



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

18 juillet 2012

#### **XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés**

**B/28 (CIP : 379 330-8)**

**B/50 (CIP : 570 744-8)**

sitagliptine

Liste I

Code ATC : A10BH01 (inhibiteur de la DPP- 4 ou gliptine)

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21 mars 2007

*XELEVIA est un co-marketing de JANUVIA 100 mg.*

#### **VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé**

**B/56 (CIP : 386 779-7)**

sitagliptine/metformine

Liste I

Code ATC : A10BD07 (association d'antidiabétiques oraux)

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 16 juillet 2008

*VELMETIA est un co-marketing de JANUMET 50 mg/1 000 mg.*

#### **Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT**

##### Motif de l'examen :

Inscription Sécurité Sociale (B/28) et Collectivités (B/28 et B/50) dans les extensions d'indications suivantes pour XELEVIA :

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

- en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée
- en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. » (date des extensions d'indication : 9 novembre 2009 – procédure centralisée)

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/56) dans l'extension d'indication suivante pour VELMETIA :

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

- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.» (date de l'extension d'indication : 28 octobre 2009 – procédure centralisée)

*Les firmes ne sollicitent l'inscription Sécurité Sociale et Collectivités que pour l'indication en association à l'insuline. Cependant, la Commission de la transparence a décidé de se prononcer dans l'ensemble des extensions d'indications et cela dans le cadre du bon usage du médicament dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.*

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principes actifs

sitagliptine pour XELEVIA  
sitagliptine/metformine pour VELMETIA

## 1.2. Indications thérapeutiques

### Pour XELEVIA

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

#### En monothérapie :

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

#### En bithérapie orale, en association :

- à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*Indication déjà évaluée par la CT - cf avis du 19 décembre 2007*)
- à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. (*Indication déjà évaluée par la CT - cf avis du 24 juin 2009*)
- à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*Indication déjà évaluée par la CT - cf avis du 6 juin 2007 mais obsolète, les glitazones n'étant plus disponibles en France*)

#### En trithérapie orale, en association :

- à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*indication déjà évaluée par la CT cf avis du 24 juin 2009*)
- à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*Indication ne pouvant être évaluée par la CT les glitazones n'étant plus disponibles en France*)

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

### Pour VELMETIA

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

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine (*Indication déjà évaluée par la CT - cf avis du 29 avril 2009*)

- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (*Indication déjà évaluée par la CT - cf avis du 29 avril 2009*)
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (*Indication ne pouvant être évaluée par la CT les glitazones n'étant plus disponibles en France*)
- **en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.»**

### 1.3. Posologie

#### Pour XELEVIA

« La posologie de XELEVIA est de 100 mg une fois par jour. Quand XELEVIA est utilisé en association à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue, et XELEVIA administré de façon concomitante.

Quand XELEVIA est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose de XELEVIA, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour. XELEVIA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

#### Patients insuffisants rénaux

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre anti-diabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  50 ml/min), aucune adaptation posologique de XELEVIA n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr  $\geq$  30 ml/min et  $<$  50 ml/min), la posologie de XELEVIA est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr  $<$  30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de XELEVIA est de 25 mg une fois par jour. XELEVIA peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse.

Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par XELEVIA et périodiquement par la suite.

#### Patients insuffisants hépatiques

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. XELEVIA n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. On dispose de données limitées de tolérance chez les patients âgés  $\geq$  75 ans. La prudence est donc requise.

### Enfants

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, XELEVIA n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans. »

### Pour VELMETIA dans l'extension d'indication à examiner

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

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

La posologie de VELMETIA doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque VELMETIA est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

VELMETIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/mn) (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

#### Insuffisance hépatique

VELMETIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP).

#### Sujets âgés

La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, VELMETIA doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). On dispose de données limitées de tolérance pour la sitagliptine chez les patients âgés de plus de 75 ans. La prudence est donc requise.

#### Population pédiatrique

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, VELMETIA n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

VELMETIA doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. »

#### 1.4. Mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)

##### « Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémiant

Au cours des essais cliniques réalisés avec XELEVIA soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (par exemple metformine), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Lorsque la sitagliptine était ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo. **Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée.**

##### Insuffisance rénale

XELEVIA est excrété par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de XELEVIA similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre anti-diabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées.

##### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par XELEVIA, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. **Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par XELEVIA**, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter XELEVIA, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète. »

##### Pancréatite

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, XELEVIA sera arrêté ainsi que les autres médicaments potentiellement suspects.

Ces mêmes mises en gardes sont retrouvées dans le RCP de VELMETIA.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

A	Voies digestives et métabolisme
A10	Médicaments du diabète
A10B	Antidiabétiques, hors insuline
A10BH	inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
A10BH01	sitagliptine

A :	Voies digestives et métabolisme
A10 :	Médicaments du diabète
A10B :	Antidiabétiques, hors insuline
A10BD :	Association d'antidiabétiques oraux
A10BD07:	sitagliptine / metformine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- En monothérapie, une autre gliptine dispose d'une indication AMM.  
Il s'agit de la linagliptine (TRAJENTA) indiquée « dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes, en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. » (*SMR insuffisant octroyé par la Commission dans son avis du 20 juin 2012*)
- -En association à l'insuline, aucune autre gliptine ne dispose de l'indication AMM à ce jour.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en monothérapie :
  - metformine
  - sulfamides
  - répaglinide
  - inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales
- en association à l'insuline :
  - metformine
  - sulfamides hypoglycémisants
  - incrétino mimétique par voie injectable (exénatide<sup>1</sup>)

<sup>1</sup> BYETTA (exénatide) a reçu le 16 février 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. »

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni :

- une étude de phase III (étude P049<sup>2</sup>), randomisée en double aveugle, comparant la sitagliptine à la metformine selon une hypothèse de non-infériorité,
- une étude de phase III (étude P051<sup>3</sup>), randomisée, en double aveugle, évaluant versus placebo, la sitagliptine en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine, chez des patients insuffisamment contrôlés par insulinothérapie à dose stable.

