



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 septembre 2012

XELEVIA 25 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 379 326-0)

B/50 (CIP : 570 740-2)

XELEVIA 50 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 379 328-3)

B/50 (CIP : 570 742-5)

Laboratoires Pierre Fabre Médicament

sitagliptine

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

Liste I

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

Modification de l'AMM le 22 décembre 2011 (levée dans le RCP de la précaution d'emploi de la sitagliptine en cas d'insuffisance rénale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/28) et Collectivités (B/28 et B/50)

Le laboratoire sollicite l'inscription de XELEVIA 25 mg pour les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale sévère ou terminale traitée par dialyse et de XELEVIA 50 mg pour les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale modérée dans les indications suivantes :

- *en monothérapie,*
- *en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline¹.*

XELEVIA est un co-marketing de JANUVIA.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ Le laboratoire a exclu de sa demande les indications en association avec la metformine. Ceci se justifie car la metformine est contre-indiquée chez les patients avec insuffisance rénale quel que soit le stade de sévérité.

CONTEXTE : développement de la sitagliptine chez le patient diabétique insuffisant rénal

Lors de la demande initiale d'AMM des spécialités XELEVIA, une étude clinique (étude P028) avait été versée au dossier et examinée par le CHMP. Cette étude avait évalué la tolérance et l'efficacité de doses adaptées de sitagliptine (25 mg et 50 mg) chez 65 patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse. Compte tenu du faible effectif de patients, le CHMP avait demandé, dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR), la réalisation d'études complémentaires chez les patients diabétiques avec une insuffisance rénale modérée, sévère et terminale.

Le RCP dans son chapitre « précautions d'emploi » précisait que : *« Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, l'expérience au cours des études cliniques avec XELEVIA est limitée. L'utilisation de XELEVIA n'est donc pas recommandée dans cette population. »*

Les dosages de XELEVIA à 25 mg et 50 mg étant adaptés aux patients insuffisants rénaux et compte tenu de la restriction d'utilisation chez le patient insuffisant rénal, l'inscription et l'agrément aux collectivités de ces dosages n'avaient pas été sollicités lors de la demande initiale d'inscription de XELEVIA 100 mg (dossier examiné par la Commission de la transparence CT en juin 2007).

Les laboratoires MSD ont réalisé les études sollicitées par l'AMM : les études P063 (étude évaluant les doses de 25 mg et 50 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère) et P073 (étude évaluant la dose de 25 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse). Ces deux études ont permis la levée, le 22 décembre 2011, de la restriction d'usage de la sitagliptine chez les patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et terminale.

XELEVIA, aux dosages de 25 mg et 50 mg, a obtenu une AMM aux Etats Unis, en Australie et au Japon. En Europe, ces spécialités sont prises en charge à l'heure actuelle par les systèmes nationaux d'assurance maladie en Allemagne et au Royaume-Uni.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sitagliptine

1.2. Indications thérapeutiques

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

En monothérapie :

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

En bithérapie orale, en association :

- à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- 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.
- à un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*Indication obsolète ne pouvant être évaluée par la CT, 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.
- à un agoniste des récepteurs PPAR γ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPAR γ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*Indication obsolète 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. »

En rappel, la CT a estimé pour XELEVIA 100 mg :

- En monothérapie : SMR insuffisant (cf avis du 18 juillet 2012)

- En bithérapie orale, en association :

- à la metformine : SMR important, ASMR IV (cf avis du 19 décembre 2007)
- à un sulfamide hypoglycémiant : SMR faible, ASMR V (cf avis du 24 juin 2009)

- En trithérapie orale, en association :

- à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine : SMR important, ASMR V (cf avis du 24 juin 2009)

- En association à l'insuline : SMR insuffisant (cf avis du 18 juillet 2012)

- En association à l'insuline et à la metformine : SMR important, ASMR V (cf avis du 18 juillet 2012).

1.3. Posologie

« 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. »

1.4. Principales mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)

« Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémiantes

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 terminale 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. »

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

XELEVIA 25 mg et XELEVIA 50 mg sont deux nouveaux dosages destinés à adapter la posologie chez les patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, ou une insuffisance rénale terminale.

L'utilisation des autres gliptines, selon leur RCP, en cas d'insuffisance rénale (IR) est la suivante :

- ONGLYZA 2,5 mg (saxagliptine), indiqué en association à la metformine ou à un sulfamide, peut être utilisé chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR modérée, avec des précautions d'emploi en cas d'IR sévère et n'est pas recommandé chez les patients ayant une IR terminale requérant une hémodialyse.

(Demande d'inscription de cette spécialité examinée par la CT le 7 septembre 2011, ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 21 septembre 2011 et retirée par le laboratoire. La CT avait attribué un SMR insuffisant)

- TRAJENTA (linagliptine), indiqué en monothérapie en cas notamment de contre-indication à la metformine en raison d'une insuffisance rénale, en association à la metformine ± un sulfamide, peut être utilisé chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose.

(Cf avis CT du 20 juin 2012 – SMR insuffisant en monothérapie en cas notamment de contre-indication à la metformine en raison d'une IR, SMR important et ASMR V en bithérapie et trithérapie)

- GALVUS et JALRA (vildagliptine), indiqués en monothérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide, peuvent être utilisés chez les patients ayant une IR modérée ou sévère et avec prudence chez ceux ayant une IR terminale requérant une dialyse.

En cours d'évaluation par la CT, dossier déposé le 30 juillet 2012.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tableau 1 : Médicaments à même visée thérapeutique que XELEVIA 25 mg et 50 mg en fonction du niveau de sévérité de l'insuffisance rénale (IR) des patients diabétiques de type 2

	Metformine	Sulfamides hypoglycémiants	Inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales	Glinides	Analogues du GLP-1**	Insuline**
IR modérée (Clairance créatinine. 30 à 50 ml/min)	CI	autorisé	autorisé	autorisé	Exénatide : autorisé Liraglutide : NR	autorisé
IR sévère (Clairance créatinine. <30 ml/min)	CI	CI	CI [†]	autorisé	NR	autorisé

CI : Contre-indiqué dans RCP.

