une diminution statistiquement significative à brève échéance de l'HbA1c par rapport au placebo, la différence moyenne entre les groupes variant de -0,51 % à -1,0 %.
- La proportion de patients atteignant l'objectif d'un taux d'HbA1c <7 % est également plus élevée de façon statistiquement significative

dans le groupe de la sitagliptine que dans le groupe sous placebo.

- Les essais cliniques achevés n'examinent pas les issues d'importance clinique dans le diabète, telles la mortalité, la morbidité cardiovasculaire ou les complications microvasculaires.
- Les résultats de la phase de prolongation d'essais cliniques sur la sitagliptine, dont le suivi va de 54 à 104 semaines, indiquent que le contrôle glycémique obtenu grâce à la sitagliptine peut se relâcher avec le temps.

Effets indésirables

- Dans les essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la sitagliptine et le placebo du point de vue des effets indésirables graves, de l'hypoglycémie marquée, des abandons pour cause d'effet indésirable, des effets indésirables, ni du gain ou de la perte de poids.
- La sitagliptine n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.
- Un essai clinique de petite envergure contrôlé par placebo, qui examine la sitagliptine en monothérapie en présence d'insuffisance rénale, fait état d'un plus grand nombre de décès, d'infarctus du myocarde et de cas de fibrillation auriculaire dans le groupe de la sitagliptine que dans l'autre.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- Le prix de la sitagliptine, soit [REDACTED], confidentiel à la demande du

fabricant, est du même ordre que celui de la rosiglitazone (de 2,02 \$ à 2,88 \$ par jour à la dose allant de 4 mg à 8 mg), mais supérieur à celui de la pioglitazone (de 1,12 \$ à 2,36 \$ par jour à la dose de 15 mg à 45 mg).

- La sitagliptine est plus chère que le répaglinide (de 0,32 \$ à 0,68 \$ à la dose de 0,5 mg à 4 mg), que le natéglinide (de 0,56 \$ à 0,60 \$ la dose de 60 mg à 180 mg) et que l'acarbose (de 0,76 \$ à 1,05 \$ la dose allant de 150 mg à 300 mg).
- L'analyse coût-utilité présentée par le fabricant examine le médicament dans la prise en charge du diabète de type 2 en cas de maîtrise glycémique insuffisante à la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie et d'intolérance ou de contre-indication à une sulfonylurée.
- L'association de sitagliptine et de metformine produit un coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 612 \$ dans la comparaison avec le couple rosiglitazone et metformine, et de 9 225 \$ dans la comparaison avec la pioglitazone combinée avec la metformine. Étant donné que les essais cliniques n'ont pas été conçus pour évaluer ce groupe de patients et ces comparateurs, la véritable rentabilité de la sitagliptine demeure incertaine.

Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'examen clinique du PCEM sur la sitagliptine, comptant 79 pages et 81 sources de référence, et du rapport d'examen pharmacoéconomique du PCEM sur la sitagliptine, comptant 23 pages et 27 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant a demandé que l'information confidentielle ne paraisse pas dans la version définitive.

Introduction

La sitagliptine (Januvia) est un antagoniste sélectif de la dipeptidylpeptidase 4, le premier de cette nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux destinés à la prise en charge du diabète de type 2. Elle empêche la dégradation du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose, des hormones incrétines qui interagissent avec les cellules alpha et bêta du pancréas pour stimuler la sécrétion d'insuline et diminuer celle de glucagon de façon glucodépendante.

Santé Canada a autorisé l'usage de la sitagliptine, couplée à la metformine, dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte afin d'améliorer la régulation glycémique lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ensemble ne parviennent pas à maîtriser la glycémie. Son usage n'est pas recommandé en présence d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. La posologie recommandée est de 100 mg une fois par jour.

La prise en charge du diabète a pour objectif de réduire les complications de la maladie. Il est d'ores et déjà établi que la prise en charge intensive du diabète de type 2 diminue remarquablement le risque de rétinopathie, de neuropathie et de néphropathie¹. Outre les modifications du style de vie, la prise en charge du diabète de type 2 fait intervenir plusieurs classes de médicaments pour normaliser la régulation glycémique : les inhibiteurs de la glucosidase alpha (acarbose), les biguanides (metformine), les sulfonylurées (glyburide, glicizide, glimépride), les méglitinides (répaglinide), les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) et l'insuline.

Examen clinique

Objectif

Évaluer l'effet de la sitagliptine sur l'évolution de l'état de santé des patients, comparativement aux traitements usuels et au placebo, quand elle est couplée à la metformine dans la prise en charge du diabète de type 2 de l'adulte afin d'améliorer la régulation glycémique lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ensemble ne parviennent pas à maîtriser la glycémie.

Méthode

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique de la sitagliptine par le PCEM.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

Tableau 1 : Critères de sélection				
Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Intervention	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt (évalués par des instruments de mesure validés)
ECR ≥12 sem. publié ou inédit	Adultes (≥18 ans) atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'est pas maîtrisée	Sitagliptine (100 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour) associée à la metformine	- Placébo plus hypoglycémiant oraux - Hypoglycémiant oraux - Insuline - Modification du style de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité (toutes causes confondues et des suites du diabète) • Morbidité liée au diabète (les complications macrovasculaires : cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire, maladie vasculaire périphérique, et microvasculaires : rétinopathie, néphropathie et neuropathie) • EIG et EI • Hypoglycémie • Gain ou perte de poids • HbA1c (≥12 semaines) • Glycémie à jeun • Glycémie postprandiale • Fluctuation des lipides (p. ex., C-LBD, C-LHD) • Activité et survie des cellules bêta • Tolérance au médicament (ACEI, diminution de la dose) • Qualité de vie (échelle validée) • Utilisation des ressources sanitaires (p. ex., hospitalisations, consultations médicales)

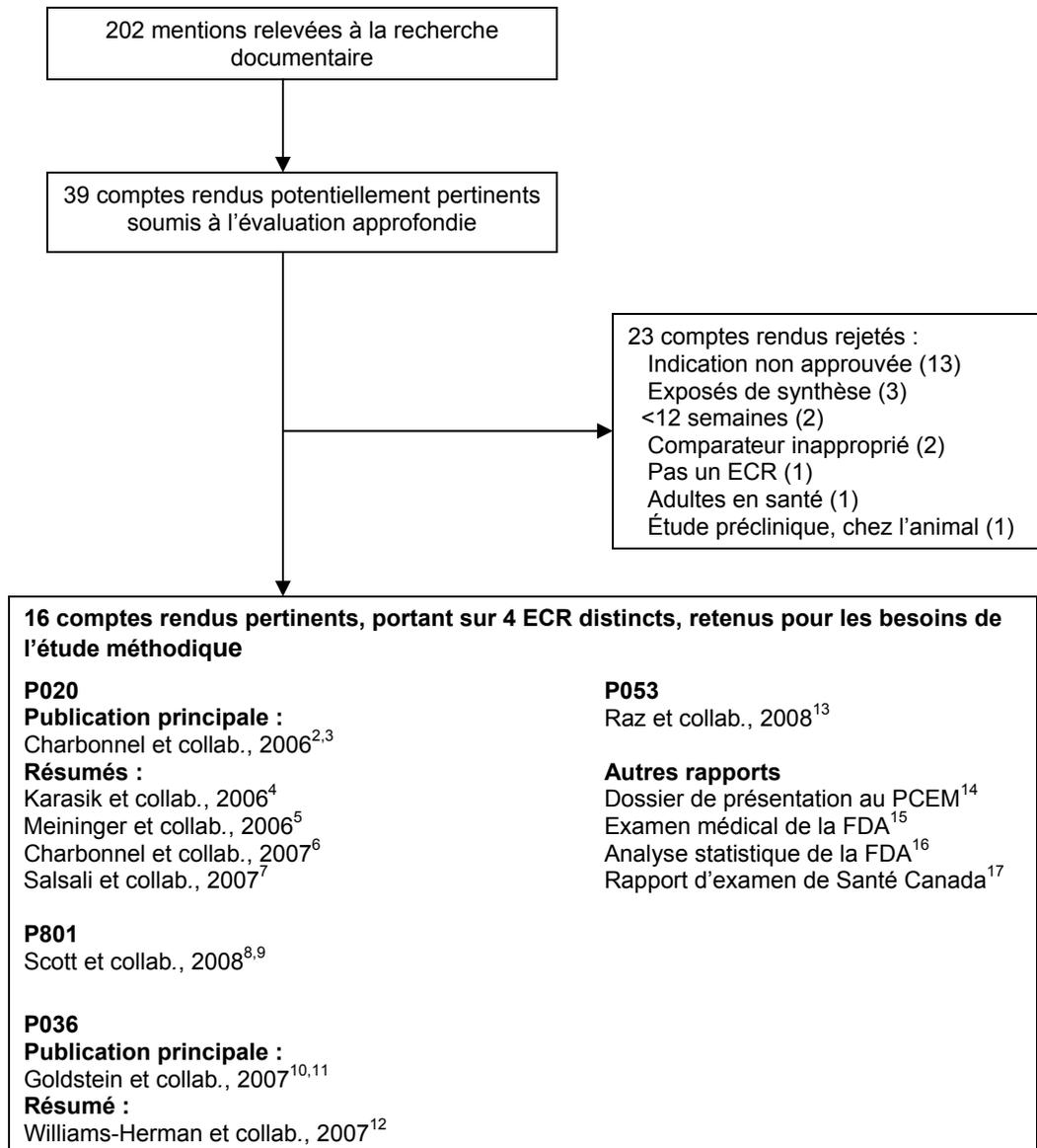
EI=effet indésirable; HbA1c=hémoglobine glyquée; C-LHD=cholestérol à lipoprotéines de haute densité; C-LBD=cholestérol à lipoprotéines de basse densité; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effet indésirable grave; ACEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