#### 3.1. Résultats d'efficacité

##### 3.1.1. Etude en monothérapie (étude P049)

Objectif et méthodologie : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la sitagliptine à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, après 24 semaines de traitement.

##### Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 18 ans, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 6,5\%$  et  $\leq 9\%$ ) par un régime alimentaire et l'exercice physique et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 4 mois.

##### Schéma d'administration :

Ont été randomisés 1 050 patients pour recevoir :

- soit la sitagliptine à la posologie de 100 mg/jour (n=528)
- soit la metformine à la posologie initiale de 500 mg/j qui a été augmentée jusqu'à 1 000 mg 2 fois/j, sur une période maximale de 5 semaines<sup>4</sup> (n=522).

Tous les patients devaient suivre le programme de régime alimentaire et d'exercice physique recommandé pendant toute la durée de l'étude.

##### Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale

La sitagliptine devait être considérée comme non-inférieure à la metformine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements (sitagliptine – metformine) était inférieure à 0,4%<sup>5</sup>.

##### Principal critère secondaire de jugement après 24 semaines de traitement :

- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c  $< 6,5\%$

##### Résultats :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient :

- âgés en moyenne de 56 ans,
- en majorité obèses (IMC moyen de 30,8 kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 12,4  $\pm$  6.6 ans.

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

<sup>3</sup> Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010 Feb;12:167-77

<sup>4</sup> En cas d'intolérance, la dose de metformine était réduite à 1 000 mg/j.

<sup>5</sup> La sitagliptine et la metformine ont été utilisées à la posologie optimale recommandée par leur AMM. Le seuil de non infériorité retenu est celui habituellement utilisé dans l'évaluation des antidiabétiques.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 7,2± 0,7%.  
 Une dose de metformine de 2 000 mg était reçue par 93,7% des patients randomisés.

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus (population Per Protocole)

<b>Age (années)</b>				
Groupe de traitement	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	455	56,3 + 10,7	57,0	20,0 à 78,0
Metformine	439	55,7 + 10,3	56,0	28,0 à 78,0
Global	894	56,0 + 10,5	57,0	20,0 à 78,0
<b>Indice de Masse Corporelle(kg/m<sup>2</sup>)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	455	30,7 + 4,7	30,5	20,3 à 40,0
Metformine	437	30,9 + 4,9	30,6	20,3 à 40,6
Global	892	30,8 + 4,8	30,5	20,3 à 40,6
<b>Valeur HbA1c (%)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	455	7,2 + 0,7	7,1	5,7 à 10,4
Metformine	439	7,2 + 0,7	7,1	5,6 à 10,1
Global	894	7,2 + 0,7	7,1	5,6 à 10,4
<b>Distribution de l'HbA1c</b>				
	N	Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion		
		<7%	≥7 and <8%	≥8%
Sitagliptine	455	199 (43,7)	182 (40,0)	74 (16,3)
Metformine	439	182 (41,5)	184 (41,9)	73 (16,6)
Global	894	381 (42,6)	366 (40,9)	147 (16,4)
<b>Glycémie à jeun (mg/dL)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	453	142,4 + 31,9	136,0	46,0 à 267,0
Metformine	436	141,9 + 33,1	135,0	63,0 à 319,0
Global	889	142,2 + 32,5	136,0	46,0 à 319,0
<b>Ancienneté du diabète de type 2 (années)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	455	2,6 + 3,9	1,0	0,0 à 27,0
Metformine	439	2,1 + 3,5	0,9	0,0 à 30,0
Global	894	2,4 + 3,7	1,0	0,0 à 30,0

Critère principal de jugement :

Tableau 2 : évolution du taux d'HbA1c à 24 semaines dans la population Per Protocole :

Groupe de traitement	N	Moyenne initiale du taux d'HbA1c (ET)	Moyenne à la semaine 24 (ET)	Modification à la semaine 24 par rapport au taux initial	
				Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %) †
Sitagliptine	455	7,22 (0,73)	6,80 (0,71)	-0,42 (0,03)	-0,43 (-0,48, -0,38)
Metformine	439	7,25 (0,69)	6,68 (0,62)	-0,57 (0,03)	-0,57 (-0,62, -0,51)
Différence estimée Sitagliptine versus metformine				Différence des moyennes des MC (IC à 95 %) : <b>0,14 (0,06, 0,21)</b>	

Après 24 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et metformine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,14% IC95% [0,06 ; 0,21]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de la sitagliptine par rapport à la metformine a été démontrée.

Ce résultat a été confirmé dans la population ITT.

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent alors qu'ils continuent à diminuer dans le groupe metformine.

### Critère secondaire de jugement :

L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c <6,5%) a été atteint par 33,6% des patients sous sitagliptine (153/455) et 39,2% des patients sous metformine (172/439).