NR : Non recommandé dans le chapitre Précautions d'emploi du RCP.

** : administré(e) par voie injectable.

† : contre-indiqué si clairance de la créatinine < 25 ml/min/1,73m².

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La spécialité XELEVIA existe déjà sous la forme d'une autre présentation dosée à 100 mg. L'octroi de son AMM s'est accompagné d'un PGR européen qui comprenait, entre autres, la réalisation d'études cliniques chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale, études P063 et P073, faisant l'objet de la présente évaluation.

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Etude P063

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 au glipizide, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, avec une insuffisance rénale modérée à sévère², après 54 semaines de traitement.

L'inclusion dans l'étude et la randomisation étaient précédées d'une phase d'arrêt des médicaments antidiabétiques et d'optimisation du régime et de l'activité physique (jusqu'à 14 semaines) suivie de 2 semaines de traitement par placebo en simple aveugle³.

La randomisation était stratifiée selon le stade d'insuffisance rénale (modérée/sévère), les antécédents de maladie cardiovasculaire (avec/sans antécédent de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou périphérique), les antécédents d'insuffisance cardiaque (avec/sans).

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 30 ans, avec insuffisance rénale modérée à sévère, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 9\%$) par un régime alimentaire et l'exercice physique et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 3 mois ou étant traités soit par un antidiabétique en monothérapie, soit par une bithérapie à faible dose (dose $\leq 50\%$ de la dose maximale recommandée de chacun des antidiabétiques⁴) et ayant un taux d'HbA1c $\geq 6,5\%$ et $\leq 9\%$.

Principaux critères de non inclusion :

- Patient en dialyse,
- Pathologie cardiovasculaire avérée (infarctus du myocarde ou angor instable), ou traitement par angioplastie au cours des 3 derniers mois,
- Signes récents ou aggravation d'insuffisance cardiaque dans les 3 mois précédents l'inclusion,
- Maladie vasculaire périphérique sévère,
- Episode ou diagnostic récent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, ou de trouble neurologique ou changement récent du traitement destiné à traiter ces troubles,
- Traitement par analogue du GLP -1 ou gliptine au cours des 3 derniers mois.

² L'estimation du débit de filtration glomérulaire repose sur l'équation de calcul MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) et les stades de sévérité retenus sont les suivants : une insuffisance rénale modérée est définie par un débit de filtration glomérulaire $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$ et $< 50\text{mL/min/1,73m}^2$, une insuffisance rénale sévère par un débit de filtration glomérulaire $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$, une insuffisance rénale terminale est définie par le recours à la dialyse.

³ Les patients ne recevant pas de traitement antidiabétique pouvaient débiter directement la phase de traitement par placebo en simple aveugle.

⁴ Ces médicaments étaient arrêtés à l'entrée dans la phase de pré-inclusion.

Schéma d'administration :

Ont été randomisés 426 patients pour recevoir :

- soit la sitagliptine à la posologie de 25 mg/jour en cas d'insuffisance rénale sévère ou 50 mg/jour en cas d'insuffisance rénale modérée (n=211)
- soit le glipizide à la posologie initiale de 2,5 mg/jour qui pouvait être augmentée jusqu'à 20 mg/j (n=212).

Un centre n'a pas respecté les bonnes pratiques cliniques et ses 3 patients ont été écartés de l'analyse.

Les patients ayant un contrôle glycémique insuffisant pouvaient recevoir de l'insuline. Une fois l'insulinothérapie instaurée, pour éviter la majoration du risque d'hypoglycémie, les patients sous glipizide arrêtaient leur traitement.

Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 54 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale.

La sitagliptine devait être considérée comme non-inférieure au glipizide 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 – glipizide) était inférieure à 0,4%⁵.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 162 patients pour l'analyse *per protocole*.

Critères secondaires de jugement après 54 semaines de traitement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun
- variation du poids
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7%

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été conduites (âge, indice de masse corporelle, sévérité de l'insuffisance rénale à l'inclusion, HbA1c à l'inclusion, traitements antidiabétiques antérieurs et ancienneté du diabète). Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'ayant été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut être exclue. En conséquence, on ne peut conclure sur la base de ces analyses exploratoires qui ne sont pas présentées.

Résultats :

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

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,6 ans (48,7% des patients étaient âgés de 65 ans et plus), et en surpoids (IMC moyen de 26,7 kg/m²).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 10 ans. Parmi les patients randomisés, 78,2% des patients du groupe sitagliptine et 77,4% du groupe glipizide avaient reçu préalablement un traitement antidiabétique (un sulfamide pour 90% de ces patients sous sitagliptine et 93% sous glipizide, la metformine pour 35,1% des patients sous sitagliptine, 38,4% des patients sous glipizide, une insuline pour 5,5% des patients sous sitagliptine, 3,7% sous glipizide).

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 7,8% et 58,5% des patients avaient un taux d'HbA1c compris entre 7 et 8%. Le taux médian était de 7,6%.

Environ 74% des patients avaient une insuffisance rénale modérée, 26% une insuffisance rénale sévère. L'insuffisance rénale était due à une néphropathie diabétique dans 83% des cas.

Des antécédents de maladies cardiovasculaires existaient pour 27,4% des patients sous sitagliptine et 23,9% des patients sous glipizide.

Les patients traités par glipizide ont reçu une dose moyenne de 7,5 mg. 27,4% des patients du groupe glipizide ont reçu la dose maximale autorisée de 20 mg/jour.

⁵ La sitagliptine et le glipizide ont été utilisés à la posologie optimale recommandée par leur AMM. Le seuil de non infériorité retenu est celui habituellement utilisé dans l'évaluation des antidiabétiques.