*La prise en charge standard au Canada, qui peut comprendre des médicaments et d'autres interventions.

Résultats

Recherche documentaire

Figure 1 : Ordinoigramme QUOROM de la sélection des études



Note : L'essai clinique P020 comporte une phase de prolongation allant de 24 à 54 semaines durant laquelle la randomisation est maintenue, mais les patients du groupe sous metformine et placebo sont passés au groupe sous glipizide et metformine¹⁸. Vu que glipizide n'est pas disponible au Canada, le résumé rendant compte des résultats de la phase de prolongation n'a pas été pris en considération dans l'étude méthodique; ces résultats sont présentés à l'annexe III.

Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés

L'étude méthodique couvre quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu qui évaluent l'efficacité et les effets néfastes de la sitagliptine couplée à la metformine, par rapport au placebo combiné lui aussi avec la metformine, dans le diabète de type 2 quand la glycémie n'est pas normalisée.

- P020 (n=701) — essai clinique de 24 semaines évaluant la supériorité de la sitagliptine à la dose de 100 mg par jour par rapport au placebo chez des patients traités déjà par la metformine seule (≥ 1 500 mg par jour)². Le compte rendu de la phase de prolongation active où les patients répartis de façon aléatoire dans le groupe du placebo passent au traitement par le glipizide (absent sur le marché canadien) figure à l'annexe III¹⁸.
- P801 (n=273) — essai clinique de 18 semaines évaluant la supériorité de la sitagliptine à raison de 100 mg par jour par rapport au placebo chez des patients déjà sous traitement par la metformine seule (≥ 1 500 mg par jour). L'essai comporte en outre un groupe sous rosiglitazone, mais il n'a pas la puissance statistique pour établir des comparaisons avec ce groupe d'intervention⁸.
- P036 (n=1 091) — essai clinique de 24 semaines évaluant l'effet bénéfique potentiel de l'association en quantité fixe de metformine et de sitagliptine¹⁰. Il comprend six groupes d'intervention : un groupe sous placebo, un groupe sous sitagliptine à la dose de 100 mg une fois par jour, un groupe sous metformine à raison de 500 mg deux fois par jour, un groupe sous metformine à raison de 1 000 mg deux fois par jour, un groupe sous sitagliptine à la dose de 50 mg associée à la metformine à raison de 500 mg, deux fois par jour, et un groupe sous sitagliptine à la dose de 50 mg couplée à la metformine à raison de 1 000 mg, deux fois par jour; toutefois, les résultats concernant le placebo seul et la sitagliptine seule à la dose de 100 mg par jour ne sont pas présentés ici, conformément au protocole de l'étude. L'essai P036 est suivi lui aussi d'une phase de prolongation active, de 54 semaines, durant laquelle les patients recevant le placebo passent à la metformine à raison de 1 000 mg deux fois par jour.
- P053 (n=190) — essai clinique de 30 semaines évaluant la supériorité de la sitagliptine à raison de 100 mg par jour, comparativement au placebo, en tant que traitement d'appoint à la metformine (≥ 1 500 mg par jour) chez des patients atteints de diabète de type 2 modérément grave sur la foi du taux d'HbA1c de référence (≥ 8 % et ≤ 11 %)¹³.

Les essais cliniques sont de conception rigoureuse, et leurs méthodes de randomisation, d'insu et de dissimulation de l'affectation des ressources sont appropriées.

Résumé des résultats

Les tableaux 2 et 3 présentent le résumé des résultats des essais cliniques.

Efficacité

La morbidité, la mortalité, la qualité de vie et l'utilisation des ressources sanitaires dans le diabète ne sont pas du nombre des critères de jugement de l'efficacité dans les essais cliniques retenus.

- **HbA1c (≥ 12 semaines) :** Les quatre essais cliniques mentionnent que le couple sitagliptine et metformine produit une réduction statistiquement significative de l'HbA1c, par rapport au placebo jumelé à la metformine. Dans les essais P020, P036 et P801, la différence entre la sitagliptine associée à la metformine et le placebo combiné avec la metformine va de -0,51 à -0,77 %. Dans l'essai P053, la différence moyenne est légèrement supérieure, à -1,0 %.

La baisse absolue de l'HbA1c par rapport au taux de référence sous l'effet du couple sitagliptine et metformine dans les essais où la dose de metformine augmente progressivement (≥ 1 500 mg par jour) est de -0,67 % (P020), de -0,73 % (P801) et de -1,0 % (P053). Lorsque la dose de metformine est fixe (P036), la diminution absolue du taux de référence de l'HbA1c est de -1,4 % (sitagliptine 100 mg plus metformine 1 000 mg par jour) et de -1,8 % (sitagliptine 100 mg plus metformine 2 000 mg par jour) au bout de 54 semaines. La proportion de patients dont le taux d'HbA1c atteint le taux désiré ($< 7,0$ %) est plus élevée de façon statistiquement significative dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine dans tous les essais cliniques; cette proportion varie de 3 % à 38 % dans les groupes du placebo jumelé à la metformine, et de 14 % à 66 % dans les groupes de la sitagliptine combinée avec la metformine. Les essais cliniques P053 et P801 constatent que la réponse thérapeutique est stable de la semaine 18 à la semaine 30, comme en témoignent les taux d'HbA1c mesurés aux six semaines jusqu'à la fin.

- **Glycémie à jeun** : Les quatre essais cliniques font état d'une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les groupes d'intervention sur le plan de la diminution du taux de référence de la glycémie à jeun, baisse qui va de -1,0 à -1,9 mmol/L; à ce chapitre, le couple sitagliptine et metformine est plus efficace que le placebo jumelé à la metformine.
- **Glycémie postprandiale (deux heures)** : Les quatre essais cliniques détectent une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les groupes d'intervention quant à la diminution du taux de référence de la glycémie deux heures après un repas, en faveur de la sitagliptine combinée avec la metformine, une baisse allant de -1,7 à -3,0 mmol/L.
- **Fluctuation des lipides** : Le tableau 3 illustre la fluctuation des lipides, dont l'importance clinique demeure incertaine.
- **Activité des cellules bêta** : Les quatre essais cliniques constatent une hausse statistiquement significative ($p \leq 0,05$ à $p < 0,001$) de l'activité des cellules bêta par rapport au moment de référence, en faveur du couple sitagliptine et metformine, comparativement au placebo associé à la metformine, comme l'indique l'évaluation de la modélisation de l'homéostasie.