### 3.1.2. Etude en association à l'insuline avec ou sans metformine (étude P051)

Objectif et méthodologie : Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association insuline + sitagliptine à celles de l'association insuline + placebo (avec ou sans metformine) après 24 semaines de traitement.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée selon la prise associée ou non de metformine, le type d'insuline reçue (insuline mixte<sup>6</sup> ou insuline d'action intermédiaire/ lente), la réalisation ou non d'un repas d'épreuve pour l'évaluation des paramètres d'insulino-résistance.

### Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 21 ans, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7,5\%$  et  $\leq 11\%$ ) par une insulinothérapie par insulines mixte, lentes ou intermédiaire, à doses stables pendant 10 semaines,  $\pm$  metformine à dose stable  $\geq 1500$  mg/j.

Critères de non inclusion : traitement par sulfamides hypoglycémiant, glinides, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou exénatide au cours des 3 derniers mois, exposition antérieure à la sitagliptine, recours à l'insuline rapide préprandiale ( $>1$  injection/j)<sup>7</sup>.

### Schéma d'administration :

Ont été randomisés 641 patients pour recevoir :

- soit l'association insuline à dose stable + sitagliptine 100 mg/j  $\pm$  metformine (n=322)
- soit l'association insuline à dose stable + placebo  $\pm$  metformine (n=319).

### Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 270 patients dans les deux groupes de traitement pour mettre en évidence une différence de  $0,5\% \pm 1,0\%$  sur la variation du taux d'HbA1c avec une puissance de 99% et un risque alpha global de 0,05.

Des analyses sur ce critère de jugement, prévues au protocole, dans des sous groupes de patients (en fonction du traitement hypoglycémiant à l'inclusion, de la valeur initiale du taux d'HbA1c, de l'IMC, de l'ancienneté du diabète) ont été réalisées. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'ayant été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut donc être exclue. En conséquence, on ne peut conclure sur la base de ces analyses exploratoires qui ne sont donc pas présentées.

### Principaux critères secondaires de jugement après 24 semaines de traitement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun (GAJ) et de la glycémie post-prandiale (GPP)<sup>8</sup>
- le contrôle glycémique obtenu dans les sous-groupes avec ou sans metformine
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5% et <7%

Les tests ont été hiérarchisés<sup>9</sup> et une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été utilisée pour éviter une surestimation de l'effet.

<sup>6</sup> Insuline mixte = mélange d'insulines d'action intermédiaire+d'action rapide

<sup>7</sup> Cependant, les patients recevant de l'insuline mixte (comportant de l'insuline d'action rapide) et ceux n'ayant recours à l'insuline rapide qu'occasionnellement ( $\leq 3$  fois/semaine) pouvaient être inclus

<sup>8</sup> Evaluée 2 heures après un repas standardisé apportant environ 460 kilocalories, sous forme de 75 g d'hydrates de carbone, 9 g de graisses et 18 g de protéines

#### Autre critère :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base dans les strates de patients traités ou non par metformine<sup>10</sup>

#### Résultats :

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés ayant reçu ou non au moins une dose de traitement (305/322 patients dans le groupe sitagliptine, 312/319 patients dans le groupe placebo)<sup>11</sup>.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient :

- âgés en moyenne de 58 ans (22% des patients étaient âgés de 65 ans et plus),
- en majorité obèses (IMC moyen de 31,0 kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 12,4 ± 6.6 ans.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,7 ± 0.9%. La majorité des patients (42%) avaient une HbA1c comprise entre 8 et 9%. 23,6% des patients avaient un taux d'HbA1c inférieur à 8% et un taux d'HbA1c compris entre 9 et 10% concernait également 23,6% des patients. A noter qu'à l'inclusion les taux d'HbA1c étaient élevés.

27,9% des patients étaient traités par insuline seule et 72,1% recevaient l'association insuline+metformine. La majorité des patients (73,6%) recevait une insuline d'action intermédiaire ou lente et 26,4% une insuline mixte. Des doses d'insuline stables depuis plus de 6 mois étaient observées chez 75% des patients.

Les doses quotidiennes moyennes d'insuline utilisées étaient de :

- o 44,3 U/j (44,2 U/j pour le groupe sitagliptine et 44,5 U/j pour le groupe placebo) pour l'insuline intermédiaire ou les analogues d'action lente,
- o 70,9 U/j pour l'insuline mixte (67,4 U/j pour le groupe sitagliptine et 74,5 U/j pour le groupe placebo).

La dose moyenne de metformine reçue a été de 2 010 mg dans le groupe sitagliptine et de 1 969,5 mg dans le groupe placebo.

---

<sup>9</sup> Les hypothèses sur les critères secondaires étaient testées selon la hiérarchie suivante : variation d'HbA1c dans le sous-groupe de patients traités par insuline intermédiaire/lente, variation de la GPP, variation de la GAJ, proportion de patients ayant atteint une HbA1c < 7.0%, proportion de patients ayant atteint une HbA1c < 6.5%.

<sup>10</sup> Ces patients n'étaient pas définis par le protocole comme un sous groupe

<sup>11</sup> Dans cette analyse, n'ont pas été inclus les patients ayant eu une adaptation de dose d'insuline. Il n'y a pas eu de modification des doses moyennes quotidiennes d'insuline au cours de l'étude dans le groupe sitagliptine. Les modifications moyennes ont été de +1.6 U/j (7.0) dans le groupe placebo en raison d'un contrôle glycémique insuffisant.