Tableau 2 : caractéristiques des patients inclus (population per protocole)

	Groupe sitagliptine N = 135	Groupe glipizide N = 142
Age		
Moyen (ans)	64,8	64,3
<55 ans n (%)	26 (19,3)	17 (12,0)
Entre 55 et 64 ans n (%)	37 (27,4)	62 (43,7)
Entre 65 et 74 ans n (%)	50 (37,0)	42 (29,6)
≥75 ans n (%)	22 (16,3)	21 (14,8)
Poids moyen (kg)	68,0	70,2
Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m²)	26,5	27,0
Sévérité de l'insuffisance rénale		
Modérée n (%)	98 (72,6)	106 (74,6)
Sévère n (%)	37 (27,4)	36 (25,4)
Taux d'HbA1c moyen (%)	7,8	7,8
Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion		
<7%	7 (5,2)	6 (4,2)
≥7% et <8%	80 (59,3)	82 (57,7)
≥8% et <9%	42 (31,1)	48 (33,8)
≥9%	6 (4,4)	6 (4,2)
Glycémie à jeun moyenne (mg/dL)	148,1	143,9
Ancienneté moyenne du diabète (ans)	10,7	10,1
Traitement antidiabétique oral avant inclusion		
Oui n (%)	94 (69,6)	93 (65,5)
Non n (%)	41 (30,4)	49 (34,5)

Critère principal de jugement :

Tableau 3 : évolution du taux d'HbA1c à 54 semaines dans la population per protocole :

Groupe de traitement	N	Moyenne initiale du taux d'HbA1c (ET)	Moyenne à la semaine 54 (ET)	Modification à la semaine 54 par rapport au taux initial	
				Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)
sitagliptine	135	7,76 (0,65)	7,05 (0,74)	-0,70 (0,80)	-0,76 (-0,89, -0,62)
glipizide	142	7,79 (0,70)	7,17 (0,80)	-0,62 (0,91)	-0,64 (-0,78, -0,51)
Différence estimée Sitagliptine versus glipizide				Différence des moyennes des MC (IC à 95 %) : -0,11 (-0,29, 0,06)	

Après 54 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et glipizide en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de -0,11% IC95% [-0,29 ; 0,06]. 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 au glipizide a été démontrée.

Ce résultat a été confirmé dans la population ITT. Les données étaient manquantes à 54 semaines pour environ 32% des patients inclus (33,2%, 70/211 des patients du groupe sitagliptine et 30,2%, 64/212 des patients du groupe glipizide).

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 42^{ème} semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent. Pour le glipizide, l'effet a été maximal à la 18^{ème} semaine, puis l'effet s'est maintenu.

Critères secondaires de jugement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun :

Après 54 semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes de traitement.

- variation du poids :

Dans la population per protocole, après 54 semaines de traitement, le poids a diminué de -0,6 kg IC95% [-1,2 ; -0,0] dans le groupe sitagliptine (n=143) et a augmenté de 1,2 kg IC95% [0,6 ; 1,8] dans le groupe glipizide (n=148), soit une différence de -1,8 kg; IC95% [-2,6 ; -1,0]; $p < 0,001$).

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

L'objectif thérapeutique a été atteint par 47,4% des patients sous sitagliptine (64/135) et 41,5% des patients sous glipizide (59/142).

3.1.2. Etude P073

Objectif et méthodologie : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance, en monothérapie, de la sitagliptine au dosage de 25 mg, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, avec une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse, après 54 semaines de traitement.

Il y avait aussi un groupe de traitement par glipizide dans cette étude.

L'inclusion dans l'étude et la randomisation étaient précédées d'une phase d'arrêt des médicaments antidiabétiques et d'optimisation du régime et de l'activité physique (jusqu'à 14 semaines) suivie de 2 semaines de traitement par placebo en simple aveugle⁶.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée selon l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), les antécédents de maladie cardiovasculaire (avec/sans antécédent de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou périphérique), les antécédents d'insuffisance cardiaque (avec/sans).

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 30 ans, avec insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse ou dialyse péritonéale depuis au moins 6 mois, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥ 7% et ≤ 9%) par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 3 mois, ou étant traités soit par un antidiabétique en monothérapie, soit par une bithérapie à faible dose (dose ≤ 50% de la dose maximale recommandée de chacun des antidiabétiques⁷) et avec un taux d'HbA1c ≥ 6,5% et ≤ 9%.

Principaux critères de non inclusion :

Identiques à ceux de l'essai P063, hormis le traitement par dialyse

Schéma d'administration :

Ont été randomisés 129 patients pour recevoir :

- soit la sitagliptine à la posologie de 25 mg/jour (n=64)
- soit le glipizide à la posologie initiale de 2,5 mg/jour qui pouvait être augmentée jusqu'à 20 mg/j (n=65)⁸.

⁶ Les patients ne recevant pas de traitement antidiabétique pouvaient débuter directement la phase de traitement par placebo en simple aveugle.

⁷ Ces médicaments étaient arrêtés à l'entrée dans la phase de pré-inclusion.

⁸ Les patients ayant un contrôle glycémique insuffisant pouvaient recevoir de l'insuline. Les patients sous glipizide devaient interrompre leur traitement pour éviter un sur risque hypoglycémique. Deux patients sous sitagliptine et 4 sous glipizide ont eu recours à l'insuline.

Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 54 semaines de traitement par rapport à la valeur de base dans le groupe de traitement par sitagliptine.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 125 patients dans chaque groupe de traitement pour mettre en évidence une différence de 0,4% sur la variation du taux d'HbA1c avec une puissance de 76% 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 de l'âge, du traitement hypoglycémiant avant 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.

Critères secondaires de jugement après 54 semaines de traitement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun dans le groupe sitagliptine
- variation moyenne du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de traitement
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5%.

Résultats :

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (62/64 patients dans le groupe sitagliptine, 59/65 patients dans le groupe glipizide).

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

- âgés en moyenne de 59,5 ans (31% des patients étaient âgés de 65 ans et plus),
- en surpoids (IMC moyen de 27 kg/m²).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 17,5 ans.