Effets néfastes

- **Mortalité** : Les essais cliniques ne rapportent aucun décès dans le groupe sous sitagliptine associée à la metformine. L'essai P053 fait état d'un décès dans le groupe sous placebo combiné avec la metformine.
- **Effets indésirables graves** : Les quatre essais cliniques comparant le couple sitagliptine et metformine au couple placebo et metformine ne décèlent pas de différences statistiquement significatives entre ces deux couples quant au nombre de personnes éprouvant un effet indésirable grave. La proportion de ceux-ci va de 0 % à 5 % dans les groupes de la sitagliptine associée à la metformine, et de 1 % à 5 % dans les groupes du placebo combiné avec la metformine.
- **Effets indésirables (EI)** : La différence quant à la proportion de patients signalant des EI globaux ou de nature clinique entre les groupes sous sitagliptine et metformine (gamme de 39 % à 58 %) et les groupes du placebo et de la metformine (gamme de 30 % à 62 %) n'est pas statistiquement significative. Les essais cliniques P801 et P053 mentionnent les EI biochimiques; ils sont plus nombreux dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine

que dans le groupe du placebo et de la metformine. Dans l'essai P053, la différence est statistiquement significative [risque relatif (RR)=3,7 et IC de 95 % : 1,3 à 10,7], mais cela n'a pu être déterminé dans l'essai P801 (7 % pour la sitagliptine plus metformine contre 3 % pour le placebo et la metformine). Dans l'essai clinique P020, la rhinopharyngite, l'infection urinaire, l'arthralgie, la dorsalgie et la toux sont plus fréquentes dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine que dans le groupe du placebo et de la metformine. Trois des essais constatent que les EI digestifs sont un peu plus nombreux dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine que dans l'autre, sans déceler cependant de tendance quant à des EI digestifs en particulier. Le PCEM a effectué une analyse sur ce sujet, englobant les quatre essais; cette analyse conclut qu'aucun EI digestif particulier n'est plus fréquent dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine que dans l'autre.

- **Hypoglycémie** : Les essais cliniques n'observent pas d'épisodes d'hypoglycémie marquée sous l'effet du couple sitagliptine et metformine. Un participant du groupe du placebo et de la metformine de l'essai P801 a nécessité des soins médicaux pour venir à bout d'un épisode d'hypoglycémie, et un participant du groupe de la metformine à la dose de 1 000 mg deux fois par jour de l'essai P036 s'est rétabli de son épisode d'hypoglycémie sans traitement médical.
- **Gain ou perte de poids** : Dans les quatre essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives en matière de variation de poids entre la sitagliptine associée à la metformine et le placebo combiné avec la metformine.
- **Abandons pour cause d'effet indésirable** : La proportion des abandons pour cause d'effet indésirable va de 0,5 % à 4 % selon le groupe d'intervention des essais. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives sur ce plan entre le couple sitagliptine et metformine et le couple placebo et metformine dans aucun des quatre essais cliniques.

Tableau 2 : Résultats des essais cliniques — HbA1c et effets néfastes

Essai clinique	Caractéristiques	HbA1c (%)		EIG (% des participants) RR (IC 95 %)	EI (% des participants) RR (IC 95 %)	Hypoglycémie (% des participants)	ACEI (% des participants) RR (IC 95 %)
		Δ du taux de référence Différence avec PL+MF (IC 95 %)	% patients dont HbA1c <7,0 % RR (IC 95 %)				
P020 publié (compte rendu de la phase de prolongation de 80 semaines, inédite, à l'annexe III)	ECRDI 24 semaines évaluation de supériorité PL+MF : N=237 SITA+MF : N=464	SITA+MF : Δ= -0,65 (-0,77 à -0,53) p<0,001	PL+MF : 18 % SITA+MF : 47 % RR=2,6 (1,9 à 3,4) p<0,001	PL+MF : 3 % SITA+MF : 3 % RR=0,9 (0,4 à 2,3) PSS	PL+MF : 54 % SITA+MF : 56 % RR=1,0 (0,9 à 1,2) PSS	Pas d'épisodes d'hypoglycémie marquée*	PL+MF : 4 % SITA+MF : 4 % RR=1,0 (0,4 à 2,1) PSS
P801 publié	ECRDI 18 semaines PL+MF : N=92 SITA+MF : N=94 ROS+MF : N=87 Conçu pour évaluer la supériorité de SITA+MF sur PL+MF	SITA+MF : Δ= -0,5 (-0,7 à -0,3) p<0,001 ROS+MF : Δ= -0,6 (-0,8 à -0,4) p<0,001	PL+MF : 38 % SITA+MF : 55 % ROS+MF : 63 % PL+MF contre SITA+MF : p=0,006	PL+MF : 5 % SITA+MF : 5 % ROS+MF : 6 % PL+MF contre SITA+MF RR=1,0 (0,3 à 3,2) PSS	<i>EI cliniques</i> PL+MF : 30 % SITA+MF : 39 % ROS+MF : 44 % PL+MF contre SITA+MF RR=1,3 (0,9 à 2,0) PSS <i>EI biochimiques</i> PL+MF : 3 % SITA+MF : 7 % ROS+MF : 9 % RR=impossible à estimer	PL+MF : 1 patient dont l'hypoglycémie a dû être traitée ou a été très marquée	PL+MF : 1 % SITA+MF : 3 % ROS+MF : 2 % PL+MF contre SITA+MF RR=2,9 (0,2 à 27,7) PSS
P036 publié phase de prolongation de 30 semaines inédite	ECRDI 24 semaines Prolongation de 30 semaines MF1000 : N=182 MF2000 : N=182 SITA+MF1000 : N=190 SITA+MF2000 : N=182	SITA+MF1000 : 24 semaines : Δ= -0,6 (-0,81 à -0,36) 54 semaines : Δ= -0,41 (-0,64 à -0,17) SITA+MF2000 : 24 semaines : Δ= -0,8 (-1,0 à -0,55) 54 semaines : Δ= -0,47 (-0,69 à -0,24)	Après 24 semaines MF1000 : 23 % SITA+MF1000 : 43 % RR=1,9 (1,4 à 2,6) p<0,01 MF2000 : 38 % SITA+MF2000 : 66 % RR=1,7 (1,4 à 2,1) p<0,01	De 0 à 24 semaines et des semaines 24 à 54 MF1000 : 2 % et 2 % SITA+MF1000 : 3 % et 1 % PSS ni à 24 ni à 54 semaines MF2000 : 1 % et 0,7 % SITA+MF2000 : 0,5 % et 3,8 % PSS ni à 24 ni à 54 semaines	De 0 à 24 semaines et des semaines 24 à 54 MF1000 : 55 % et 44 % SITA+MF1000 : 58 % et 50 % PSS ni à 24 ni à 54 semaines MF2000 : 62 % et 47 % SITA+MF2000 : 58 % et 51 % PSS ni à 24 ni à 54 semaines	De 0 à 54 semaines MF1000 : 1 patient qui s'est rétabli d'un épisode d'hypoglycémie sans traitement médical	Après 24 semaines MF1000 : 2 % SITA+MF1000 : 2 % RR=1,0 (0,2 à 3,9) PSS MF2000 : 3 % SITA+MF2000 : 0,5 % RR=0,2 (0,02 à 1,8) PSS
P053 publié	ECRDI 30 semaines Diabète de type 2 de modéré à grave PL+MF : N=94 SITA+MF : N=96	SITA+MF : Δ= -1,0 (-1,4 à -0,6) p<0,001	PL+MF : 3 % SITA+MF : 14 % p<0,001	PL+MF : 5 % SITA+MF : 0 % RR=0,1 (0 à 1,6) PSS	<i>EI cliniques</i> PL+MF : 60 % SITA+MF : 57 % RR=1,0 (0,8 à 1,2) PSS <i>EI biochimiques</i> PL+MF : 4 % SITA+MF : 16 % RR=3,7 (1,3 à 10,7) p=0,02	Pas d'épisodes d'hypoglycémie marquée	PL+MF : 3 % SITA+MF : 2 % RR=0,6 (0,1 à 3,8) PSS