Tableau 3 : caractéristiques des patients inclus

<b>Age (années)</b>					
Groupe de traitement	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	322	58,3 + 9,1	58,0	25,0 à 80,0	
Placebo	319	57,2 + 9,3	58,0	28,0 à 82,0	
Global	641	57,8 + 9,2	58,0	25,0 à 82,0	
<b>Indice de Masse Corporelle(kg/m<sup>2</sup>)</b>					
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	322	31,4 + 5,4	31,1	20,6 à 43,3	
Placebo	319	31,4 + 5,0	30,9	20,3 à 49,3	
Global	641	31,4 + 5,2	31,1	20,3 à 49,3	
<b>Valeur HbA1c (%)</b>					
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	322	8,7 + 0,9	8,6	6,6 à 12,1	
Placebo	319	8,6 + 0,9	8,6	6,6 à 11,7	
Global	641	8,7 + 0,9	8,5	6,6 à 12,1	
<b>Distribution de l'HbA1c</b>					
	N	Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion			
		<8%	≥8 and <9%	≥9 and <10%	≥10%
Sitagliptine	322	68 (21,1)	137 (42,5)	80 (24,8)	37 (11,5)
Placebo	319	83 (26,0)	132 (41,4)	71 (22,3)	33 (10,3)
Global	641	151 (23,6)	269 (42,0)	151 (23,6)	70 (10,9)
<b>Glycémie à jeun (mg/dL)</b>					
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	322	175,6 + 51,8	165,0	63,0 à 376,0	
Placebo	319	178,7 + 59,6	170,0	61,0 à 704,0	
Global	641	177,1 + 55,8	168,0	61,0 à 704,0	
<b>Glycémie post prandiale (mg/dL)</b>					
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	298	295,2 + 72,3	286,0	112,0 à 587,0	
Placebo	301	295,8 + 73,2	289,0	116,0 à 609,0	
Global	599	295,5 + 72,7	288,0	112,0 à 609,0	
<b>Ancienneté du diabète de type 2 (années)</b>					
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes	
Sitagliptine	322	12,9 + 7,2	12,0	1,0 à 40,0	
Placebo	319	12,0 + 5,9	12,0	0,1 à 36,0	
Global	641	12,4 + 6,6	12,0	,01 à 40,0	
<b>Traitements hypoglycémisants</b>					
	insuline seule		insuline + metformine		Total
	N (%)		N (%)		N
Sitagliptine	93 (28,9)		229 (71,1)		322
Placebo	86 (27,0)		233 (73,0)		319
Global	179 (27,9)		462 (72,1)		641
	insuline mixte		insuline intermédiaire ou lente		Total
	N (%)		N (%)		N
Sitagliptine	87 (27,0)		235 (73,0)		322
Placebo	82 (25,7)		237 (74,3)		319
Global	169 (26,4)		472 (73,6)		641
<b>Traitements hypoglycémisants : utilisation de la metformine en fonction du type d'insuline</b>					
	insuline mixte		insuline d'action intermédiaire ou lente		Total
	avec metformine	sans metformine	avec metformine	sans metformine	N
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Sitagliptine	52 (16,1)	35 (10,9)	177 (55,0)	58 (18,0)	322
Placebo	48 (15,0)	34 (10,7)	185 (58,0)	52 (16,3)	319
Global	100 (15,6)	69 (10,8)	362 (56,5)	110 (17,2)	641

## Critère principal de jugement :

Tableau 4 : évolution du taux d'HbA1c à 24 semaines :

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (écart type)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (DS)	Différence/comparateur moyenne, IC 95%
insuline + sitagliptine ± metformine	305	8,72 (0,88)	-0,65 (0,05)	- 0,56 [-0,70 ; -0,42] p<0,001
insuline + placebo ± metformine	312	8,64 (0,95)	-0,07 (0,05)	

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous insuline + sitagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre sitagliptine et placebo : -0,56%, IC95% [-0,70 ; -0,42] ; p<0,001).

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent.

Dans une analyse complémentaire de ce critère prévue par le protocole, la différence entre sitagliptine et placebo a été de -0,65% (IC95% [-0,91 ; -0,39] ; p<0,001) dans la strate de patients n'ayant pas reçu la metformine (N=165/617) et de -0,53% (IC95% [-0,69 ; -0,37] ; p<0,001) dans la strate de patients ayant reçu la metformine (N=452/617).

## Critères secondaires de jugement :

### ➤ variation moyenne de la glycémie post prandiale (GPP) :

Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante de la GPP a été observée dans le groupe sitagliptine + insuline ± metformine (n=39,0mg/dl, n=240) que dans le groupe placebo + insuline ± metformine (-3,1mg/dl, n=257) : différence entre les traitements de -36,1 mg/dl IC95% [- 4,7 ; - 25,1], p<0,001.

### ➤ variation moyenne de la glycémie à jeun (GAJ) :

Après 24 semaines de traitement, la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante chez les patients du groupe sitagliptine + insuline ± metformine (-20,7 mg/dl, n=310) que chez ceux du groupe placebo + insuline ± metformine (-8,0 mg/dl, n=313), différence entre les traitements de -15,0mg/dl, IC95% [-23,4 ; -6,5], p<0,001.

### ➤ pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7%

L'objectif thérapeutique sous insulinothérapie a été atteint par 12,8% des patients analysés du groupe sitagliptine (39/305) et 5,1% des patients du groupe placebo (16/312).

## **3.2. Données de tolérance**

### 3.2.1. Tolérance issue de l'étude en monothérapie (étude P049)

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 198/528 (37,5%) patients du groupe sitagliptine et chez 215/522 (41,2%) patients du groupe metformine.