Parmi les patients randomisés, 73,4% des patients du groupe sitagliptine (47/64) et 81,5% du groupe glipizide (53/65) avaient reçu préalablement un traitement antidiabétique (un sulfamide pour 89,4% de ces patients sous sitagliptine et 98% sous glipizide, la metformine pour 34% des patients sous sitagliptine, 28% des patients sous glipizide, une insuline pour 23,4% des patients sous sitagliptine, 24,5% sous glipizide).

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 7,8%. La majorité des patients (50,4%) avaient une HbA1c comprise entre 7 et 8%. Un taux d'hbA1c compris entre 8 et 9% concernait 34,4% des patients.

Parmi les patients inclus, 31,8% étaient sous dialyse péritonéale et 68,2% sous hémodialyse. Chez 95% des patients l'insuffisance rénale était due à une néphropathie diabétique. 69,8% des patients inclus n'avaient pas d'antécédents cardiovasculaires. Seuls 10,9% avaient une insuffisance cardiaque.

Les patients traités par glipizide ont reçu une dose moyenne de 5,3 mg. 12,3% des patients du groupe glipizide ont reçu la dose maximale journalière autorisée de 20 mg.

Tableau 4 : caractéristiques des patients inclus

	Groupe sitagliptine N=64	Groupe glipizide N=65
Age		
Moyen (ans)	60,5	58,5
< 55 ans n (%)	19 (29,7)	21 (32,3)
Entre 55 et 64 ans n (%)	23 (35,9)	26 (40,0)
Entre 65 et 74 ans n (%)	18 (28,1)	14 (21,5)
≥ 75 ans n (%)	4 (6,3)	4 (6,2)
Poids moyen (kg)	69,8	68,2
Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m²)	27,3	26,3
Dialyse péritonéale n (%)	18 (28,1)	23 (35,4)
Hémodialyse n (%)	46 (71,9)	42 (64,6)
Taux d'HbA1c moyen (%)	7,9	7,8
Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion		
< 7%	5 (7,8)	6 (9,2)
≥ 7% et < 8%	29 (45,3)	36 (55,4)
≥ 8% et < 9%	26 (40,6)	19 (29,2)
≥ 9%	4 (6,3)	3 (4,6)
Glycémie à jeun moyenne (mg/dL)	159,2	166,0
Ancienneté moyenne du diabète (ans)	18,6	16,6
Traitement antidiabétique oral avant inclusion		
Oui n (%)	24 (37,5)	31 (47,7)
Non n (%)	40 (62,5)	34 (52,3)

Critère principal de jugement :

A 54 semaines de traitement, la différence observée dans le groupe sitagliptine par rapport au taux initial a été de -0,72% IC95% [-0,95 ; -0,48] p<0,001.

A noter que l'effet de la sitagliptine a été maximal à la 18^{ème} semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c étaient stables jusqu'à la 36^{ème} semaine puis diminuaient.

Critères secondaires de jugement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun :
Après 54 semaines de traitement, une diminution statistiquement significative a été observée dans chaque groupe de traitement (différence par rapport à la valeur initiale de -26,6 mg/dL IC95% [-38,0 ; -15,3] p<0,001 dans le groupe sitagliptine, -31,2 mg/dL IC95% [-42,6 ; -19,9] p<0,001 dans le groupe glipizide).
- variation moyenne du taux d'HbA1c entre les 2 groupes de traitement :
Après 54 semaines de traitement, la différence observée par rapport à l'inclusion, dans le groupe glipizide, a été de -0,87 IC95% [-1,11, -0,63], p<0,001.
Il n'y a pas eu de différence entre la sitagliptine et le glipizide sur la diminution du taux d'HbA1c (différence inter groupe de 0,15% IC95% [-0,18 ; 0,49], NS).
- pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 6,5%
L'objectif thérapeutique a été atteint par 29% des patients du groupe sitagliptine (18/62) et 30,5% des patients du groupe glipizide (18/59).

3.2. Données de tolérance

3.2.1. Issues de l'étude P063

Il y a eu au moins un événement indésirable chez 68,1% des patients sous sitagliptine (143/210) et 72,2% des patients sous glipizide (153/212). Ces événements ont été liés au traitement chez 12,9% des patients sous sitagliptine (soit 27 patients) et 18,4% des patients sous glipizide (39 patients).

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- infections chez 24,8% des patients sous sitagliptine, 30,2% des patients sous glipizide
- troubles gastro-intestinaux chez environ 14% des patients (31 sous sitagliptine, 30 sous glipizide)
- troubles du métabolisme et de la nutrition pour 14,8% des patients du groupe sitagliptine et 23,6% des patients sous glipizide
- affections du système nerveux pour 14,8% des patients sous sitagliptine, 12,7% des patients sous glipizide
- affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif chez 14,3% des patients sous sitagliptine, 11,8% des patients sous glipizide
- affections vasculaires chez 7,1% des patients sous sitagliptine, 6,1% des patients sous glipizide
- affections cutanées chez 7,1% des patients sous sitagliptine, 7,5% des patients sous glipizide
- tumeurs⁹ chez 6 patients du groupe sitagliptine, aucun du groupe glipizide.

Une hypoglycémie a été rapportée par 6,2% des patients sous sitagliptine (13 patients¹⁰, 22 épisodes hypoglycémiques) et 17% des patients sous glipizide (36 patients¹¹, 93 épisodes hypoglycémiques).

Des arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 16 patients du groupe sitagliptine et 17 du groupe glipizide. Ces événements étaient liés au traitement pour 5 patients (3 sous sitagliptine, 2 sous glipizide).

Il a été observé 2 décès dans chaque groupe de traitement (par mort subite dans le groupe sitagliptine, d'origine cardiovasculaire dans le groupe glipizide).

Un infarctus du myocarde a concerné 2 patients sous sitagliptine, 3 sous glipizide. Il y a eu 1 cas d'angor instable dans le groupe glipizide.

Il a été observé 1 cas d'AVC hémorragique dans chaque groupe ; 2 cas d'AVC ischémique sous sitagliptine, 1 sous glipizide ; 1 cas d'AVC ischémique transitoire sous sitagliptine.