EI=effets indésirables; IC=intervalle de confiance; ECRDI=essai comparatif et randomisé à double insu; HbA1c=hémoglobine glyquée; MF=metformine; PSS=pas statistiquement significatif à p>0,05; PL=placébo; ROS=rosiglitazone; RR=risque relatif; EIG=effets indésirables graves; SITA=sitagliptine; ACEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Tableau 3 : Résultats des essais cliniques — Autres critères de jugement de l'efficacité

Essai clinique	Caractéristiques	GJ (mmol/L) Δ du taux référence différence avec PL+MF	GPP 2 h (mmol/L) Δ du taux de référence différence avec PL+MF	Δ moyenne de poids (kg)	% Δ moyenne des lipides par rapport au taux de référence
P020	ECRDI 24 semaines PL+MF : N=237 SITA+MF : N=464	SITA+MF : -1,4 IC 95 % : (-1,7 à -1,1) p<0,001	SITA+MF : -2,8 IC 95 % : (-3,3 à -2,2) p<0,001	Pas de différence statistiquement significative de Δ de poids moyenne entre PL+MF et SITA+MF	<i>PL+MF contre SITA+MF*</i> C-LHD : p<0,05 CT : p<0,05 TG : p<0,001 C non LHD : p<0,01 TG : C- LHD : p<0,001 Pas de différence SS quant au C-LBD
P801	ECRDI 18 semaines PL+MF : N=92 SITA+MF : N=94 ROS+MF : N=87 Conçu pour évaluer la supériorité de SITA+MF sur PL+MF	SITA+MF : -1,0 IC 95 % : (-1,5 à -0,4) p≤0,001 ROS+MF : -1,7 IC 95 % : (-2,2 à -1,1)	SITA+MF : -1,7 IC 95 % : (-2,5 à -0,8) p≤0,001 ROS+MF : -2,5 IC 95 % : (-3,4 à -1,7)	<i>Δ du poids de référence :</i> PL+MF : -0,8 kg IC 95 % (-1,2 à -0,4) SITA+MF : -0,4 kg IC 95 % (-0,8 à 0,0) ROS+MF : 1,5 kg IC 95 % (1,0 à 1,9) Pas de différence statistiquement significative de Δ de poids moyenne entre PL+MF et SITA+MF	<i>PL+MF contre SITA+MF*</i> CT : p≤0,05 TG : p≤0,05 C non LHD : p≤0,05 TC : C-LHD : p≤0,05 Pas de différence SS quant au C-LBD ou au C-LHD
P036	ECRDI 24 semaines M1000 : N=182 M2000 : N=182 SITA+M1000 : N=190 SITA+M2000 : N=182	Après 24 semaines SITA+MF1000 : -1,1 p≤0,001 SITA+MF2000 : -1,9 p≤0,001	Après 24 semaines SITA+MF1000 : -2,2 p≤0,001 SITA+MF2000 : -2,1 p≤0,001	Après 24 semaines Diminution statistiquement significative (p<0,05) du poids par rapport au poids de référence dans les quatre groupes. Perte de poids du même ordre dans SITA+MF et groupe MF témoin correspondant.	Pas indiqué
P053	ECRDI 30 semaines Diabète de type 2 modéré ou grave PL+MET : N= 94 SITA+MET : N= 96	SITA+MF : -1,4 IC 95 % (-2,1 à -0,7) p<0,001	SITA+MF : -3,0 IC 95 % (-4,2 à -1,9) p<0,001 (après 18 semaines)	<i>Δ par rapport au poids de référence :</i> Diminution de 0,5 kg dans les groupes de PL+MF et de SITA+MF	Pas de différence SS quant aux C-LBD, C-LHD, CT, TG, TG : cholestérol

GPP 2 h=glycémie postprandiale, 2 heures après un repas; IC=intervalle de confiance; ECRDI=essai comparatif et randomisé à double insu; GJ=glycémie à jeun; C-LHD=cholestérol à lipoprotéines de haute densité; HOMA-β=évaluation de la modélisation de l'homéostasie – activité des cellules bêta; C-LBD=cholestérol à lipoprotéines de basse densité; MF=metformine; PSS=pas statistiquement significatif à p<0,05; PL=placébo; ROS=rosiglitazone; SITA=sitagliptine; SS=statistiquement significatif; CT=cholestérol total; TG=triglycérides.

*Toutes les différences statistiquement significatives penchent en faveur du couple sitagliptine et metformine au détriment du couple placebo et metformine.

Discussion

Limites

Bien que les ECR se soient déroulés conformément au cadre réglementaire de l'essai clinique de phase III en vigueur¹⁹, ils sont limités à plusieurs égards, notamment en raison du recours à des critères de jugement substitutifs, de leur brève durée et de l'absence de comparaisons de non-infériorité entre le couple sitagliptine et metformine et des comparateurs actifs disponibles au Canada. De plus, la diversité des régimes posologiques de la metformine (p. ex., différentes doses, adaptation posologique, période de stabilisation) vient compromettre la capacité d'évaluer véritablement l'effet particulier de la sitagliptine, distinct de celui de la metformine.

Efficacité

- Des constatations divergentes soulèvent des questions quant au bien-fondé de l'HbA1c en tant que critère de jugement substitutif valide dans la prévision des complications macrovasculaires (p. ex., cardiopathie) et de la mortalité liée au diabète de type 2 (voir l'annexe II). Les données probantes qui appuient le choix de l'HbA1c comme critère de prévision des complications microvasculaires sont plus solides, mais de l'incertitude persiste.
- Les cliniciens débattent depuis un bon moment déjà la question de l'ampleur de la diminution du taux d'HbA1c qui est d'importance clinique. Tous les essais cliniques affirment que la sitagliptine produit une baisse à court terme de l'HbA1c statistiquement significative, par rapport au placebo; la différence moyenne entre les groupes va de -0,51 % à -1,0 %. Les diminutions absolues importantes observées dans l'essai P036 [-1,4 % (sous l'effet de la metformine à la dose de 1 000 mg par jour et de la sitagliptine) et -1,8 % (grâce à la metformine à raison de 2 000 mg par jour associée à la sitagliptine) après 54 semaines de traitement] pourraient être dues à la réponse à la metformine qui se manifeste encore (par exemple, dose de metformine non stabilisée avant la randomisation). Il s'ensuit que les résultats de l'essai clinique P036 ne sauraient compter au regard de l'indication approuvée par Santé Canada, à savoir en l'absence de maîtrise de la glycémie par la metformine seule.
- L'évaluation de l'association de metformine et de sitagliptine à dose fixe dans l'essai P036 démontre que, chez les patients sensibles à la metformine, la dose de celle-ci dans la combinaison avec la sitagliptine exerce une influence sur l'effet de diminution de l'HbA1c de la combinaison, comme l'illustre le fait que plus la dose de metformine s'élève, plus la diminution d'HbA1c est grande. Cette constatation, ainsi que le fait que les mécanismes d'action de la sitagliptine et de la metformine sont complémentaires, soutiennent la thèse de la synergie de l'effet de la sitagliptine et de celui de la metformine.
- Il importe de prendre en considération le taux d'HbA1c de référence dans l'évaluation de l'effet de traitements antidiabétiques sur l'HbA1c. Les personnes dont le taux d'HbA1c de référence est élevé seront plus susceptibles de manifester une réponse sur ce plan, soit une baisse de l'HbA1c, à un nouveau traitement, quel qu'il soit²⁰. L'étude P053 appuie cette constatation, elle dont les analyses de sous-groupes révèlent que la plus grande diminution du taux d'HbA1c est observée chez les patients dont le taux d'HbA1c de référence est >10 %, et que la moins grande réduction est observée chez les patients dont le taux d'HbA1c de référence est <9 %.
- Même si l'essai clinique P801 n'a pas été conçu pour comparer directement entre elles la sitagliptine et la rosiglitazone, les couples rosiglitazone et metformine et sitagliptine et metformine semblent avoir le même effet sur l'HbA1c.
- Tous les essais cliniques mentionnent que le taux de référence de la glycémie à jeun et le taux de référence de la glycémie postprandiale (deux heures après un repas) diminuent,

quoique les valeurs moyennes dans la période de 18 à 30 semaines de traitement ne correspondent pas aux objectifs glycémiques des lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur le diabète.