Neuf patients (1,7 %) du groupe sitagliptine ont rapporté 17 épisodes d'hypoglycémie versus 17 patients (3,3 %) du groupe metformine ayant rapporté 23 épisodes.

Des événements indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale) ont concerné 61 patients du groupe sitagliptine (11,6%) et 108 patients du groupe metformine (20,7%).

Une perte de poids a été observée dans les 2 groupes de traitement, avec un baisse plus importante dans le groupe metformine(-1,9kg) que dans le groupe sitagliptine (-0,6 kg).

Les arrêts de traitement ont concerné 141 patients : 64 dans le groupe sitagliptine, 77 dans le groupe metformine. Les principaux motifs ont été les suivants :

- survenue d'événements indésirables chez 28 patients (9 sous sitagliptine dont 3 pour des hypoglycémies imputables au traitement, 19 sous metformine dont 12 pour un événement imputable au traitement)
- écart au protocole chez 29 patients (14 sous sitagliptine, 15 sous metformine)
- retrait du consentement chez 41 patients (18 sous sitagliptine, 23 sous metformine).

### 3.2.2. Tolérance issue de l'étude en association à l'insuline avec ou sans metformine (étude P051)

Il a été observé au moins un événement indésirable chez 168/322 patients (52,2%) du groupe sitagliptine et 137/319 patients (42,9%) du groupe placebo.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 50/322 patients du groupe sitagliptine (15,5%) et 27/319 (8,5%) du groupe placebo.

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- des infections (grippe, rhinopharyngite, infections urinaires, infections des voies respiratoires supérieures) chez 20,8% des patients sous sitagliptine, 17,9% des patients sous placebo
- des hypoglycémies chez 15,5% des patients sous sitagliptine (soit 50 patients ayant eu au total 155 épisodes hypoglycémiques), 7,8% des patients sous placebo (soit 25 patients ayant eu au total 76 épisodes). La plupart des événements hypoglycémiques ont été d'intensité légère à modérée.

Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de variation du poids.

Des 5 cas rapportés de diminution de la clairance de la créatinine dans le groupe sitagliptine, qualifiés d'intensité légère (1 cas) à modérée (4 cas), seulement 2 ont été considérés comme liés au traitement. Ces effets vont être inclus dans le RCP<sup>12</sup>.

Les arrêts de traitements dus à un événement indésirable ont concerné 11 patients du groupe sitagliptine (dont liés au traitement chez 3 patients) et 4 du groupe placebo (aucun événement lié au traitement).

### 3.2.3. Modifications Post-AMM du RCP de XELEVIA/VELMETIA concernant la tolérance (modifications en date du 26 novembre 2010 et 24 août 2011)

Depuis la commercialisation, le RCP a été mis à jour car les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés (fréquence non connue) : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash, urticaire, **vascularite cutanée**, et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ; **pancréatite**, arthralgie et myalgie.

L'information résumée par l'EMA sur certains de ces événements est la suivante :

- Pancréatite :

Dans les essais cliniques, le nombre de cas rapportés est très faible. Depuis la mise sur le marché de la sitagliptine, 108 cas de pancréatite (aiguë) ont été notifiés dont 38 insuffisamment documentés. Pour les 2 cas fatals observés, plusieurs co-morbidités et traitements concomitants représentaient des facteurs confondants. Au vu des données disponibles, une relation causale entre le médicament et l'effet ne peut être exclus.

- Vascularite cutanée :

Au total 15 cas ont été notifiés (notifications spontanées ou lors des essais cliniques), avec de nombreux facteurs confondants dans la majorité des cas. Du fait que des réactions d'hypersensibilité sont déjà des effets connus de la sitagliptine et d'1 cas de

<sup>12</sup> Parmi ces 5 cas, 3 ont donné lieu à un arrêt de l'essai.

vasculairite cutanée avec réintroduction du produit positive, une relation causale est retenue comme vraisemblable.

#### 3.2.4. Actualisation des données groupées des études cliniques

Cette analyse a concerné 19 études de phase IIb et III, randomisées en double aveugle, d'une durée de 12 semaines à 2 ans. Par rapport à l'évaluation qu'en avait faite la CT en 2009 dans l'avis XELEVIA, 6 nouveaux essais publiés ont été ajoutés.

L'analyse des données s'est limitée aux études durant lesquelles XELEVIA a été administré à la dose de 100 mg/jour, posologie conforme à l'AMM.

Les études sélectionnées ont inclus des patients traités par la sitagliptine en monothérapie, ou d'emblée en bithérapie avec la metformine ou la pioglitazone, ou en addition à un ou deux autre(s) ADO(s) (metformine, pioglitazone, sulfamide+metformine, insuline+metformine, metformine+rosiglitazone).

Les patients des bras comparateurs "non exposés" étaient traités par placebo, par monothérapie ADO (metformine, glitazone, sulfamide) ou insuline seule, ou par associations d'ADO (sulfamide+metformine, metformine+rosiglitazone) ou d'insuline+metformine.

Un total de 10 246 patients a été inclus dans cette actualisation :

- 5429 pour les groupes traités par XELEVIA, pendant une durée moyenne de 282 jours (dont 1805 patients traités  $\geq$  1 an et 584 traités pendant 2 ans),
- 4817 pour les groupes contrôles « non-exposés » à XELEVIA, durant en moyenne 259 jours (dont 1320 patients traités  $\geq$  1 an et 470 traités pendant 2 ans).

Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans (extrêmes 19-91), 18% d'entre eux ayant 65 ans ou plus. L'ancienneté moyenne du diabète est de 3.5 ans et l'HbA1c basale moyenne de 8.4%. Dans cette population, 11% des patients étaient en prévention cardiovasculaire secondaire à l'inclusion et 82% avaient un autre facteur de risque cardiovasculaire associé (HTA dans 55% des cas, dyslipidémie dans 50% des cas, tabagisme dans 40% des cas).

L'incidence des événements indésirables liés au traitement selon l'investigateur a été significativement plus élevée dans le groupe "non exposé", principalement en raison des hypoglycémies liées aux sulfamides hypoglycémisants : différence inter-traitement exprimée en taux pour 100 patients-années de -6.4% IC95% [-8.7 ; -4.1].

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes, à l'exception des :

- troubles métaboliques et de la nutrition : l'incidence pour 100 patients-années a été de 9.3% dans le groupe sitagliptine et de 16.3% dans le groupe "non-exposé" (différence: -6.8% IC95% [-8.5 ; -5.2]). Cette différence en faveur de la sitagliptine s'explique principalement par une plus grande incidence des hypoglycémies dans le groupe contrôle « non exposé » ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : l'incidence pour 100 patients-années a été de 8.6% dans le groupe sitagliptine par rapport à 7.3% dans le groupe "non-exposé" (différence: +1.3% IC95% [0.1 ; 2.5]). Cette différence est principalement due à une fréquence supérieure des effets à type de dermatite de contact, rash maculaire et acné dans le groupe sitagliptine par rapport au groupe "non exposé".

L'incidence des événements cardiovasculaires, hépatiques et liés à des infections ont été similaires dans les 2 groupes de traitement.

### 3.2.5. Tolérance issue du dernier PSUR (couvrant la période du 4 août 2009 au 3 août 2011)

L'analyse des données du dernier PSUR international de XELEVIA est en accord avec l'information sur le risque tel qu'il figure dans l'AMM actuelle. La tolérance est étroitement surveillée dans le cadre du PGR international.

A noter qu'en complément du PGR européen de XELEVIA/VELMETIA, l'Afssaps a mis en place un suivi renforcé de pharmacovigilance national plus particulièrement ciblé sur la surveillance des troubles infectieux, des troubles gastro-intestinaux, des affections rhumatologiques et des troubles neuro-psychiatriques.

Au total, 7 496 rapports d'événements indésirables ont été identifiés, incluant 1 972 rapports de cas graves. Vingt-sept des 7 496 rapports étaient issus des études et les 7 469 autres rapports étaient des notifications spontanées par des professionnels de santé.

Les cas les plus fréquemment rapportés ont été :

- des affections gastro-intestinales, avec un total de 1 933 rapports incluant 2 488 événements, principalement pancréatite (459 événements), nausées (268) et diarrhée (244)
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané avec 1 190 événements, essentiellement éruption cutanée (317 cas), prurit (178 cas) et urticaire (105 cas)
- des troubles du métabolisme et de la nutrition avec 850 événements dont hypoglycémie (628 événements), diminution de l'appétit (78 événements) et hyperglycémie (38 événements).

Durant cette période, il y a eu 1 972 rapports d'événements indésirables graves qui ont décrit 3 114 événements graves survenus avec sitagliptine dont 459 pancréatites, 133 pancréatites aiguës, 127 surdosages, 165 hypoglycémies (90% des événements hypoglycémiques étant survenus en présence de traitements concomitants, metformine, insuline, sulfamides hypoglycémisants, connus pour majorer le risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sitagliptine).

### **3.3. Conclusion**

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la sitagliptine repose sur :

- une étude de phase III (étude P049), randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la sitagliptine à la metformine, après 24 semaines de traitement, chez 1 050 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 4 mois.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 56 ans, en majorité obèses et leur taux moyen d'HbA1c était de  $7,2 \pm 0,7\%$ .

Après 24 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et metformine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,14% IC95% [0,06 ; 0,21]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de la sitagliptine par rapport à la metformine a été démontrée. Ce résultat a été confirmé dans la population ITT.

L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c <6,5%, critère secondaire de jugement) a été atteint par 33,6% des patients sous sitagliptine (153/455) et 39,2% des patients sous metformine (172/439) ce qui est faible.

Cette étude a évalué les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Chez les patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, on ne dispose pas de données.

- une étude de phase III (étude P051), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association insuline + sitagliptine ± metformine à celles de l'association insuline + placebo ± metformine, après 24 semaines de traitement, chez 641 patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une insulinothérapie par insulines mixte, lentes ou intermédiaire, à doses stables pendant 10 semaines.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans, obèses, avec un taux d'HbA1c comprise entre 8 et 9% pour la majorité des patients et 72,1% d'entre eux recevaient l'association insuline+metformine.

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été plus importante chez les patients sous insuline + sitagliptine ± metformine que chez ceux sous insuline + placebo ± metformine (différence entre sitagliptine et placebo : -0,56%, IC95% [-0,70 ; -0,42] ; p<0,001). Cette diminution est du même ordre de grandeur dans les strates de patients ayant reçu ou non la metformine.

L'objectif thérapeutique sous insulinothérapie a été atteint par 12,8% des patients analysés du groupe sitagliptine (39/305) et 5,1% des patients du groupe placebo (16/312). Le taux de patients répondeurs est faible.