Il y a eu 4 cas d'insuffisance cardiaque dans le groupe glipizide, aucun dans le groupe sitagliptine.

3.2.2. Issues de l'étude P073

Il y a eu au moins un événement indésirable chez 82,8% des patients sous sitagliptine (53/64) et 80% des patients sous glipizide (52/65). Ces événements étaient liés au traitement chez 15,6% des patients sous sitagliptine (soit 10 patients) et 20% des patients sous glipizide (13 patients).

⁹ Huit patients traités par sitagliptine (6 de l'essai P063 et 2 de l'essai P073) ont eu une tumeur de localisation diverse, dont la nature cancéreuse a été confirmée pour 4 d'entre eux. Pour les 4 autres patients, les tumeurs étaient soit bénignes soit non confirmées histologiquement. Tous ces diagnostics ont été portés moins de 6 mois après le début du traitement et ont été considérés sans relation avec le traitement par les investigateurs.

¹⁰ 10 patients ont eu un seul épisode hypoglycémique et 3 ont rapporté deux épisodes ou plus

¹¹ 17 patients ont eu un seul épisode hypoglycémique et 19 ont rapporté deux épisodes ou plus

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- infections chez 45,3% des patients sous sitagliptine (29/64), 36,9% des patients sous glipizide (24/65)
- affections gastro-intestinales chez 21,9% des patients sous sitagliptine, 24,6% des patients sous glipizide
- troubles du métabolisme et de la nutrition pour 21,9% des patients du groupe sitagliptine et 24,6% des patients sous glipizide
- affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif chez 10,9% des patients sous sitagliptine, 9,2% des patients sous glipizide
- affections vasculaires chez 12,5% des patients sous sitagliptine, 15,4% des patients sous glipizide
- affections cutanées chez 4 patients sous sitagliptine, 7 sous glipizide.
- tumeurs¹² chez 2 patients du groupe sitagliptine, aucun du groupe glipizide.

Une hypoglycémie a été rapportée par 6,3% des patients sous sitagliptine (4 patients¹³, 7 épisodes hypoglycémiques) et 10,8% des patients sous glipizide (7 patients¹⁴, 16 épisodes hypoglycémiques).

Après 54 semaines de traitement, le poids a diminué de -0,3 kg dans le groupe sitagliptine (n=45) et a augmenté de 1,1 kg dans le groupe glipizide (n=41).

Des arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 7 patients du groupe sitagliptine et 8 du groupe glipizide. Ces événements étaient liés au traitement pour 3 patients (1 sous sitagliptine, 2 sous glipizide).

Les décès d'origine cardiovasculaire ont concerné 2 patients traités par sitagliptine et 1 par glipizide. Il y a eu un arrêt cardiaque non fatal dans chaque groupe de traitement, un angor instable pour un patient sous sitagliptine, un AVC chez un patient sous glipizide, 2 cas d'insuffisance cardiaque dans chaque groupe.

3.2.3. 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, 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)

¹² Huit patients traités par sitagliptine (6 patients de l'essai P063 et 2 patients de l'essai P073) ont eu une tumeur de localisation diverse, dont la nature cancéreuse a été confirmée pour 4 d'entre eux. Pour les 4 autres patients, les tumeurs étaient soit bénignes soit non confirmées histologiquement. Tous ces diagnostics ont été portés moins de 6 mois après le début du traitement et ont été considérés sans relation avec le traitement par les investigateurs.

¹³ 3 patients ont eu un seul épisode hypoglycémique et 1 a rapporté deux épisodes ou plus

¹⁴ 3 patients ont eu un seul épisode hypoglycémique et 4 ont rapporté deux épisodes ou plus

- 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).

3.2.4. Modifications post-AMM du RCP de XELEVIA 100 mg 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 vascularite cutanée avec réintroduction du produit positive, une relation causale est retenue comme vraisemblable.

3.3. Conclusion

La sitagliptine, chez le patient diabétique de type 2 avec IR, a été évaluée dans 2 études.

Une étude (P063), de non infériorité, randomisée en double aveugle, comparait en monothérapie sitagliptine et glipizide, chez 426 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et ayant une IR modérée à sévère.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,6 ans, en surpoids, avaient un taux moyen d'HbA1c de 7,8% (soit un diabète peu sévère), 67,5% d'entre eux avaient déjà reçu un traitement antidiabétique et 74% avaient une IR modérée. La sitagliptine était administrée à la posologie de 25 mg/j en cas d'IR sévère et de 50 mg/j en cas d'IR modérée.

Après 54 semaines de traitement :

- la non infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide a été démontrée. En effet, dans la population per protocole, la différence entre sitagliptine et glipizide en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de -0,11% IC95% [-0,29; 0,06] soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence inférieure au seuil fixé (0,4%). Ce résultat a été confirmé dans la population ITT.
- un taux d'HbA1c <7% (objectif thérapeutique évalué comme critère secondaire) a été atteint par 47,4% des patients sous sitagliptine (64/135) et 41,5% des patients sous glipizide (59/142).

La 2^{ème} étude (P073), contrôlée versus glipizide, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer la sitagliptine à la dose de 25 mg/j en monothérapie, a été réalisée chez 129 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique, en IR terminale, âgés de 59,5 ans, en surpoids, avec un taux d'HbA1c à l'inclusion de 7,8% (soit un diabète peu sévère) et dont plus de 70% avaient reçu préalablement un traitement antidiabétique.

Le critère principal de jugement, variation moyenne du taux d'HbA1c à 54 semaines de traitement, n'a été évalué que dans le groupe sitagliptine. Cette comparaison avant/après traitement est peu pertinente.

Le protocole prévoyait la comparaison entre les groupes sitagliptine et glipizide sur la variation du taux d'HbA1c en tant que critère secondaire. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

Le profil de tolérance de 25 mg et 50 mg de sitagliptine ne paraît pas différent de celui du dosage à 100 mg. Les principaux événements indésirables ont été des infections, des troubles gastro-intestinaux, des affections musculo-squelettiques et des hypoglycémies plus nombreuses sous glipizide que sous sitagliptine.

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

3.4. Commentaires

Dans les 2 études, la sitagliptine a été évaluée en monothérapie en association au régime et à l'exercice physique. Dans cette indication, l'efficacité de XELEVIA est démontrée dans une étude de non infériorité versus glipizide. Le choix de ce sulfamide, malgré son faible nombre de prescriptions en France, peut se justifier car il occasionne moins d'hypoglycémies chez l'insuffisant rénal par rapport aux autres sulfamides dans la mesure où son métabolite est très faiblement actif voire inactif.

La sitagliptine a été évaluée majoritairement chez les patients avec IR modérée et avec IR terminale traitée par dialyse et peu chez les patients avec IR sévère.

Il n'y a pas de données cliniques en bithérapie en association à un sulfamide ou à une insuline. Les données sont disponibles dans ces indications pour une posologie de 100 mg/j. En association à un sulfamide hypoglycémiant, la place de l'association sitagliptine 100 mg/j + sulfamide est limitée compte tenu de l'efficacité très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c.

D'après les recommandations^{15, 16} et les données de la littérature¹⁷, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées. En cas d'insuffisance rénale, seule l'association insuline + sulfamide se justifie. La CT a considéré, au vu des données disponibles, que la bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 100 mg ne peut être recommandée.

Peu de patients avec antécédents cardiovasculaires ont été inclus dans les 2 études alors que

¹⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

¹⁶ 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

¹⁷ Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

cette co-morbidité est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il est souligné que pour les comparateurs (ONGLYZA 2,5 mg, TRAJENTA), la Commission ne disposait que d'études versus placebo aux nombreuses limites méthodologiques.

En effet, TRAJENTA (linagliptine) a été évalué en monothérapie dans son indication en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine en raison d'une IR dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, chez 227 patients dans 93% des cas intolérants à la metformine et pour une courte durée (18 semaines). Seuls 7% des patients avaient une contre-indication à la metformine en raison d'une IR. La CT a considéré notamment que les données disponibles en cas d'insuffisance rénale étaient très limitées compte tenu du très faible nombre de patients insuffisants rénaux évalués et de l'absence de données versus comparateur actif, notamment les sulfamides, ce qui l'a mené à attribuer un SMR insuffisant pour cette spécialité dans son avis du 20 juin 2012. Dans une autre étude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez 133 patients en insuffisance rénale (sévère chez 92,6% patients du groupe linagliptine, 78,5 % des patients du groupe placebo), après 12 semaines de traitement, la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante avec linagliptine qu'avec placebo (différence de $-0,59 \pm 0,15\%$ IC 95% $[-0,88, -0,29]$ $p < 0,0001$). Le taux de patients répondeurs était faible (objectif thérapeutique, taux d'HbA1c $< 7\%$, atteint par 18,2% des patients du groupe linagliptine, 9,7% des patients du groupe placebo). Cependant, ces résultats n'ont pas été retenus par la Commission pour l'appréciation de l'efficacité de la linagliptine chez le patient insuffisant rénal pour les raisons suivantes : majorité des patients traitée par insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant alors que la linagliptine n'est pas indiquée en association à ces traitements, mesure de l'efficacité à seulement 12 semaines, faible nombre de patients évalués, nombreux arrêts de traitement, non inclusion dans l'étude de patients avec antécédents de pathologie cardiovasculaire.

ONGLYZA (saxagliptine) a été évaluée dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, en association à la poursuite des consignes hygiéno-diététiques et du traitement antidiabétique reçu au préalable, chez 170 patients insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $> 8\%$) et avec une IR modérée pour 52,9% des patients. L'analyse de cette étude et de ses résultats ont mené la CT à attribuer un SMR insuffisant à cette spécialité dans la prise en charge du patient diabétique insuffisant rénal compte tenu du faible nombre de patients inclus, de la courte durée de l'étude (12 semaines), de la faible efficacité versus placebo (différence de $-0,42\%$, IC95% $[-0,71; -0,12]$, $p=0,007$ en termes de réduction du taux d'HbA1c), des données limitées chez l'IR sévère (nombre réduit de patients), d'une majorité de patients (83,5%) traitée par insuline (or, la saxagliptine n'est pas indiquée en association à l'insuline).

Par ailleurs, pour la sitagliptine, le nombre de patients évalués était plus élevé que celui des comparateurs.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la sitagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence¹⁸.

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

¹⁸ 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

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires. L'insuffisance rénale observée chez les patients diabétiques est le plus souvent liée à l'évolution de la maladie, par l'atteinte microvasculaire. Elle peut également être aggravée par la présence d'une macroangiopathie éventuellement associée.

L'objectif de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale est de réduire la morbi-mortalité du diabète de type 2 par le contrôle glycémique et par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Une glycémie mal contrôlée est un facteur de risque de progression de la maladie rénale.

Les spécialités XELEVIA, aux dosages de 25 mg et 50 mg, entreraient dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie chez les patients avec une insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale.

4.1.1. En monothérapie

Les données disponibles (étude de non infériorité versus sulfamide, traitement de référence car de 1^{ère} intention en monothérapie chez l'insuffisant rénal) sont d'un niveau de preuve acceptable comparées à celles disponibles pour les autres gliptines pour lesquelles seules des études versus placebo aux nombreuses limites méthodologiques existent.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Les risques concernant notamment la survenue de pancréatites et de réactions allergiques sont mal cernés à long terme.

La sitagliptine dosée à 50 mg, compte tenu des résultats de l'étude de non infériorité versus glipizide et du nombre restreint d'alternatives thérapeutiques, peut être proposée chez le patient diabétique de type 2 avec IR modérée, en cas notamment de contre indication aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

La sitagliptine dosée à 25 mg, malgré le faible niveau de preuve des données disponibles mais au vu du peu d'alternatives thérapeutiques, peut être proposée chez le patient diabétique de type 2 avec IR sévère ou terminale, avant la mise sous insuline.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques, à savoir, principalement les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline en cas d'IR modérée, l'insuline en cas d'IR sévère.

Intérêt de santé publique :

En termes 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 insuffisants rénaux relevant de l'indication de XELEVIA 25 mg et 50 mg est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁹. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants

¹⁹ 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

rénaux représente un besoin de santé publique.

Au regard du peu d'alternatives thérapeutiques disponibles, notamment en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la mise à disposition de ces deux formes 50 mg et 25 mg pour les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement modérée et sévère ou terminale, pourrait répondre au besoin de santé publique identifié.

Cependant, les limites méthodologiques de l'étude clinique réalisée en monothérapie chez les patients insuffisants rénaux rendent les résultats difficilement interprétables en termes d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de XELEVIA 25 mg et 50 mg sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2.

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 en termes de tolérance, d'évolution de l'insuffisance rénale et sur le contrôle glycémique notamment.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA 25 mg et 50 mg au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités XELEVIA 25 mg et 50 mg en monothérapie en cas d'insuffisance rénale dans les indications chez le patient diabétique de type 2.

En conséquence, le service médical rendu par les spécialités XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg est faible.

4.1.2. En bithérapie en association à un sulfamide

On ne dispose pas de données. Cependant, en cas d'IR modérée et de mise sous bithérapie d'emblée en raison d'un mauvais contrôle glycémique et de contre indication à la metformine pour insuffisance rénale, l'association sitagliptine 50 mg + sulfamide pourrait s'envisager chez les patients avec IR modérée avant mise sous traitement par insuline. L'alternative thérapeutique est notamment l'association insuline + sulfamide.

Chez des patients déjà traités et stabilisés par la sitagliptine dosée à 100 mg et associée à un sulfamide, en cas de survenue d'insuffisance rénale modérée, la dose de sitagliptine pourra être réduite à 50 mg.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Les risques concernant notamment la survenue de pancréatites et de réactions allergiques sont mal cernés à long terme.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale modérée.

Intérêt de santé publique :

En termes 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 insuffisants rénaux relevant de l'indication de XELEVIA 50 mg est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁹. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux représente un besoin de santé publique.

Au regard du peu d'alternatives thérapeutiques disponibles, notamment en cas d'insuffisance rénale modérée, la mise à disposition de la forme 50 mg pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, pourrait répondre au besoin de santé publique identifié.

Cependant, en l'absence de données cliniques disponibles pour ce dosage en association avec un sulfamide, l'impact supplémentaire de ce dosage sur le contrôle glycémique est difficilement quantifiable. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de XELEVIA 50 mg sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients

diabétiques de type 2.

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 en termes de tolérance, d'évolution de l'insuffisance rénale et sur le contrôle glycémique notamment.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA 50 mg au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XELEVIA 50 mg en association à un sulfamide en cas d'insuffisance rénale modérée dans les indications chez le patient diabétique de type 2.

En conséquence, le service médical rendu par la spécialité XELEVIA dosée à 50 mg est modéré.

4.1.3. En bithérapie en association à l'insuline

On ne dispose pas de données. Néanmoins, en cas d'IR modérée, l'alternative thérapeutique est notamment l'association insuline + sulfamide. En cas de contre indication aux sulfamides, la bithérapie d'emblée insuline + sitagliptine dosée à 50 mg est une stratégie possible.

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

En cas d'évolution vers une insuffisance rénale, il n'y a pas d'indication pour associer la sitagliptine faible dose (25 mg ou 50 mg) à l'insuline, en relais d'un traitement à 100 mg, l'association de la sitagliptine 100 mg à l'insuline n'étant pas recommandée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Les risques concernant notamment la survenue de pancréatites et de réactions allergiques sont mal cernés à long terme.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale.

Intérêt de santé publique :

En termes 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 insuffisants rénaux relevant de l'indication de XELEVIA 25 mg et 50 mg est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁹. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux représente un besoin de santé publique.

Au regard du peu d'alternatives thérapeutiques disponibles, notamment en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la mise à disposition de ces deux formes 50 mg et 25 mg pour les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement modérée et sévère ou terminale, pourrait répondre au besoin de santé publique identifié.

Cependant, en l'absence de données cliniques disponibles pour ces dosages en association à l'insuline, l'impact supplémentaire de ces dosages sur le contrôle glycémique est difficilement quantifiable. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de XELEVIA 25 mg et 50 mg sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2.

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 en termes de tolérance, d'évolution de l'insuffisance rénale et sur le contrôle glycémique notamment.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA 25 mg et 50 mg au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités XELEVIA 25 mg et 50 mg en association à l'insuline en cas d'insuffisance rénale dans les indications chez le diabétique de type 2.

En conséquence, le service médical rendu par les spécialités XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg est modéré.

4.1.4. Dans les indications en association à la metformine

L'AMM a été validée dans des situations non conformes aux RCP des médicaments.

Les indications en association à la metformine pour la sitagliptine aux dosages de 25 mg et 50 mg recommandée pour les diabétiques avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale n'existeront pas en pratique, la metformine étant contre indiquée chez les insuffisants rénaux.

Ainsi, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg est insuffisant, dans leurs indications en association à la metformine, en bithérapie et trithérapie, pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission de la transparence considère que les spécialités XELEVIA, dosées à 25 mg et 50 mg de sitagliptine, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale en monothérapie et bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline.

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 hygiénodiététiques, qui doivent être constamment suivies.

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

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

Selon les dernières recommandations de l'ADA et l'EASD²⁰, dès lors que la fonction rénale se dégrade, une adaptation de posologie est nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, la metformine est contre-indiquée si la clairance glomérulaire est < 60 ml/min et sont recommandés principalement les sulfamides hypoglycémifiants ou l'insuline si l'insuffisance rénale est modérée (clairance entre 30 et 50 ml/min), l'insuline en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min). 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.

Place de XELEVIA 25 mg et XELEVIA 50mg dans la stratégie thérapeutique

En monothérapie, la sitagliptine dosée à 50 mg peut être une alternative chez le patient diabétique de type 2 avec IR modérée, en cas notamment de contre indication aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

²⁰ 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

La sitagliptine dosée à 25 mg peut être proposée en monothérapie chez le patient diabétique de type 2 avec IR sévère ou terminale, avant la mise sous insuline.

Dans les autres indications, ces dosages permettraient de poursuivre le traitement par sitagliptine chez les patients déjà traités par un dosage de 100 mg mais dont l'évolution de la fonction rénale nécessite une réduction de la posologie. Ils peuvent aussi être prescrits d'emblée en cas d'insuffisance rénale non préalablement traitée par sitagliptine 100 mg.

- Ainsi, chez les patients avec IR modérée, l'association sitagliptine 50 mg/sulfamide pourrait s'envisager avant mise sous traitement par insuline. En cas de contre indication aux sulfamides, la bithérapie d'emblée insuline/sitagliptine 50 mg est envisageable. Chez des patients déjà traités et stabilisés par la sitagliptine dosée à 100 mg et associée à un sulfamide, en cas de survenue d'insuffisance rénale modérée, la dose de sitagliptine doit être réduite à 50 mg.
- En cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, la bithérapie d'emblée insuline/sitagliptine dosée à 25 mg serait une alternative à l'insuline seule ou à l'association insuline/glinide.
- En cas d'évolution vers une insuffisance rénale, il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'association insuline/sitagliptine 25 mg ou 50 mg en relais d'un traitement par de forte dose (100 mg) de sitagliptine associée à l'insuline quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

4.4. Population cible

Une étude observationnelle rétrospective a été conduite à partir de la base de données LPD²¹, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2010 sur un échantillon de 52 819 patients diabétiques de type 2.

Parmi ces patients, 12 819 recevaient un traitement antidiabétique et avaient une valeur renseignée pour la clairance de la créatinine ; 17,3% avaient une insuffisance rénale chronique modérée, 1,2% avaient une insuffisance rénale sévère et 0,4% avaient une insuffisance rénale terminale.

²¹ Qui rassemble les dossiers médicaux de plus de 2,6 millions de patients ayant consulté auprès d'un échantillon représentatif de 1 200 médecins généralistes
Avis 2

Tableau 5 : Répartition des patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale modérée, sévère à terminale en fonction de leur traitement antidiabétique

Populations considérées	Données brutes n (%)
<u>Patients DT2 traités et insuffisants rénaux modérés</u>	2 224
Monothérapie	
• ADO+GLP1	1181 (53,1%)
o Metformine seule	575 (48,7%)
o Sulfamide hypoglycémiant seul	385 (32,6%)
o Glinide seul	120 (10,2%)
o Autre classe pharmacologique	101 (8,5%)
• Insuline	201 (9,0%)
Bithérapie	
• ADO+GLP1	528 (23,7%)
o Sulfamide et metformine	244 (46,2%)
o Sulfamide et une autre classe pharmacologique	47 (8,9%)
o 2 autres classes pharmacologiques	179 (33,9%)
• Contenant une insuline	133 (6,0%)
<u>Patients DT2 traités et insuffisants rénaux sévères</u>	151
Monothérapie	
• ADO+GLP1	64 (42,4%)
o Sulfamide hypoglycémiant seul	21 (32,8%)
o Glinide seul	17 (26,6%)
o Metformine seule	13 (20,3%)
o Autre classe pharmacologique	13 (20,3%)
• Contenant une insuline	40 (26,5%)
Bithérapie	
• Contenant une insuline	17 (11,3%)
<u>Patients DT2 traités et en insuffisance rénale terminale</u>	52
Monothérapie	
• ADO+GLP1	35 (67,3%)
o Metformine seule	18 (51,4%)
o Sulfamide hypoglycémiant seul	9 (25,7%)
o Autre classe pharmacologique	8 (22,9%)
• Insuline	2 (3,8%)
Bithérapie	
• Contenant une insuline	3 (5,8%)

L'étude ENTRED recense 2 665 100 patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques. A partir de cette donnée, l'application des données brutes de l'étude LPD et de la stratégie thérapeutique décrite ont permis de déterminer le nombre de patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale modérée, sévère et terminale (au total environ 504 000 patients) et la répartition de leur type de traitement.

- Le nombre de patients diabétiques de type 2 traités ayant une insuffisance rénale modérée est estimé à 461 060. Parmi ces patients :
 - o 53% sont traités en monothérapie dont 32,6% par un sulfamide hypoglycémiant seul (soit 165 000 patients) et 9% sont traités par insuline en monothérapie (41 500 patients)
 - o 23,7% sont traités par une bithérapie avec un ADO dans 46,2% des cas et une insuline dans 6% des cas (soit 78 148 patients).

- Le nombre de patients diabétiques de type 2 traités ayant une insuffisance rénale sévère est estimé à 31 980. Parmi ces patients :
 - o 42% sont traités en monothérapie par un antidiabétique oral (13 560 patients)
 - o 11,3% sont traités par insuline en bithérapie (3 614 patients).
- Le nombre de patients diabétiques de type 2 traités et ayant une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse est estimé à 10 660. Parmi ces patients :
 - o 67% sont traités en monothérapie par un antidiabétique oral (7 174 patients)
 - o 5,8% sont traités par insuline en bithérapie (618 patients).

Au total, la population cible de XELEVIA 50 mg et de XELEVIA 25 mg serait de l'ordre de 309 000 patients.

4.5. Recommandation de la Commission de la transparence

- Dans les indications en association à la metformine, en bithérapie et trithérapie :

Avis défavorable à l'inscription 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 les indications en monothérapie et bithérapie, en association à un sulfamide ou à l'insuline :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 et B/50) aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : non adaptés aux conditions de prescription

Des conditionnements en boîte de 30, 60 et 90 comprimés seraient plus appropriés.