- L'impact de l'association de sitagliptine et de metformine sur le comportement des lipides est d'importance clinique incertaine, et l'effet véritable est difficile à déterminer en raison des résultats exprimés sous forme de changements relatifs, de l'absence d'information sur la dyslipidémie au moment de référence, de l'emploi d'hypolipémiants au moment de référence et des modifications apportées au traitement hypolipémiant au cours de l'essai clinique.
- Ce sont des critères de jugement substitutifs de validité incertaine que les ECR mesurent avant de conclure que l'association de sitagliptine et de metformine améliore l'activité des cellules bêta et leur survie.
- Tous les essais cliniques ont recours à la technique de la prise en compte de la dernière observation en cas de données manquantes, et les données obtenues après l'instauration d'un traitement d'appoint ont été considérées comme manquantes. Par conséquent, la prise en compte des données sur les patients qui ont interrompu tôt le traitement à l'étude peut avoir entraîné à la baisse l'estimation de l'efficacité du traitement à réduire le taux d'HbA1c.

Effets néfastes

- La sitagliptine n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.
- Un essai clinique de petite envergure (étude P028), contrôlé par placebo, évaluant la sitagliptine seule administrée à des personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée ou grave fait état d'un plus grand nombre de décès, d'infarctus du myocarde et de fibrillations auriculaires dans le groupe sous sitagliptine que dans l'autre.
- Les essais cliniques retenus ainsi que des analyses globales du fabricant font ressortir que les EI digestifs, les EI ayant trait au système immunitaire et l'arthralgie sont plus fréquents sous l'effet de la sitagliptine que sous l'effet des comparateurs. Ce n'est que lorsque l'expérience clinique avec le couple sitagliptine et metformine sera plus étendue qu'il sera possible d'évaluer précisément les effets néfastes potentiels des représentants de cette nouvelle classe de médicaments.

Autres considérations

- Le fabricant a demandé que la sitagliptine soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge du diabète de type 2 quand la régulation glycémique n'est pas normalisée (HbA1c >7 % ou glycémie postprandiale ≥ 10 mmol/L ou glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L), qu'il y a intolérance ou contre-indication aux sulfonylurées et que la metformine est employée à la dose maximale tolérée. L'essai clinique P801 a été mené auprès de personnes ne présentant pas une réponse suffisante à la metformine; l'adjonction de la sitagliptine amène une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c [-0,5; IC de 95 % (-0,70 à -0,32)] par rapport à la metformine seule. La portée clinique de cette amélioration est incertaine.
- Les résultats de la phase de prolongation des essais cliniques, dont le suivi va de 54 à 104 semaines, indiquent que le contrôle glycémique obtenu grâce à la sitagliptine peut se relâcher avec le temps. Les données examinées, portant sur une période maximale de 104 semaines, révèlent que l'effet de réduction de l'HbA1c de la sitagliptine associée à la metformine atteint son point culminant en 30 semaines. La baisse de l'effet observée des semaines 30 à 104 s'apparente au déclin de l'effet du glipizide combiné avec la metformine. Quand des données sur de longues périodes seront disponibles, nous pourrons évaluer la durabilité de l'effet thérapeutique du couple sitagliptine et metformine.

Résumé

- Dans quatre ECR à DI, l'effet supplémentaire exercé par la sitagliptine, une fois combinée avec la metformine, s'exprime par une diminution du taux de référence de l'HbA1c allant de -0,51 % à -1,0 %, dans le cadre de la comparaison entre cette association et l'association de placebo et de metformine. Les plus grandes baisses absolues du taux de référence de l'HbA1c ont été constatées dans les essais cliniques P053 (-1,0 %), qui compte des personnes atteintes de diabète de type 2 modéré ou grave, et P036 (-1,4 % et -1,9 %), dont les participants répondaient toujours à la metformine.
- Les ECR sont de conception rigoureuse, et leurs méthodes de randomisation, d'insu et de dissimulation de l'affectation des ressources sont appropriées. La solidité des données probantes sur le couple sitagliptine et metformine est ébranlée par le recours à des critères de jugement substitutifs, par la brève durée des essais cliniques et par les diverses doses de metformine dans l'association sitagliptine et metformine.
- Des données couvrant de longues périodes sont nécessaires pour résoudre certaines questions dont celle de la durabilité de l'efficacité du couple sitagliptine et metformine et celle de l'effet de ce couple sur l'activité et la survie des cellules bêta. De plus, les essais cliniques n'évaluent pas l'influence de la sitagliptine combinée avec la metformine sur les complications cardiovasculaires et la mortalité, et cette influence ne peut être déterminée avec certitude sur la foi du comportement du critère substitutif de l'HbA1c.

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation économique du fabricant

L'objectif de l'évaluation consiste à déterminer le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité gagnée de l'adjonction de la sitagliptine à une stratégie thérapeutique progressive, comparativement à l'adjonction de soit la rosiglitazone soit la pioglitazone, lorsque la metformine est employée à la dose maximale et en présence d'intolérance ou de contre-indication aux sulfonyles.

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant

L'analyse coût-efficacité présentée évalue les coûts et les avantages cliniques de l'adjonction de la sitagliptine, par rapport à l'adjonction de rosiglitazone ou de pioglitazone, à la metformine. Le modèle de simulation d'événements discrets a été conçu d'après le modèle de résultats de l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)²¹. Le modèle du fabricant prévoit le risque de complications diabétiques et les EI selon les caractéristiques du patient, les facteurs de risque et le traitement actuel de normalisation du taux d'HbA1c. Le fabricant a puisé les caractéristiques des patients dans un examen rétrospectif des dossiers médicaux de patients provenant de pays européens. Les patients ont été répartis dans les régimes thérapeutiques, et leur taux d'HbA1c sous l'effet du traitement en question a été estimé en

fonction de données issues d'essais cliniques. En tenant compte des attributs des patients et de la maîtrise du taux d'HbA1c, les facteurs de risque de complications diabétiques et les EI ont été déterminés à l'aide des équations de l'étude UKPDS. Le coût total englobe le coût du traitement, de la prise en charge du diabète et du traitement des complications diabétiques. Les coefficients d'utilité diminuent au fil de l'apparition de complications ou d'EI (p. ex., hypoglycémie, gain de poids). Les coûts et les avantages cliniques ont été actualisés au taux de 5 % par an durant l'horizon temporel de la vie du patient (99 ans au maximum).