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement dans chacune des études. Cet effet est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes<sup>13</sup> mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines<sup>14, 15, 16</sup>.

Les principaux événements indésirables ont été des hypoglycémies et des troubles gastro-intestinaux dans l'étude en monothérapie, des infections et des hypoglycémies dans l'étude en association à l'insuline.

Depuis la commercialisation des spécialités contenant de la sitagliptine, le RCP a été mis à jour car les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés (fréquence non connue) : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash, urticaire, vascularite cutanée, et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ; pancréatite, arthralgie et myalgie.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la sitagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence<sup>17</sup>.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours.

<sup>13</sup> Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- o -1 à -1,5% avec la metformine
- o -1 à -1,5% avec les sulfamides
- o -0,8% avec les glinides
- o -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglycosidases.

<sup>14</sup> Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

<sup>15</sup> Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2

<sup>16</sup> Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors . Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, Vol 34, Supplement 2, May 2011

<sup>17</sup> T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ\_ 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### 4.1.1. En monothérapie

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

XELEVIA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Dans l'indication en monothérapie, l'efficacité de XELEVIA n'est démontrée que dans une étude de non infériorité versus metformine. Une étude de supériorité versus des comparateurs actifs tels que metformine ou sulfamides aurait permis d'apprécier l'apport de cette spécialité en monothérapie d'autant plus que la réduction observée avec ces comparateurs, ayant par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité<sup>18</sup>, est élevée (de l'ordre de -1 à -1,5%). Par ailleurs, le taux de patients répondeurs (HbA1c < 6,5%) à une monothérapie par XELEVIA est faible (33,6% des patients sous sitagliptine versus et 39,2% des patients sous metformine).

Cette étude a évalué les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Chez les patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, on ne dispose pas de données.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA, en monothérapie, ne peut être qualifié.

Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en monothérapie. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques (principalement metformine et sulfamides). En cas de contre indication à la metformine, sont recommandés principalement les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline en cas d'insuffisance rénale modérée, l'insuline en cas d'insuffisance rénale sévère. En cas d'échec d'une monothérapie correctement menée avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, le passage à une bithérapie peut être envisagé.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de XELEVIA en monothérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités de santé publique établies<sup>19</sup>.

Au vu des résultats de l'essai clinique de non infériorité versus metformine dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact de XELEVIA sur le contrôle glycémique des patients traités. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie des patients traités.

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, y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité XELEVIA n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XELEVIA dans cette indication.

<sup>18</sup> 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, 854-65

<sup>19</sup> Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

Ainsi, la Commission de la transparence, considère que le service médical rendu par la spécialité XELEVIA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

#### 4.1.2. En bithérapie, en association à l'insuline

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

XELEVIA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Dans l'étude réalisée versus placebo en addition à l'insuline, seulement 27,9% des patients étaient traités à l'inclusion par insuline seule. Ainsi, la bithérapie insuline + sitagliptine a été évaluée chez un très faible nombre de patients.

Une étude comparant l'association insuline + sitagliptine versus insuline + metformine ou versus insuline + sulfamide aurait permis de quantifier l'intérêt et l'apport de cette bithérapie ne faisant l'objet d'aucune recommandation. En effet, les seuls antidiabétiques recommandés en association à l'insuline et utilisés en pratique sont la metformine et les sulfamides.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA, en bithérapie, en addition à l'insuline ne peut être qualifié.

Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en bithérapie en association à l'insuline. En effet, en cas d'instauration de traitement par insuline, la metformine est le traitement de référence à associer. Dans une revue systématique<sup>20</sup> ayant inclus 23 essais, un total de 2 117 patients et ayant évalué la metformine associée à l'insuline versus l'insuline seule, l'association insuline + metformine a été associée, par rapport à l'insuline seule à une réduction du taux d'HbA1c plus importante (différence inter groupes de -0,60% IC95% [-0,89 ; -0,31] p<0,001) et à un gain de poids (+ 1 kg). D'après les recommandations<sup>21, 22</sup>, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de XELEVIA en bithérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies<sup>23</sup>.

Au vu des résultats de l'essai clinique réalisé versus placebo dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact sur le contrôle glycémique pour la spécialité XELEVIA. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, par rapport aux bithérapies actuellement disponibles.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

<sup>22</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al*. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, January 2009, Vol 32 (1): 193-203

<sup>23</sup> Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

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, y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XELEVIA.

Ainsi, la Commission de la transparence, considère que le service médical rendu par la spécialité XELEVIA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives existantes, en bithérapie, en addition à l'insuline, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

#### 4.1.3. En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine

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

XELEVIA et VELMETIA entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Cependant, les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre pancréatique et cutané sont mal cernés.

Ce sont des traitements à utiliser en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine. Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

##### Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de XELEVIA et VELMETIA en trithérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies<sup>24</sup>.

Au vu des résultats de l'essai clinique réalisé versus placebo dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact sur le contrôle glycémique pour les spécialités XELEVIA et VELMETIA. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités, par rapport aux trithérapies actuellement disponibles.

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, y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA et VELMETIA au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités XELEVIA et VELMETIA.

Le service médical rendu par XELEVIA et VELMETIA est important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.