Comparaison de coûts

Le PCEM a produit les tableaux 4 et 5 pour illustrer la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre la sitagliptine et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Le fabricant a demandé à ce que le prix de la sitagliptine [REDACTED] demeure confidentiel; ce prix est du même ordre que celui de la rosiglitazone, mais supérieur à celui de la pioglitazone. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 4 : Comparaison de coût entre la sitagliptine et la metformine, les thiazolidinediones et les sulfonyles

Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie habituelle	Coût quotidien moyen (\$)
Sitagliptine (Januvia)	100 mg	comprimé	■*	100 mg par jour	■
Biguanides					
Metformine (génériques)	500 mg	comprimé	0,0965	500 mg à 2 500 mg par jour (en 2 ou 3 prises par jour)	0,10 à 0,48
Metformine (Glucophage)	500 mg	comprimé	0,2128 [†]		0,21 à 1,06
Thiazolidinediones (TZD)					
Pioglitazone (génériques)	15 mg 30 mg 45 mg	comprimé	1,1225 1,5726 2,3646	15 mg à 45 mg par jour	1,12 à 2,36
Pioglitazone (Actos) [†]	15 mg 30 mg 45 mg	comprimé	2,2451 3,1453 4,7293		2,25 à 4,73
Rosiglitazone (Avandia)	2 mg 4 mg 8 mg	comprimé	1,2853 2,0169 2,8842	4 mg à 8 mg par jour	2,02 à 2,88
Sécrétagogues de l'insuline, sulfonyles					
Chlorpropamide (génériques)	100 mg 250 mg	comprimé	0,0782 [‡] 0,0454 [‡]	100 mg à 500 mg par jour	0,08 à 0,09
Gliclazide (génériques)	80 mg	comprimé	0,1863	40 mg à 320 mg par jour (en plus d'une prise si dose ≥160 mg par jour)	0,09 à 0,75
Gliclazide (Diamicon)	80 mg	comprimé	0,3725 [†]		0,19 à 1,49
Gliclazide à action prolongée (Diamicon MR)	30 mg	comprimé à libération lente	0,3725	30 mg à 120 mg par jour	0,37 à 1,49
Glimépiride (Amaryl)	1 mg 2 mg 4 mg	comprimé	0,8085** 0,8896** 0,9702**	1 mg à 4 mg par jour	0,81 à 0,97
Glimépiride (génériques) ^{††}	1 mg 2 mg 4 mg	comprimé	0,4851** à 0,5390**		0,49 à 0,54
Glyburide (Diabeta) [†]	2,5 mg 5,0 mg	comprimé	0,1163 0,2084	2,5 mg à 20 mg par jour (en plus d'une prise si dose >10 mg par jour)	0,12 à 0,83
Glyburide (génériques)	2,5 mg 5,0 mg	comprimé	0,0393 0,0683		0,04 à 0,27
Tolbutamide (génériques)	500 mg	comprimé	0,0908**	500 mg 2 à 3 fois par jour	0,18 à 0,54

Les prix sont tirés de la liste des médicaments assurés par le Programme de médicaments de l'Ontario en vigueur en février 2008 à moins d'indication autre.

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.) (prix confidentiel).

[†]L'Ontario rembourse le coût du générique.

[‡]Liste des médicaments assurés du régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan (février 2008).

**Liste des médicaments assurés du régime d'assurance médicaments du Manitoba (janvier 2008).

^{††} Les comprimés de 1 mg, de 2 mg et de 4 mg du glimépiride générique sont à prix fixe, un prix fixe qui varie selon le fabricant du générique.

Tableau 5 : Comparaison de coût entre la sitagliptine et d'autres antidiabétiques oraux

Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie habituelle	Coût quotidien moyen (\$)
Sitagliptine (Januvia)	100 mg	comprimé	■*	100 mg par jour	■
Sécrétagogues de l'insuline, méglitinides					
Natéglinide (Starlix)	60 mg 120 mg 180 mg	comprimé	0,5636 [†] 0,5636 [†] 0,6035 [†]	60 mg à 180 mg par jour	0,56 à 0,60
Répaglinide (Gluconorm)	0,5 mg 1,0 mg 2,0 mg	comprimé	0,3170 [†] 0,3298 [†] 0,3391 [†]	0,5 mg à 4 mg par jour	0,32 à 0,66
Inhibiteur de la glucosidase alpha					
Acarbose (Glucobay, auparavant Prandase)	50 mg 100 mg	comprimé	0,2518 0,3487	50 mg à 100 mg 3 fois par jour	0,76 à 1,05
Inhibiteur de la lipase intestinale					
Orlistat (Xenical)	120 mg	capsule	1,5095 [‡]	120 mg 3 fois par jour	4,53
Association de médicaments					
Rosiglitazone / Glimépiride (Avandaryl)	4 mg / 1 mg 4 mg / 2 mg 4 mg / 4 mg	comprimé	2,9916**	1 comprimé par jour	2,99
Rosiglitazone / Metformine (Avandamet)	1 mg / 500 mg 2 mg / 500 mg 4 mg / 500 mg 2 mg / 1 000 mg 4 mg / 1 000 mg	comprimé	0,6773 [†] 1,2248 [†] 1,6820 [†] 1,3377 [†] 1,8287 [†]	4 mg / 1 000 mg à 8 mg / 2 000 mg par jour	2,45 à 3,67

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.) (prix confidentiel).

Les prix sont tirés de la liste des médicaments assurés par le Programme de médicaments de l'Ontario en vigueur en février 2008 à moins d'indication autre.

[†]Liste des médicaments assurés du régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan (février 2008).

[‡]PPS Buyer's Guide (janvier 2008).

**Direction des services de santé non assurés (Santé Canada, 2008).

Résultats (présentés par le fabricant)

Le fabricant conclut que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité de la sitagliptine est de 612 \$, par rapport à la rosiglitazone, et de 9 225 \$, par rapport à la pioglitazone, à la posologie habituelle d'après l'information des demandes de remboursement (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Résultats du scénario de référence du fabricant				
	Comparateur	supplémentaire		Coût supplémentaire de la QALY
		coût	QALY	
Sitagliptine contre	Rosiglitazone			
	4 mg	174 \$	0,053	3 298 \$
	8 mg	-362 \$	0,037	sitagliptine dominante*
	répartition selon les demandes de remboursement 4 mg : 73,2 % 8 mg : 26,8 %	30 \$	0,049	612 \$ [†]
	Pioglitazone (générique)			
	15 mg	687 \$	0,050	13 862 \$
	30 mg	441 \$	0,050	8 903 \$
	45 mg	9 \$	0,025	364 \$
	répartition selon les demandes de remboursement 15 mg : 23,9 % 30 mg : 55,4 % 45 mg : 20,7 %	410 \$	0,045	9 225 \$

QALY= année de vie pondérée par la qualité

Source : dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.)

*La sitagliptine est la plus efficace au coût supplémentaire le moindre.

[†] Le fabricant prétend que la sitagliptine domine la rosiglitazone, mais en réalité le coût supplémentaire de la QALY est de 612 \$, selon le calcul du PCEM, que le fabricant a confirmé.

Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

En examinant l'exposé du fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- Limites de la comparaison entre les données probantes issues d'ECR sur la sitagliptine et celles sur les comparateurs : Aucun ECR comparatif direct, apte à déceler les différences entre la sitagliptine et les comparateurs, ne satisfait les critères de sélection de l'étude méthodique clinique du PCEM. Dans le *dossier de présentation du fabricant*, l'essai clinique P801 constitue la source d'information sur l'efficacité clinique et les EI pour les besoins de la comparaison entre la sitagliptine et la rosiglitazone (8 mg), l'une comme l'autre associées à la metformine. Cet essai comporte un groupe de participants traités par la rosiglitazone, mais l'essai n'a pas la puissance statistique pour comparer la sitagliptine et la rosiglitazone. De plus, en se fondant sur l'essai clinique publié de Goldberg²², le fabricant suppose que la rosiglitazone (8 mg) et la pioglitazone (45 mg) produisent une diminution du taux d'HbA1c du même ordre et il s'inspire des résultats du groupe de la rosiglitazone de l'essai clinique P801 pour estimer l'efficacité de la pioglitazone (45 mg). Pour estimer l'efficacité de la rosiglitazone à la dose de 4 mg, l'essai clinique publié de Fonseca²³ devient la source d'information pour calculer un facteur de corrélation entre la dose et la réponse qui servira à adapter l'estimation de l'efficacité de la rosiglitazone à la dose de 8 mg. Enfin, les résultats de plusieurs essais cliniques publiés^{22,24-26} sont utilisés pour soutenir l'hypothèse que la rosiglitazone (4 mg) et la pioglitazone (30 mg) exerce le même effet sur l'HbA1c. Reste à

savoir si cette méthode permet de déterminer avec exactitude l'efficacité relative de la sitagliptine et des comparateurs.

- Absence de données probantes sur les patients pour qui le médicament serait assuré : Le fabricant désire que son médicament, la sitagliptine (associée à la metformine), soit couvert quand il est prescrit aux patients intolérants aux sulfonyles ou en présence de contre-indication aux sulfonyles. Il indique que ce critère d'utilisation a déjà été appliqué par les régimes d'assurance médicaments participant au PCEM à d'autres nouveaux antidiabétiques oraux, notamment aux glitazones et aux méglitinides dont l'usage est précisément réservé aux patients pour qui une sulfonyle est hors de question pour cause d'échec thérapeutique, d'intolérance ou de contre-indication. Le fabricant n'a pas transmis d'information provenant de son examen de dossiers de santé sur ce groupe de patients en particulier. En outre, le fabricant n'a pas offert non plus de données probantes tirées d'essais cliniques concernant ces patients. Nous ne savons pas vraiment si les résultats (sur les effets cliniques et la tolérabilité) provenant des essais cliniques disponibles peuvent s'appliquer à ce groupe de patients. Dans son examen clinique, le PCEM a passé en revue les données probantes de l'essai clinique P024²⁷, qui compare la sitagliptine et le glipizide (une sulfonyle absente sur le marché canadien) et qui mentionne que l'incidence des EI est légèrement plus élevée dans le groupe sous sitagliptine et metformine que dans le groupe du glipizide et de la metformine (voir le résumé à l'annexe III); il convient de souligner, toutefois, que les participants de cette étude ne sont pas les patients pour qui le fabricant désire que son médicament soit assuré. Dans l'indication approuvée de la sitagliptine, les sulfonyles sont des comparateurs appropriés, et leur coût (de 0,04 \$ à 1,49 \$ par jour) est inférieur à celui de la sitagliptine (█████ par jour).
- Exclusion de comparateurs pertinents : Le fabricant n'a pas pris en considération d'autres médicaments de rechange moins coûteux que la sitagliptine, employés dans la prise en charge du diabète de type 2 quand la glycémie est insuffisamment maîtrisée par la metformine seule, à savoir les méglitinides (répaglinide et natéglinide) et les inhibiteurs de la glucosidase alpha (acarbose). Ne pas tenir compte de ces solutions de rechange à moindre coût peut biaiser l'analyse en faveur de la sitagliptine.
- Limites inhérentes au critère de jugement substitutif (comportement de l'HbA1c) : la modélisation du fabricant s'inspire de la modélisation des résultats²¹ de l'étude UKPDS, qui établit une corrélation entre le taux d'HbA1c et des issues cliniques telles la morbidité et la mortalité, et leur coefficient d'utilité respectif. Dans son examen clinique, le PCEM souligne les limites que comporte le recours au critère substitutif de l'HbA1c. De plus, les études Cochrane sur la pioglitazone (2006)²⁸ et sur la rosiglitazone (2007)²⁹ constatent que ces deux médicaments produisent une diminution du taux d'HbA1c comparable à celle produite par d'autres antidiabétiques oraux, tout en concluant que les études publiées, d'au moins 24 semaines, sur la rosiglitazone ou la pioglitazone dans la prise en charge du diabète de type 2 n'offrent pas de données probantes convaincantes quant à leur influence favorable sur des issues cliniques comme la mortalité, la morbidité, les effets indésirables, les coûts et la qualité de vie associée à la santé. Cette conclusion accroît l'incertitude qui règne quant à la validité du critère de jugement substitutif (comportement de l'HbA1c).

Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique

- Dans quatre ECR à DI, l'effet supplémentaire exercé par la sitagliptine, associée à la metformine, sur le taux de référence de l'HbA1c se traduit par une baisse de -0,51 % à -1,0 %, dans le cadre de la comparaison entre le couple sitagliptine et metformine et le couple placebo et metformine. Les plus grandes diminutions absolues de l'HbA1c ont été observées dans l'essai clinique P053 (-1,0 %), qui compte des personnes souffrant de diabète de type 2 modéré ou grave, et dans l'essai clinique P036 (-1,4 % sous l'effet de la metformine à la dose de 1 000 mg associée à la sitagliptine et -1,8 % grâce à la metformine à la dose de 2 000 mg couplée à la sitagliptine) dont les participants manifestaient encore une réponse à la metformine.
- Les ECR sont de conception rigoureuse, et leurs méthodes de randomisation, d'insu et de dissimulation de l'affectation des ressources sont appropriées. Le caractère convaincant des données probantes sur le couple sitagliptine et metformine est ébranlé par le recours à des critères de jugement substitutifs, par la brève durée des essais et par les différentes doses de metformine dans l'évaluation du couple sitagliptine et metformine.
- Des données couvrant de longues périodes sont nécessaires pour résoudre certaines questions dont celle de la durabilité de l'efficacité du couple sitagliptine et metformine et celle de l'effet de ce couple sur l'activité et la survie des cellules bêta. De plus, les essais cliniques n'évaluent pas l'influence de la sitagliptine combinée avec la metformine sur les complications macrovasculaires et la mortalité, et cette influence ne peut être déterminée avec certitude sur la foi du comportement du critère substitutif de l'HbA1c.
- Le coût quotidien de la sitagliptine (■■■■ les 100 mg) est plus élevé que celui de la pioglitazone générique (de 1,12 \$ à 2,36 \$ à une dose allant de 15 mg à 45 mg), que celui du répaglinide (de 0,32 \$ à 0,68 \$ à une dose allant de 0,5 mg à 4 mg), que celui du natéglinide (de 0,56 \$ à 0,60 \$ à une dose allant de 60 mg à 180 mg) et que celui de l'acarbose (de 0,76 \$ à 1,05 \$ à une dose allant de 150 mg à 300 mg).

Recommandation finale du CCCEM — parue le 18 juin 2008

À la suite de l'examen minutieux des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, et des délibérations à ce sujet, le CCCEM a recommandé que la sitagliptine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

ANNEXE I : Méthodologie de l'examen clinique du PCEM

Méthode

Examineurs

- Deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique, en collaboration avec un spécialiste externe en endocrinologie, ont effectué l'étude méthodique d'essais cliniques et ont rédigé le résumé.
- Trois examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique ont rédigé la section des autres sujets.
- Le spécialiste externe en endocrinologie s'est chargé de la section des renseignements généraux sur le trouble.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs, internes et externes, spécialistes en pharmacoeconomie. Des membres du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) ont également participé à la mise au point du protocole.

Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie de recherche évaluée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE et MEDLINE par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 1, 2008) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 23 janvier 2008. Un système d'alerte périodique a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCEM le 21 mai 2008.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google^{MC} et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir de l'information supplémentaire sur des essais cliniques.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés. Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Critères de sélection

- Les études conformes aux critères de sélection énumérés au tableau 2 du présent rapport ont été retenues pour les besoins de l'étude méthodique.

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- Dans la mesure du possible et lorsque cela était pertinent, les examinateurs du PCEM ont calculé le risque relatif, le nombre de patients nécessaire à traiter, la différence moyenne, l'intervalle de confiance de 95 % et la valeur p.

Autres sujets

Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de 24 pages du rapport d'examen clinique du PCEM.

Sujets :

- Mécanisme d'action
- Information supplémentaire sur les effets néfastes
- Comparaison entre la sitagliptine et le glipizide (P024, P020x)
- Études sur la sitagliptine en monothérapie (P021, P023, P028)
- L'association de sitagliptine et de pioglitazone (P019)
- La sitagliptine en trithérapie : la sitagliptine, le glimépiride et la metformine (P035)
- HbA1c et l'étude UKPDS : validité des critères de jugement
- Activité des cellules bêta : validité du critère de jugement

Note : Ces autres sujets dont il est question dans l'examen clinique du PCEM ne sont pas forcément abordés dans l'aperçu. Quand ils le sont, ils sont présentés soit en entier, soit dans un résumé.

ANNEXE II : HbA1c et étude UKPDS : validité des critères de jugement

Objectif

Les ECR font beaucoup appel à l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à titre de critère de prévision substitutif des complications diabétiques (microvasculaires et macrovasculaires) et de la mortalité des suites du diabète. L'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) est l'étude la plus vaste et la plus longue sur le diabète de type 2; elle représente une source d'information précieuse sur le lien entre la régulation glycémique et l'évolution de l'état de santé du patient diabétique (type 2). Par conséquent, elle pourrait être utile dans la précision de la validité de l'HbA1c en tant que critère de jugement substitutif. L'objectif de la discussion sur ce sujet consiste à résumer les principales constatations de l'étude UKPDS quant à l'effet de la prise en charge intensive de la régulation glycémique sur l'évolution de l'état de santé du patient, à savoir la mortalité, les complications macrovasculaires et les complications microvasculaires (UKPDS 33), et de déterminer les avantages du point de vue macrovasculaire de l'emploi de la metformine dans le groupe de patients en surpoids soumis à un traitement antidiabétique intensif par la metformine (UKPDS 34)³⁰.

Résumé

Le volet 33¹ de l'étude UKPDS démontre que la prise en charge intensive de la régulation glycémique par une sulfonylurée ou l'insuline abaisse le risque de rétinopathie, mais pas de maladie macrovasculaire ni de mortalité, dans le diabète de type 2, et s'accompagne d'un risque accru d'hypoglycémie. Le volet 34³⁰ de l'étude UKPDS révèle que la metformine exerce non seulement un effet bénéfique sur la régulation glycémique mais également du point de vue cardiovasculaire chez les diabétiques présentant un surpoids; cependant, l'analyse globale subséquente ne confirme pas ce bienfait cardiovasculaire potentiel de la metformine. Des analyses observationnelles dans le volet 35³¹ de l'étude UKPDS appuient la corrélation entre le comportement de l'HbA1c et la survenue des complications macrovasculaires et microvasculaires.

Compte tenu des limites de l'étude UKPDS, la thèse voulant que la régulation glycémique intensive, dont témoigne le taux d'HbA1c, diminue le risque de complications microvasculaires du diabète de type 2, telles la rétinopathie et la néphropathie, n'est soutenue que par des données probantes issues d'ECR peu convaincantes. L'étude UKPDS ne fait pas ressortir de diminution importante des issues d'importance clinique du diabète de type 2 que sont la cécité et l'insuffisance rénale. De même, elle ne démontre pas de baisse statistiquement significative des issues cardiovasculaires, ni des décès, sauf chez les diabétiques présentant un surpoids, traités par la metformine. Les résultats de l'étude UKPDS, par leur manque de cohérence, soulignent la possibilité qu'un effet particulier à des médicaments ou à une classe de médicaments ait un impact important sur des issues cliniques, un impact qui ne tiendrait pas au taux d'HbA1c.

ANNEXE III : Comparaison entre la sitagliptine et le glipizide (P024 et P020x)

Objectif

L'étude P024²⁷ et la phase de prolongation de l'étude P020¹⁸ (P020X) ne satisfont pas les critères de sélection établis pour les besoins de l'étude méthodique parce que le comparateur, le glipizide, est une sulfonurée absente sur le marché canadien. L'objectif de la discussion sur ce sujet consiste à évaluer l'effet du couple sitagliptine et metformine comparativement à celui d'un représentant de la classe des sulfonurées.

Résumé

Dans l'étude P024, l'association de sitagliptine et de metformine n'est pas inférieure à l'association de glipizide et de metformine, selon la limite supérieure, établie au préalable, de l'intervalle de confiance de 95 % qui encadre la différence moyenne de taux d'HbA1c entre les deux groupes, soit 0,3 %, mais le taux d'abandons est plus élevé dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine que dans l'autre, pour cause d'inefficacité. Les données couvrant une période de 80 semaines de la phase de prolongation P020X confirment que la durabilité de l'effet du couple sitagliptine et metformine est semblable à celle de l'association de glipizide et de metformine.

Dans l'étude P024, l'incidence de fatigue, d'étourdissement, de rhinopharyngite, de sinusite, d'infection urinaire, d'arthrose et de douleur aux extrémités est plus élevée numériquement dans le groupe de la sitagliptine et de la metformine que dans le groupe du glipizide et de la metformine. Dans l'étude P024 comme dans la phase de prolongation P020X, les épisodes d'hypoglycémie sont moins nombreux et le poids diminue dans le groupe de l'association de sitagliptine et de metformine par rapport au groupe du glipizide et de la metformine.

RÉFÉRENCES

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43.
3. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. On-line appendix to: "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone". *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43.
4. Karasik A, Charbonnel B, Liu J, Wu M, Meehan A, Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes [résumé]. *Diabetes* 2006;55 Suppl 1:A119-A120.
5. Meininger G, Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meehan A. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in type 2 diabetes patients who were inadequately controlled on metformin alone [résumé]. *Diabetologia* 2006;49 Suppl 1:5-6.
6. Charbonnel B, Valensi P, Giral P. Efficacité et sécurité d'emploi de la sitagliptine en addition à un traitement en cours par la metformine chez des patients ayant un diabète de type 2 non contrôlé par la metformine en monothérapie [résumé]. *Diabetes Metab* 2007;33 Suppl 1:S18.
7. Salsali A, Pratley RE. Does addition of sitagliptin to metformin monotherapy improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(6):450-1.
8. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. In: *CDR submission binder: Januvia™ (sitagliptin phosphate) 25 mg, 50 mg, 100 mg tablets ; Company: Merck Frosst Canada Ltd. [présentation CONFIDENTIELLE du fabricant]*. Kirkland (QC): Merck Frosst Canada Ltd.; 2007.
9. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes [Epub ahead of print]. *Diabetes Obes Metab* 2008.
10. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87.
11. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Online appendix to: "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes". *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87.
12. Williams-Herman D, Xu L. Initial combination therapy with sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin leads to marked improvement in b-cell function in patients with type 2 diabetes [résumé]. *Diabetes* 2007;56 Suppl 1:A142.
13. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):537-50.
14. *CDR submission binder: Januvia™ (sitagliptin phosphate) 25 mg, 50 mg, 100 mg tablets ; Company: Merck Frosst Canada Ltd. [présentation CONFIDENTIELLE du fabricant]*. Kirkland (QC): Merck Frosst Canada Ltd.; 2007 Dec.

15. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Januvia (sitagliptin phosphate) tablets*. Company: Merck & Co., Inc. Application no.: 021995. Approval date: 10/16/2006 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2006. Accessible au : <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000TOC.htm> (consulté le 3 janvier 2008).
16. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Statistical review(s). In: *Januvia (sitagliptin phosphate) tablets*. Company: Merck & Co., Inc. Application no.: 021995. Approval date: 10/16/2006 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2006. Accessible au : <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000TOC.htm> (consulté le 3 janvier 2008).
17. *Health Canada reviewer's report: Januvia (sitagliptin phosphate monohydrate) tablets, 25, 50 and 100 mg* [rapport interne **CONFIDENTIEL**]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2008.
18. Karasik A, Wu M, Williams-Herman D, Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy provides sustained glycemic control over 54 weeks, with a low incidence of hypoglycemia and with weight loss [résumé]. *Diabetes* 2007;56 Suppl 1:A139.
19. *Guidance for industry: diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention: draft guidance*. Rockville (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2008. Accessible au : <http://www.fda.gov/cder/guidance/7630df.pdf> (consulté le 24 mars 2008).
20. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29(9):2137-9.
21. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47(10):1747-59.
22. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28(7):1547-54.
23. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(13):1695-702.
24. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(11):1605-11.
25. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004;26(5):744-54.
26. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;22(12):1395-409.
27. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
28. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006060.

29. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006063.
30. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
31. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.