---

24 Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

- Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline :  
sans objet

- Dans l'indication en trithérapie :

En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine à doses stables, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat de la glycémie, XELEVIA et VELMETIA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients diabétiques de type 2.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + inhibiteur des alphaglycosidases
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglycosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision par la HAS. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

Les dernières mises à jour des recommandations internationales présentent les orientations découlant des résultats des grands essais (VADT, ACCORD, ADVANCE et résultats du suivi à 10 ans d'UKPDS) et de la mise à dispositions des médicaments incrétinomimétiques.

Les recommandations du NICE<sup>25</sup> permettent notamment de positionner les inhibiteurs de la DPP4 existants en bithérapie en association à des antidiabétiques oraux ou en trithérapie. Elles suggèrent également que les traitements par les nouveaux médicaments ne puissent être continués que si une baisse significative du taux d'HbA1c est atteinte en 6 mois : -0.5% pour les inhibiteurs de la DPP4, -1% pour l'exénatide (analogue du GLP1).

Les dernières recommandations de l'ADA/EASD<sup>26, 27</sup> proposent également une adaptation de l'objectif cible d'HbA1c (7% pour réduire le risque microvasculaire). Ces recommandations

<sup>25</sup> National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. <http://www.nice.org.uk/cg87>

<sup>26</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, January 2009, Vol 32 (1): 193-203

<sup>27</sup> Inzucchi S *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 Jun;35(6):1364-79

proposent aussi un algorithme de prise en charge basé sur une escalade rapide de la prise en charge à partir de médicaments ayant déjà fait leurs preuves sur des critères cliniques (metformine et insuline).

Les recommandations du SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)<sup>28</sup>, précisent une modulation des objectifs en HbA1c en fonction du profil du patient<sup>29</sup>, donnent l'estimation des quantités d'effet des inhibiteurs de la DPP4<sup>30</sup> ou gliptines, positionnent les inhibiteurs de la DPP4 en bithérapie comme alternative aux sulfamides chez des patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids peuvent poser problème, reconnaissent en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement le passage d'une bithérapie à une autre bithérapie comme alternative à une escalade directe.

### **Place de XELEVIA/VELMETIA dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés (>9,0%), une bithérapie d'emblée ou une insulinothérapie peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> 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'insuline<sup>31</sup>.

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 doses est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids. Aussi, la sitagliptine représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline+metformine.

Il est rappelé que XELEVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 ni en monothérapie, ni en bithérapie en association à l'insuline.

## **4.4. Population cible**

Selon les services médicaux rendus par la Commission, la population cible de XELEVIA et VELMETIA correspond aux patients diabétiques de type 2 traités :

- en addition à l'insuline avec metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Pour rappel, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée par l'Assurance Maladie à 4,4 % en 2009<sup>32</sup>, soit 2,9 millions de personnes. Le taux de croissance annuel est estimé à 4.7% (taux calculé sur les données du seul régime général). Compte tenu de la prévalence de 2009 et de sa progression, la prévalence du diabète traité serait de près de 3.03 millions de personnes en 2010.

Les données 2007-2010 de l'étude ENTRED apportent également de nouvelles précisions<sup>33,34, 35</sup>.

<sup>28</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

<sup>29</sup> Une valeur cible de 7.0% pour l'HbA1c est un objectif raisonnable pour réduire le risque microvasculaire et macrovasculaire. Une valeur cible de 6.5% peut être pertinente au moment du diagnostic

<sup>30</sup> En comparaison avec le placebo, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine ont respectivement diminué le taux d'HbA1c de 0.7%, 0.6% et 0.6%

<sup>31</sup> Inzucchi S 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 Jun;35(6):1364-79

<sup>32</sup> Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *BEH 2010 ; 42-43 : 425-31*

<sup>33</sup> Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010 Diaporama : Caractéristiques des personnes diabétiques, risque vasculaire, complications et prise en charge médicale (mise à jour le 12 mars 2010). [http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred\\_2007\\_2010/resultats\\_metropole\\_principaux.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm)

<sup>34</sup> Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, Bourdel- Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwège E, pour le Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *BEH. 2009 ; 42-43 : 450-455*

Parmi les patients diabétiques, 91.9% seraient des diabétique de type 2, soit environ 2.79 millions de personnes.

➤ Population de l'indication en association à l'insuline + metformine :

Populations considérées	Effectifs considérés	Commentaires	Sources
<b>Patients traités par insuline en 2007 (23% des patients DT2 en 2007)</b>	358 000		Avis CT LANTUS (2009)
- Dont insuline seule (39.0%)	139 620	14.1% des patients DT2 sont traités par insuline dont 5.5% par insuline seule	Etude ECODIA 2, mars 2007
- Dont insuline + ADO (61.0%)	218 380		
<b><u>Sous-population sous insuline+ADO</u></b> - 51.5% avec HbA1c >7%	218 380 <u>112 465</u>		Etude ECODIA 2, mars 2007
<b>Total population cible dans cette indication</b>	<b><u>112 465 patients</u></b>		

Ainsi, le population cible de XELEVIA et VELMETIA, dans l'extension d'indication en association à l'insuline et à la metformine, en trithérapie, serait de l'ordre de 113 000 patients.

#### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

➤ Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline :  
Avis défavorable à l'inscription de la spécialité XELEVIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

➤ Dans l'indication en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :  
Avis favorable à l'inscription des spécialités XELEVIA et VELMETIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28 pour XELEVIA, B/56 pour VELMETIA) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 et B/50 pour XELEVIA, B/56 pour VELMETIA) dans l'indication pré citée à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.

<sup>35</sup> Fagot-Campagna A, Romon I et al (Institut de veille sanitaire) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf)