

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

XELEVIA 50 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 379 328 3 7)

Boîte de 50 (CIP : 34009 570 742 5 8)

XELEVIA 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 379 350 8 7)

Boîte de 50 (CIP : 34009 570 744 8 7)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	sitagliptine
Code ATC (2013)	A10BH01 (inhibiteur de la DPP- 4 ou gliptine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.
Liste concernée	B/28 uniquement : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Chez les patients diabétiques de type 2, XELEVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : <u>En monothérapie</u> 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. <u>En bithérapie orale</u>, 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 ; - 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. <u>En trithérapie orale</u>, 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. 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. »

SMR

Indications	XELEVIA 100 mg
Monothérapie	Insuffisant
Bithérapie (+metformine)	Important
Bithérapie (+sulfamide)	Faible
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant
Trithérapie (+metformine+sulfamide)	Important
Trithérapie (+metformine+insuline)	Important

Indications	XELEVIA 50 mg
Monothérapie	Faible
Bithérapie (+metformine)	Insuffisant
Bithérapie (+sulfamide)	Faible
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant
Trithérapie (+metformine+sulfamide)	Insuffisant
Trithérapie (+metformine+insuline)	Insuffisant

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (centralisée) : 21 mars 2007 Plan de Gestion des Risques européen Suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BH Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) A10BH01 Sitagliptine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/03/2008 pour XELEVIA 100 mg et renouvellement conjoint par effet de gamme de XELEVIA 50 mg inscrite à compter du 07/06/2013.

XELEVIA 25 mg n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et n'est pas commercialisé.

Le service médical rendu par indication précédemment attribué par la Commission de la transparence figure dans les tableaux ci-après.

Tableau 1 : SMR et ASMR de XELEVIA dans les différentes indications

Indications	XELEVIA 100 mg	
	SMR	ASMR
Monothérapie	Insuffisant (Avis du 18/07/2012)	-
Bithérapie (+metformine)	Important (Avis du 19/12/2007)	IV
Bithérapie (+sulfamide)	Faible (Avis du 24/06/2009)	V
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant (Avis du 18/07/2012)	-
Triothérapie (+metformine+sulfamide)	Important (Avis du 24/06/2009)	V
Triothérapie (+metformine+insuline)	Important (Avis du 18/07/2012)	V

Indications	XELEVIA 50 mg	
	SMR	ASMR
Monothérapie	Faible (Avis du 19/09/2012)	V
Bithérapie (+metformine)	Insuffisant* (Avis du 19/09/2012)	-
Bithérapie (+sulfamide)	Modéré (Avis du 19/09/2012)	V
Bithérapie (+insuline)	Modéré (Avis du 19/09/2012)	V
Triothérapie (+metformine+sulfamide)	Insuffisant (Avis du 19/09/2012)	-
Triothérapie (+metformine+insuline)	Insuffisant (Avis du 19/09/2012)	-

*car la metformine est CI chez l'insuffisant rénal

Le laboratoire sollicite le maintien des SMR actuels excepté pour :

XELEVIA 100 mg	
Bithérapie (+sulfamide)	Important (versus faible actuellement)
XELEVIA 50 mg	
Monothérapie	Modéré (versus faible actuellement)

En 2007, dans son avis d'inscription, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par XELEVIA, ayant pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ;
- le taux de traitement d'entretien ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

En plus de cette demande d'étude, la convention établie avec le CEPS en février 2008 a intégré une demande d'étude complémentaire visant à quantifier l'intérêt de la sitagliptine par une comparaison en situation réelle du taux d'entretien par bithérapie metformine+sitagliptine avec celui par bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant, au bout de 3 ans de suivi.

La méthodologie et les résultats figurent en annexe et les conclusions au paragraphe 4.3.2.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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 ;
- 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.
- 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 glycémie¹.

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.
- 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.

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. »

¹ Cette indication est caduque car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

03.2 Posologie

« La posologie de XELEVIA est de 100 mg une fois par jour.

[...]

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre antidiabétique 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 En bithérapie en association avec la metformine

L'efficacité de la sitagliptine en bithérapie en association à la metformine repose sur 4 études cliniques publiées : 2 examinées lors de l'inscription (étude 020 versus placebo et 024 versus sulfamide hypoglycémiant), et 2 nouvelles études (études 053 et 803) complétées par le suivi à 2 ans de l'étude 024 (cf tableau en annexe).

Résultats de l'étude 053 versus placebo

A 18 semaines, la réduction de l'HbA1c a été supérieure dans le groupe metformine + sitagliptine avec -1,00%, IC95% [-1,24 ; -0,75] que dans le groupe metformine + placebo avec +0,02%, IC95% [-0,23 ; +0,27], soit une différence statistiquement significative de -1,02%, IC95% [-1,36 ; -0,67], $p < 0,001$, pour un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 9,2%. Cette réduction s'est maintenue à 30 semaines (critère secondaire).

Résultats de l'étude 803 versus sulfamide hypoglycémiant

A 30 semaines, la réduction du taux d'HbA1c a été de -0,47%, IC95% [-0,55 ; -0,39] dans le groupe metformine + sitagliptine et de -0,54% (IC95% [-0,62 ; -0,45] dans le groupe metformine + glimépiride, soit une différence absolue de + 0,07% (IC95% [-0,03 ; 0,16], pour un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 7,5%. La borne supérieure de l'IC95% était inférieure au seuil fixé (0,40%), démontrant la non-infériorité de l'association metformine + sitagliptine versus metformine + glimépiride.

Krobot et al, 2012 ont évalué l'impact de la sitagliptine à 52 semaines sur la survenue d'hypoglycémies (analyse complémentaire de l'étude 024 effectuée avant la levée de l'insu). Chaque site investigateur devait conseiller aux patients d'effectuer immédiatement une mesure de la glycémie capillaire en cas de symptômes susceptibles d'être liés à une hypoglycémie. Le critère principal de cette analyse complémentaire était les hypoglycémies confirmées (symptomatiques, authentifiées par une auto-mesure glycémique $\leq$ 0,70 g/L ou 3,9 mmol/l) et le critère secondaire était les hypoglycémies sévères (nécessitant une assistance médicale ou non-médicale, ou s'accompagnant de signes neurologiques).

Il y a eu 31 hypoglycémies confirmées dans le groupe sitagliptine (pour 50 uniquement symptomatiques) et 445 dans le groupe glipizide (pour 657), HR ajusté = 0,05, IC95% [0,03, 0,09],

$p < 0,001$. Deux épisodes d'hypoglycémies ont été considérés comme sévères (sitagliptine) versus 22 (glipizide) : HR = 0,08, IC95% [0,01, 0,47], $p = 0,005$.

4.1.2 En bithérapie en association avec un sulfamide

Dans cette indication le laboratoire revendique un SMR important (versus faible actuellement). Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité dans cette indication pour laquelle, en 2009 la Commission² avait examiné l'étude 035³ dont les résultats et conclusions sont rappelés ci-après.

Etude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée selon le type de traitement reçu : glimépiride seul ou glimépiride + metformine. Cette étude a donc comporté 2 strates :

- strate 1 : évaluant la bithérapie glimépiride + sitagliptine versus glimépiride + placebo
- strate 2 : évaluant la trithérapie glimépiride + metformine + sitagliptine versus glimépiride + metformine + placebo.

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés de 18 à 75 ans, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 10,5\%$) par une monothérapie par glimépiride à dose stable ≥ 4 mg/j ou par une bithérapie par glimépiride à dose stable ≥ 4 mg/j + metformine à dose stable $\geq 1\,500$ mg/j, pendant 10 semaines.

Quatre cent quarante et un patients ont été randomisés pour recevoir :

- strate 1 (n=212) : soit la sitagliptine à la posologie de 100 mg 1 fois/jour + glimépiride à dose stable > 4 mg/j 1 fois par jour (n=106), soit un placebo + glimépiride (n=106)
- strate 2 (n=229) : soit la sitagliptine à la posologie de 100 mg 1 fois/jour + glimépiride à dose stable > 4 mg/j + metformine à dose stable $> 1\,500$ mg/jour 2 fois par jour (n=116), soit un placebo + glimépiride + metformine (n=113).

Critère de jugement principal:

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base sur la population globale de l'étude.

Critère de jugement secondaire:

Variation moyenne du taux d'HbA1c en bithérapie (dans la strate 1)

Résultats :

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride $\pm$ metformine + sitagliptine que chez ceux sous glimépiride $\pm$ metformine + placebo (différence entre sitagliptine et placebo : -0,74%, IC95% [-0,90 ; - 0,57] ; $p < 0,001$) (critère de jugement principal).

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

² HAS. XELEVIA 100 mg. Avis de la Commission de transparence. 24 juin 2009.

³ Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab 2007;9:733-45.

Variation moyenne du taux d'HbA1c en bithérapie (dans la strate 1) (critère de jugement secondaire) :

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (écart type)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (DS), IC 95%	Différence/compositeur moyenne, IC 95%
glimépiride + sitagliptine	102	8,41 (0,78)	-0,30 (0,09) [-0,48 ; -0,12]	- 0,57 [-0,82 ; -0,32] p<0,001
glimépiride + placebo	103	8,46 (0,80)	0,27 (0,09) [0,09 ; 0,45]	

Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée en bithérapie (La différence observée (-0,57%) en termes de réduction du taux d'HbA1c est presque pour moitié liée à l'augmentation du taux d'HbA1c sous placebo) et trithérapie orale. Cependant, cette diminution ne s'est maintenue que jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement, au-delà, le taux d'HbA1c a augmenté.

4.1.3 En trithérapie en association avec la metformine+sulfamide

L'indication de la sitagliptine en trithérapie avec metformine + sulfamide repose sur les résultats de la strate 2 de l'étude 035 versus placebo, déjà analysée par la Commission en 2009² et sur une nouvelle étude comparative versus placebo en double aveugle (étude 229).

L'étude 229 multicentrique, randomisée, en double insu, a comparé l'efficacité de la sitagliptine à celle du placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine associée au glimépiride ou au gliclazide à doses stables pendant 24 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du taux d'HbA1c à la 24^{ème} semaine par rapport à la valeur initiale.

L'analyse a été faite en intention de traiter sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, avec évaluation initiale documentée, ainsi qu'au moins une évaluation postérieure à la première dose.

La population incluse était caractérisée par :

- un taux moyen d'HbA1c de $8,4 \pm 0,8\%$,
- un indice de masse corporelle compris entre $28,8 (\pm 5,0)$ et $29,5 (\pm 4,8) \text{ kg/m}^2$,
- une ancienneté de la maladie comprise entre 7,5 et 8 ans.

A 24 semaines, la diminution d'HbA1c a été significativement supérieure dans le groupe sitagliptine + metformine + sulfamide (-0,84% IC95% [-0,97 ; -0,71] versus le groupe placebo + metformine + sulfamide (-0,16%, IC95% [-0,28 ; -0,03] soit une différence absolue significative de - 0,68% (IC95% [-0,87 ; -0,50], $p < 0,001$).

Tolérance

Les épisodes d'hypoglycémie symptomatique ont été significativement plus fréquents chez les patients traités par sitagliptine (27 patients, 12,9% et 96 épisodes) que chez ceux traités par placebo (7 patients, 3,3%, et 37 épisodes), soit une différence absolue de 9,6% (IC95% = 4,6 ; 15,1, $p < 0,001$).

Un patient du groupe sitagliptine a eu une hypoglycémie sévère nécessitant un recours médicalisé. A 24 semaines, une augmentation du poids a été observée dans les 2 groupes : 0,2 kg chez les patients traités par sitagliptine versus 0,4 kg chez les patients traités par placebo, sans différence significative entre les groupes (NS).

4.1.4 En trithérapie en association avec la metformine+insuline

Cette indication repose sur l'étude 051, déjà examinée par la Commission le 18 juillet 2012 et sur une nouvelle étude PN260.

L'étude PN260 est une étude comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle sur 24 semaines, évaluant l'effet d'épargne insulinaire de la sitagliptine chez les patients DT2 non contrôlés par l'insuline glargine à dose stable, avec ou sans metformine.

Principaux critères d'inclusion

Patients sous insulinothérapie stable, seule ou avec metformine au minimum 1500 mg/jour, avec ou sans sulfamide depuis au moins 10 semaines.

HbA1c [7,5-11,0]% si patient non traité par sulfamide ou HbA1c [7,0-10,0]% si patient traité par sulfamide.

Avant la randomisation, une phase intermédiaire de modification de traitement était nécessaire chez les patients non traités par insuline glargine et/ou traités par sulfamide.

Pendant l'étude, les patients avaient la possibilité de moduler la dose d'insuline glargine pour améliorer le contrôle glycémique (valeur cible de la glycémie à jeun à 72-100 mg/dL [4,0-5,6 mmol/L]).

La metformine a été maintenue à dose fixe tout au long de l'étude, pour les patients traités par metformine lors de l'inclusion (98% des patients inclus).

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la dose journalière d'insuline glargine à la 24^e semaine par rapport à la valeur initiale.

Les critères de jugement secondaires, à la 24^e semaine par rapport à la valeur initiale, comprenaient la variation moyenne du taux d'HbA1c, la variation de poids.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques principales de la population incluse (330 patients dans chaque groupe) étaient :

- 47,9% des patients de sexe masculin,
- Un âge de 59 ans en moyenne (26% des patients avaient au moins 65 ans),
- Un taux moyen d'HbA1c de $8,74 \pm 1,01\%$,
- Un indice de masse corporelle (IMC) de $32,1 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$,
- Une dose journalière d'insuline de $36,9 \pm 21,0 \text{ UI}$,
- Une ancienneté de la maladie de $13,5 \pm 6,2 \text{ ans}$,
- 98,0% des patients traités par metformine à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

A 24 semaines, l'augmentation de la dose journalière d'insuline a été significativement inférieure dans le groupe insuline $\pm$ metformine + sitagliptine (+19,0 UI, IC95% [16,5 ; 21,6]) comparativement au groupe insuline $\pm$ metformine + placebo (+23,8 UI, IC95% [21,3 ; 26,3]) soit une différence absolue entre les traitements de -4,7 UI (IC95% [-8,3 ; -1,2], $p=0,009$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

A 24 semaines, la variation d'HbA1c a été : sitagliptine -1,31% versus placebo -0,87%, soit une différence de -0,45 % ([-0,60, -0,29]).

Il n'y a pas eu de différence significative entre la sitagliptine (+0,3 kg) et le placebo (+0,6 kg) sur la variation du poids, avec une différence de -0,3 kg (IC95% [-0,8 ; 0,2]).

Tolérance

Dans la population globale, 237 patients ont eu au moins 1 épisode d'hypoglycémie (symptomatique ou asymptomatique), dont 93 (28,3%) patients dans le groupe sitagliptine et 144 (43,8%) patients dans le groupe placebo. Le nombre total d'épisodes d'hypoglycémie a été de 358 pour le groupe sitagliptine et 794 pour le groupe placebo.

Au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique a été rapporté pour 83 (25,2%) patients dans le groupe sitagliptine, par rapport à 121 (36,8%) patients dans le groupe placebo.

4.1.5 Dans l'insuffisance rénale chronique

En monothérapie chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal chronique, le laboratoire revendique un SMR modéré (contre faible actuellement) pour XELEVIA 50 mg.

Deux études 063 et 073 ont évalué la sitagliptine en monothérapie afin de définir spécifiquement sa tolérance chez les patients avec une fonction rénale altérée. Ces études ont déjà été évaluées par la Commission dans son avis du 12 septembre 2012. Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données.

- Etude 063

Etude de non infériorité de la sitagliptine 50 mg versus glipizide chez les patients insuffisants rénaux modérés (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), et de la sitagliptine 25 mg versus glipizide chez les patients insuffisants rénaux sévères (Cl. Cr <30 ml/min).

Les critères de jugement principaux étaient :

- la variation moyenne du taux d'HbA1c entre la randomisation et la 54^e semaine de traitement comparativement au glipizide,
- l'incidence comparative des hypoglycémies.

Les critères de jugement secondaires étaient la comparaison de :

- la variation moyenne du poids entre la randomisation et la 54^e semaine,
- l'effet sur la glycémie à jeun,
- la réduction du taux d'HbA1c entre la randomisation et la 54^e semaine.

- Etude 073

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité (réduction du taux d'HbA1c) et la tolérance de la sitagliptine 25 mg chez les patients insuffisants rénaux traités par dialyse, entre la randomisation et la 54^e semaine de traitement. Un bras glipizide en monothérapie a été ajouté à cette étude.

Dans ces 2 études, la randomisation était stratifiée sur la sévérité de l'atteinte rénale (étude 063) et sur l'âge (< et ≥ 65 ans, étude 073).

Caractéristiques des patients

- Etude 063

La population incluse était caractérisée par :

- un âge moyen de 64,6 ans,
- un taux moyen d'HbA1c de 7,8%,
- un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26,7 kg/m²,
- une ancienneté du diabète moyenne de 10,4 ans,
- l'atteinte de la fonction rénale était due à une néphropathie diabétique dans 83% des cas.

Sa sévérité estimée par l'équation MDRD, était ainsi répartie : 74% des patients avaient une insuffisance rénale modérée et 26% une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse.

- Etude 073

La population incluse était caractérisée par :

- un âge moyen de 59,5 ans,
- un taux moyen d'HbA1c de 7,8%,
- un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26,8 kg/m²,
- une ancienneté moyenne du diabète de 17,6 ans,
- l'atteinte de la fonction rénale était due à une néphropathie diabétique dans 95% des cas.

Les patients en insuffisance rénale terminale étaient en hémodialyse dans 68% des cas et en dialyse péritonéale dans 32% des cas.

Résultats :

- Etude 063

La réduction moyenne du taux d'HbA1c à la 54^{ème} semaine a été de -0,70% ($\pm$ 0,80) chez les patients traités par la sitagliptine et de -0,62% ($\pm$ 0,91) chez ceux traités par glipizide, soit une différence entre les deux médicaments de -0,11% [IC95% = -0,29 ; -0,06]. La non infériorité a été établie.

- Etude 073

La réduction moyenne du taux d'HbA1c de -0,76% (IC95% = -0,89 ; -0,62) a été significative ($p < 0,001$) comparativement à sa valeur initiale dans le groupe sitagliptine.

Il n'y a pas eu de différence significative entre la sitagliptine et le glipizide sur la réduction moyenne du taux d'HbA1c à la 54^{ème} semaine, avec une différence absolue de 0,15% [IC95% = -0,18; 0,49].

En 2012, les conclusions de la Commission concernant XELEVIA 50 mg en monothérapie chez l'insuffisant rénal étaient :

« 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. »

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal chronique pour XELEVIA 50 mg en bithérapie en association à un sulfamide ou à une insuline.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période allant de la date de 1^{ère} commercialisation de la sitagliptine dans le monde jusqu'au 31 mai 2013 et le PSUR couvrant la période du 4 août 2011 au 3 août 2014.

Des signaux de pemphigoïde bulleuse et d'arthropathie de fréquence indéterminée ont été retrouvés pendant cette période du 4 août 2011 au 3 août 2014.

► Depuis l'avis précédent, les effets indésirables pemphigoïde bulleuse et arthropathie ont été implémentés dans le RCP et la notice ; les informations « ne pas réintroduire en cas de pancréatite aiguë confirmée » et à « utiliser avec prudence en cas d'antécédent de pancréatite aiguë » ont été ajoutées dans la rubrique précautions d'emploi.

► Pour rappel, la réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission en juillet 2013, suite à des signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments, a été clôturée. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller⁴.

⁴ Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission reste attentive.

► Le PGR de la sitagliptine a été mis à jour en janvier 2014 dans le cadre de la demande en 2013 de l'EMA d'harmoniser l'information du risque pancréatique dans les AMM pour l'ensemble de la classe des incrétines (agonistes du GLP-1 et inhibiteurs du DPP-4). Les principales modifications apportées dans les « Risques identifiés et potentiels » sont les suivantes :

- les pancréatites sont désormais classées comme risque identifié (précédemment en tant que risque potentiel),
- les cancers du pancréas et les rhabdomyolyses sont classées comme risques potentiels.

Le Plan de Pharmacovigilance a été modifié, précisant les moyens mis en œuvre pour le suivi du risque pancréatique dans les études en cours ou à venir.

► Une publication correspond à une analyse poolée post hoc des données portant sur la sitagliptine, axée sur le risque cardiovasculaire (Engel, 2013⁵). Trois cohortes étaient définies : exposée à la sitagliptine (cohorte entière des 25 études), exposée à la sitagliptine avec comparateur placebo (19 études) et traitées par sitagliptine ou sulfamide hypoglycémiant (3 études). Le critère principal était les événements MACE (incluant les événements ischémiques et les décès cardiovasculaires), recueillis y compris après l'administration de médicaments de secours (type glitazone). Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Incidence des événements cardiaques majeurs (MACE) par cohorte ajustée sur l'exposition (Engel 2013)

	Exposés à la sitagliptine	Non exposés à la sitagliptine	Comparaison IC 95%
Cohorte entière	0,65 pour 100 PA	0,74 pour 100 PA	0,83 [0,53 ; 1,30]
Cohorte sita vs placebo	0,80 pour 100 PA	0,76 pour 100 PA	1,01 [0,55 ; 1,86]
Cohorte sita vs sulfamide	0,00 pour 100 PA	0,86 pour 100 PA	0,00 [0,00 ; 0,31]

PA=Patients-Années

Avec les limites de cette approche, la sitagliptine ne semble pas exposer les patients à une majoration du risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans cette cohorte de patients diabétiques avec un certain niveau de risque cardiovasculaire.

► L'étude de sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine (TECOS)^{6,7,8} randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique a débuté en 2008 et s'est achevée en 2015. Cette étude a inclus 14 735 patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 50 ans, ayant une HbA1c comprise entre 6,5% et 8,0%, traités depuis au moins 3 mois à dose stable par une monothérapie ou une association en bithérapie avec metformine, pioglitazone ou sulfamide, ou une insuline ± metformine et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (CV).

Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3 ans dans 673 sites et 38 pays (Continent américain/Asie/Europe dont 86 patients en France).

⁵ Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol. 2013 Jan 3;12:3.

⁶ Green JB, Bethel MA et al, Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2015

⁷ Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J. 2013 Dec;166(6):983-989.

⁸ Bethel MA, Green JB, Milton J, et al; TECOS Executive Committee. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):395-402.

En accord avec les nouvelles recommandations de la FDA en matière de suivi et de tolérance cardiovasculaire des antidiabétiques à la suite à la réévaluation des glitazones, cette étude a été conçue avec une puissance suffisante pour étudier successivement, en double insu versus placebo (plus prise en charge usuelle, dans une approche pragmatique):

1. la non-infériorité de la sitagliptine comparativement à la prise en charge usuelle sur la survenue du 1^{er} événement cardiovasculaire adjudiqué (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou angor instable nécessitant une hospitalisation),
2. et si la non-infériorité est atteinte, une analyse de supériorité par rapport à la prise en charge usuelle est prévue.

Le rapport d'étude est prévu pour fin 2015.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données de panel

XELEVIA a fait l'objet de 825 886 prescriptions selon le panel IMS-EPPM (en cumul mobile annuel Hiver 2014) dont 647 303 pour XELEVIA 100 mg et 178 583 pour XELEVIA 50 mg. 61% des prescriptions concernent des patients âgés de plus de 65 ans.

4.3.2 Etude post inscription ODYSSEE⁹

Les médecins ayant participé à l'étude ODYSSEE étaient représentatifs des médecins généralistes de la base de la CNAM en termes d'âge, de sexe et de localisation géographique.

Les patients de l'étude ODYSSEE présentaient des caractéristiques comparables à ceux de la base LPD France MG en termes d'âge et de sexe. Ils présentaient en revanche un diabète plus ancien associé à des pathologies concomitantes plus fréquentes. L'impact limité de ces différences étaient plutôt en défaveur de l'étude ODYSSEE.

La première partie de l'étude portait sur la comparaison des durées de maintien du traitement dans les groupes de traitement metformine+sitagliptine (n=1 874) et metformine+sulfamide (n=733).

Concernant la comparabilité des patients de ces deux groupes à l'inclusion, les patients du groupe metformine+sitagliptine étaient moins âgés, plus corpulents, avec un diabète moins ancien et étaient moins nombreux à déclarer pratiquer une activité physique régulière. Ces différences n'apparaissaient cependant pas cliniquement significatives. Les patients des deux groupes présentaient par ailleurs un contrôle de la glycémie comparable au moment de leur l'inclusion dans l'étude.

L'analyse principale montre une durée médiane du maintien du traitement plus importante dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine+sulfamide : 43,2 mois versus 20,2 mois, avec une diminution du risque de modification de traitement de 18% avec metformine+sitagliptine (RR 0,82 [IC95% : 0,70 – 0,95]). Cette différence en faveur de la bithérapie metformine+sitagliptine persistait :

- après prise en compte des facteurs de confusion liés aux caractéristiques des médecins et des patients dans un modèle multivarié ;
- après prise en compte des différences entre les patients à l'inclusion par l'utilisation d'un score de propension ;
- après remplacement des données manquantes par deux méthodes : hypothèse du biais maximum et technique d'imputation multiple ;
- en élargissant la notion de modification de traitement à un changement de molécule ou de

⁹ Valensi P, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015 Jun;41(3):231-8.

posologie.

Concernant l'évolution clinique des patients des deux groupes, les données sont à interpréter avec précaution compte tenu du nombre important de données manquantes. Les données disponibles montraient une efficacité de la bithérapie metformine+sitagliptine comparable à celle de la bithérapie metformine+sulfamide en termes de diminution du taux d'HbA1c, et une meilleure tolérance en termes de pourcentage de patients avec au moins un épisode hypoglycémique.

La deuxième partie de l'étude portait sur l'ensemble des patients traités par sitagliptine quel que soit le schéma thérapeutique. Les 2 720 patients inclus dans l'étude étaient répartis selon trois groupes : monothérapie (n=284), bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874) et sitagliptine+autre(s) (n=562). Les caractéristiques des patients des trois groupes étaient globalement similaires bien que les patients du groupe sitagliptine en monothérapie présentaient un profil moins altéré avec un diabète moins ancien et une glycémie mieux contrôlée par rapport à ceux des deux autres groupes ; les patients du groupe metformine+sitagliptine ayant un profil intermédiaire en termes de sévérité de la maladie. Les données de suivi comportaient un pourcentage important de données manquantes. Les données disponibles montraient des résultats comparables à ceux des deux études pivot sur la sitagliptine^{10,11}. Les prescriptions de sitagliptine respectaient majoritairement les conditions de l'AMM avec une posologie conforme au RCP dans 96% des cas.

L'étude ODYSSEE a répondu à la demande du CEPS.

4.3.3 Etude à partir d'une base de données

Une étude sur les données de la base Disease Analyzer (IMS) représentative des prescriptions en médecine générale, complétée par un questionnaire spécifique au diabète a été menée auprès de médecins spécialistes. Le protocole de cette étude a été approuvé par le CHMP. Seuls les résultats concernant la France sont présentés ci-après.

Les objectifs de l'étude étaient de décrire les caractéristiques des patients lors de l'initiation de la sitagliptine et de l'association fixe sitagliptine + metformine, depuis leur première mise à disposition (2007 pour la sitagliptine et 2008 pour l'association fixe) pendant 5 ans.

Population d'analyse

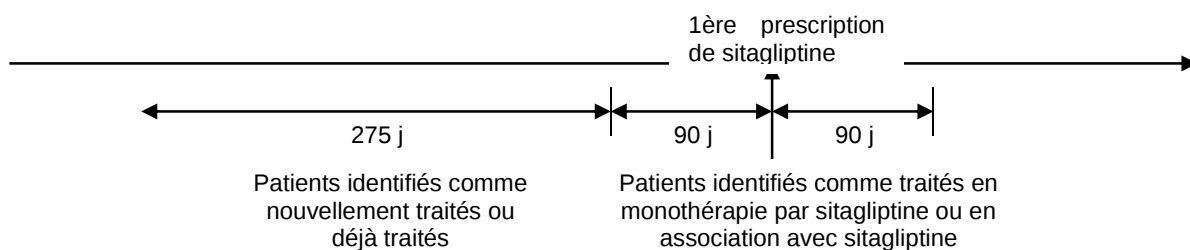
Tout patient diabétique (diagnostic enregistré selon le code CIM-10) et ayant reçu une prescription d'un médicament antidiabétique.

Les patients étaient identifiés selon les caractéristiques suivantes :

- déjà traité : prescription d'un antidiabétique dans les 275 jours précédant la période de 90 jours avant la prescription de sitagliptine.
- nouvellement traité : pas de prescription d'un antidiabétique dans les 275 jours précédant une période de 90 jours avant la prescription de sitagliptine.
- traité en monothérapie par la sitagliptine : pas de prescription d'un autre antidiabétique dans les 90 jours précédents ou suivants la 1^{ère} prescription de sitagliptine.
- traité par la sitagliptine associée à un autre antidiabétique : prescription d'un autre antidiabétique dans les 90 jours précédents ou suivants la 1^{ère} prescription de sitagliptine.

¹⁰ Nauck M et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double blind, non inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2): 194-205

¹¹ Arechavaleta R et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2011; 13(2): 160-168



Critère de jugement :

- caractéristiques des patients traités par la sitagliptine (âge, genre, comorbidités),
- posologie moyenne et durée de prescription de la sitagliptine,
- schémas de prescription de la sitagliptine (en monothérapie et en association à d'autres antidiabétiques).

Données sur la sitagliptine hors association fixe avec la metformine (année 2011)

La base de données comprenait 3 869 patients débutant un traitement par la sitagliptine.

Il s'agissait majoritairement d'hommes âgés de plus de 60 ans. L'âge a augmenté entre la première année de commercialisation de la sitagliptine en 2008 (60,3 ans en moyenne) et 2011 (65,5 ans en moyenne). 69,6% des patients avaient une hypertension artérielle, et 56,1% une dyslipidémie associée.

Avec 100,2 mg/jour, la posologie moyenne constatée de la sitagliptine était proche des 100 mg/j attendus, sans variation sensible selon les années. La durée moyenne des prescriptions était d'environ 70 jours à partir de l'année 2009.

Répartition des patients traités par sitagliptine selon les schémas de prescriptions

En 2011, 85% des 3 869 patients ayant débuté un traitement par la sitagliptine étaient expressément identifiés comme ayant déjà reçu un traitement antidiabétique dans l'année précédant son initiation.

Parmi les 3 274 patients identifiés comme étant antérieurement traités par un hypoglycémiant, 81% (2 644/3 274) ont eu une prescription de sitagliptine répondant aux indications de l'AMM.

Année	2011
Patients identifiés comme déjà traités, n (%)	3 274 (100,0)
Sitagliptine en monothérapie	461 (14,1)
Sitagliptine en bithérapie orale	1424 (43,5)
<i>Sitagliptine + metformine</i>	930 (28,4)
<i>Sitagliptine + sulfamide</i>	351 (10,7)
<i>Sitagliptine + glitazone</i>	26 (0,8)
<i>Sitagliptine + autre ADO</i>	117 (3,6)
Sitagliptine en trithérapie orale	953 (29,1)
<i>Sitagliptine + metformine + sulfamide</i>	563 (17,2)
<i>Sitagliptine + metformine + glitazone</i>	48 (1,5)
<i>Sitagliptine + metformine + autre ADO</i>	197 (6,0)
<i>Sitagliptine + sulfamide + glitazone</i>	91 (2,8)
<i>Sitagliptine + sulfamide + autre ADO</i>	37 (1,1)
<i>Sitagliptine + glitazone + autre ADO</i>	10 (0,3)
<i>Sitagliptine + autres ADO</i>	7 (0,2)
Sitagliptine en association à ≥ 3 ADOs	138 (4,2)
Sitagliptine en association à l'insuline	265 (8,1)
Sitagliptine en association à GLP-1	26 (0,8)
Sitagliptine en association à l'insuline + GLP-1	7 (0,2)

Données sur la sitagliptine en association fixe avec la metformine (année 2012)

Un total de 3 236 patients traités par l'association fixe sitagliptine + metformine a été documenté.

Les caractéristiques des patients traités par l'association fixe sitagliptine + metformine étaient similaires à celles des patients traités par sitagliptine seule : majoritairement des hommes, âgés de plus de 60 ans. 67,7% d'entre eux avaient une hypertension artérielle et 58,0% une dyslipidémie associée.

Avec 97,9 mg/jour, la posologie moyenne constatée de la sitagliptine était proche des 100 mg attendus et la durée moyenne de chaque prescription était d'environ 59 jours.

Un taux de 86% des 3 236 patients débutant un traitement par une association fixe étaient des patients expressément identifiés comme ayant déjà reçu un traitement antidiabétique dans l'année précédant cette prescription.

Parmi les 2 677 patients identifiés comme antérieurement traités par un médicament hypoglycémiant, 82,6% (2 212/2 677) ont eu une prescription de sitagliptine en association fixe avec la metformine répondant aux indications de l'AMM.

Année	2012
Patients identifiés comme déjà traités, n (%)	2 677 (100,0)
Sitagliptine en bithérapie orale: sitagliptine + metformine	1 265 (47,2)
Sitagliptine en trithérapie orale	1 096 (40,9)
- Sitagliptine + metformine + sulfamide	868 (32,4)
- Sitagliptine + metformine + glitazone	1 (0,04)
- Sitagliptine + metformine + 1 autre ADO	227 (8,48)
Sitagliptine en association à 3 ADOs	47 (1,8)
Sitagliptine en association à ≥ 4 ADOs	29 (1,1)
Sitagliptine en association à l'insuline	213 (8,0)
Sitagliptine en association à GLP-1	24 (0,9)
Sitagliptine en association à l'insuline + GLP-1	3 (0,1)

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les précédentes évaluations par la Commission le 06/06/2007, 24/06/2009, 18/07/2012 (XELEVIA 100 mg), 19/09/2012 (XELEVIA 50 mg), la place de XELEVIA 100 mg, XELEVIA 50 mg, dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, excepté dans l'indication en association avec l'insuline (bithérapie) pour XELEVIA 50 mg (cf paragraphe 5.1.2).

04.5 Population cible

Le laboratoire revendiquait une révision des populations cibles suivantes, en tenant compte des patients initiant le traitement et des patients déjà sous traitement par sitagliptine :

- en bithérapie en association à la metformine : entre 260 500 et 300 600 patients
- en bithérapie en association à un sulfamide : entre 103 700 et 145 800 patients
- en trithérapie en association à metformine + sulfamide : entre 287 000 et 373 700 patients

Suite aux évaluations les plus récentes de gliptines en octobre 2014, la Commission estime que les populations de patients susceptibles d'initier un traitement par sitagliptine sont les suivantes :

- en bithérapie en association à la metformine : Le nombre de patients traités par monothérapie avec metformine serait de : 702 905, parmi lesquels 8% présenteraient des hypoglycémies

sous sulfamides hypoglycémiants (étude HAS 2006), ce qui représenterait une intolérance, soit **56 232 patients**¹².

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

Selon l'estimation de 702 905 patients traités par metformine, près de 140 581 patients seraient traités par sulfamide en monothérapie en raison d'une contre-indication ou une intolérance à la metformine. L'étude ENTRED 2007-2010 indique que 50% de ces patients ne seraient pas à l'objectif, soit **70 291 patients**¹².

- en trithérapie en association à metformine + sulfamide : La population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait à **285 000 personnes**¹³.

¹² HAS. Avis de la Commission de la transparence. VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé. Inscription. 01/10/2014.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la transparence. GALVUS 50 mg/JALRA 50 mg. Extension d'indication en trithérapie orale +metformine + sulfamide. 29/10/2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents doivent être partiellement modifiées :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 XELEVIA 100 mg

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

► XELEVIA 100 mg entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

► Dans les indications de l'AMM suivantes :

- 1) En bithérapie orale en association à la metformine.
- 2) En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
- 3) En association avec l'insuline et la metformine

le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 100 mg reste important.

- 4) En bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant, en l'absence de nouvelles données disponibles depuis l'évaluation par la Commission en date du 24/06/2009, le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 100 mg reste moyen.

► La spécialité XELEVIA 100 mg est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2. La place de XELEVIA 100 mg en bithérapie orale en association avec un sulfamide hypoglycémiant est limitée.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 100 mg reste :

- **important** dans les 3 indications de l'AMM suivantes :

- 1) En bithérapie orale en association à la metformine.
- 2) En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
- 3) En association avec l'insuline et la metformine

- **faible** en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant.

En l'absence de nouvelles données versées dans les indications :

- 4) 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.

- 5) En bithérapie en association à l'insuline,

la Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 100 mg reste **insuffisant** en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline.

5.1.2 XELEVIA 50 mg (dosage adapté pour le diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré)

Dans les indications de l'AMM suivantes :

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

1) 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.

2) en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

3) en bithérapie en association 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.

► 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.

► La spécialité XELEVIA 50 mg entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

► En monothérapie, en l'absence de nouvelles données disponibles depuis l'évaluation par la Commission en date du 19/09/2012, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste faible.

En bithérapie avec l'insuline et avec un sulfamide, en l'absence de données cliniques disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

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

En bithérapie avec un sulfamide, 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.

En bithérapie avec l'insuline, cette spécialité ne peut être recommandée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 50 mg :

- Reste faible en monothérapie.
- Est faible en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant.
- Est insuffisant en bithérapie avec l'insuline.

En l'absence de nouvelles données versées dans les indications :

4) 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.

5) 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.

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

la Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 50 mg reste insuffisant dans ces indications.

5.1.3 XELEVIA 100 mg, XELEVIA 50 mg

Dans les indications en association aux thiazolidinediones, la Commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu dans ces indications obsolètes car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

XELEVIA 100 mg, comprimé pelliculé

- 1) En bithérapie orale en association à la metformine.
- 2) En bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant.
- 3) En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
- 4) En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine

XELEVIA 50 mg

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

- 1) **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.
- 2) **en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant**, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

Et un avis défavorable à l'inscription dans les indications :

XELEVIA 100 mg, XELEVIA 50 mg

Dans les indications en association aux thiazolidinediones

XELEVIA 100 mg

- Dans les indications en bithérapie en association à l'insuline et en monothérapie

XELEVIA 50 mg

- 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.
- 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 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.

► **Taux de remboursement proposé :**

XELEVIA 50 mg: 15%

XELEVIA 100mg: 65%

► **Conditionnements :**

La Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

ANNEXE : études cliniques avec la sitagliptine

Tableau 3 : Bithérapie Metformine + Sitagliptine - Etudes cliniques randomisées en double aveugle versus placebo

Référence	Principaux critères d'inclusion	Effectifs randomisés Total/par groupe Durée DI	Caractéristiques à l'inclusion (moyennes±ET)		Critère principal Variation HbA1c* IC95%	Critères secondaires Variation GAJ Différence répondeurs IC95%
Etude 020 Charbonnel 2006	HbA1c [7-10] % sous monothérapie prolongée MET ≥ 1500mg/j	n=701 MET+ sita n = 464 MET+ placebo n = 237 24 semaines	Age (ans) = 54,5 ± 10,2 (19 à 78) IMC (kg/m ²) = 31,1 ± 5,2 (19,6 à 43,9) GAJ (g/l) = sita 1,70 (± 0,41) vs placebo = 1,73 (± 0,42)		APT à 24 semaines	APT à 24 semaines
			HbA1c (%) Sita = 7,96 (± 0,81) Placebo = 8,03 (± 0,82) 55% avec HbA1c < 8%		Sita n = 453 (97,6%) Placebo n = 224 (94,5%) Sita : -0,67% Placebo : -0,02% différence = - 0,65% (IC95% = -0,77 ; -0,53) p <0,001	Répondeurs HbA1c < 6,5% : 17,2% (sita) vs 4,9% (placebo) différence = +12,3% (IC95% = 7,4 ; 17,2) OR = 4,5 (IC95% = 2,25 ; 8,98) p<0,001 GAJ : différence = -0,25 (IC95%= -0,31 ; -0,20) p <0,001
Etude 053 Raz 2008	HbA1c [8- 11] % sous monothérapie prolongée MET ≥ 1500mg/j	n =190 MET + sita n = 96 MET + placebo n= 94 30 semaines	Sita Age = 53,6 ± 9,5 IMC = 30,1 ± 4,4 GAJ = 2,01 ± 0,46	Placebo Age = 56,1 ± 9,5 IMC = 30,4 ± 5,3 GAJ = 1,982 ± 44,6	FAS à 18 semaines Sita n = 95 (99%) Placebo n = 92 (98%)	FAS à 18 semaines
			HbA1c (%) : Sita = 9,3% (± 0,9) Placebo = 9,1% (± 0,8) 82,5% avec HbA1c < 10%		Sita = -1,00% Placebo = +0,02% différence = - 1,02% (IC95% = -1,36 ; -0,67) p<0,001	Répondeurs HbA1c < 7% : 13,7% (sita) vs 3,3% (placebo) différence = 10,4%, p=0,012 GAJ = -0,26 (-0,38-0,13) p<0,001 GPP = -0,546 (-0,75-0,34) p<0,001 FAS à 30 semaines Différence sur HbA1c = -1,01% (IC95%= -1,40 ; -0,62) p<0,001

GAJ : glycémie à jeun, glim : glimépiride, sita : sitagliptine, IMC = indice de masse corporelle

Tableau 4 : Bithérapie Metformine + Sitagliptine - Etudes cliniques randomisées en double aveugle versus sulfamide (études de non-infériorité)

Référence	Principaux critères d'inclusion	Effectifs randomisés Total/par groupe Durée DI	Caractéristiques à l'inclusion (moyennes)	Résultats Critère principal Variation HbA1c*, IC95%	Résultats Critères secondaires Variation GAJ et GPP Différence répondeurs, IC95%
Etude 024 Nauck 2007	HbA1c [6,5-10] % sous monothérapie prolongée MET > 1500mg/j	n = 1172 MET+ sita n = 588 MET+ glipizide n = 584	Population PP	PP à 52 semaines	PP à 52 semaines
			Age (ans) = 56,9 ± 8,9 ans (24 à 79) IMC (kg/m ²) = 31,2 ± 4,9 (19,3 à 43,7) GAJ (g/l)	Sita n = 382 (65,0%) Glipizide n = 411 (70,4%)	Répondeurs HbA1c < 6,5% Sita 29,1% vs Glipizide 29,2% différence : -0,1% (IC95% = -6,4 ; + 6,2)
			Sita = 1,58 (± 0,34) Glipizide = 1,59 (± 0,39)	Sita = -0,67% Glipizide = -0,67%	

		(dose moy 10mg) 52 semaines (+ 1 an)	HbA1c (%) Sita = 7,48 (± 0,76) Glipizide = 7,52 (± 0,85) 75% avec HbA1c < 8%		différence : - 0,01% (IC95% = -0,09 ; +0,08) Marge NI prédéfinie : 0,3%	GAJ = -0,03 (IC95% = -0,07 ; -0,02)
Etude 024 (prolongation jusqu'à 2 ans) Seck 2010	HbA1c [6,5-10] % sous monothérapie prolongée MET > 1500mg/j	n = 1172 MET+ sita n = 588 MET+ glipizide n = 584 (dose moy 9,5mg sur les 2 ans) 104 semaines	Sita Age = 57,6 ± 8,5 IMC = 30,9 ± 4,8 GAJ = 1,52 ± 0,31	Glipizide Age = 57,0 ± 9,1 IMC = 31,3 ± 5,0 GAJ = 1,53 ± 0,34	PP à 104 semaines (descriptif) Sita n = 248 (42%) Glipizide n = 256 (44%) Sita = -0,54% Glipizide = -0,51% différence = - 0,03 (IC95% = -0,13 ; +0,07) Analyse FAS en accord	PP à 104 semaines (descriptif) Répondeurs HbA1c < 7% Sita 73% vs Glipizide 69% GAJ : -0,02 (IC95% = -0,07 ; +0,03)
			HbA1c (%) Sita = 7,3 (±0,6) Glipizide = 7,3 (±0,7) 82% avec HbA1c < 8%			
Etude 803 Arechavaleta 2011	HbA1c [6,5-9]% sous monothérapie prolongée MET > 1500mg/j	n = 1035 MET+ sita n = 516 MET+ glim n = 519 (dose moy 2,1mg) 30 semaines	Sita Age = 55,9 ± 9,6 IMC = 29,7 ± 4,5 GAJ = 1,43 ± 0,32	Glimépiride IMC = 56,1 ± 10 IMC = 30,3 ± 4,3 GAJ = 1,46 ± 0,34	PP à 30 semaines Sita n= 443 (86%) Glimépiride n = 436 (84%) Sita = -0,47% Glimépiride = -0,54% différence = + 0,07% (IC95% = -0,03 ; 0,16) Analyse FAS en accord	PP à 30 semaines Répondeurs HbA1c < 7% Sita 52,4% vs Glimépiride 59,6% OR 0,65 (IC95% = 0,47 ; 0,90) . Répondeurs HbA1c < 6,5% : Sita 21,2% vs Glimépiride 27,5% OR 0,67 (IC95% = 0,47 ; 0,95) . GAJ = 0,029 (IC95% = -0,9 ; 6,7), p=0,136
			HbA1c (%) Sita 7,48 (± 0,68) Glimépiride 7,49 (± 0,74) 78% (sita) vs 84% (glim) avec HbA1c < 8%			

GAJ : glycémie à jeun, glim : glimépiride, sita : sitagliptine, IMC = indice de masse corporelle

Tableau 5 : Bithérapie Sulfamide hypoglycémiant + Sitagliptine - Etude clinique randomisée en double insu versus placebo – strate 1

Référence	Principaux critères d'inclusion	Effectifs randomisés Total/par groupe Durée DI	Caractéristiques à l'inclusion (moyennes)	Critère principal Variation HbA1c Population globale IC95%	Critères secondaires Variation HbA1c strate 1 GAJ population strate 1 IC95%
Etude 035 Hermansen 2007	HbA1c [7,5-10,5]% sous monothérapie prolongée parglimépiride ≥ 4mg/j	n=212 Glim + sita (n = 106) Glim + placebo (n= 106) 24 semaines	Age (ans) = 54,8 ± 10,3 (17% > 65 ans) IMC (kg/m ²) = 30,9 ± 6,5 GAJ (g/l) = 1,84 ± 0,38 HbA1c (%) = 8,43 (± 0,79) 33% avec HbA1c < 8%	APT à 24 semaines Sita n = 217/222 (97,7%) Placebo n = 208/219 (94,9%)	APT à 24 semaines Sita 102/106 (96,2%)
					Placebo 103/106 (97,1%)
				Sita : -0,45% Placebo : 0,28% Différence : - 0,74% (IC95% = -0,90 ; -0,57) p < 0,001	Variation HbA1c : Sita = -0,30% Placebo = +0,27% Différence : - 0,57% (IC95% = -0,82 ; -0,32) p < 0,001 GAJ : différence = -0,193 (IC95% = -0,319 ; -0,067) p < 0,005

RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION

JANUVIA/XELEVIA (Sitagliptine)

ETUDE ODYSSEE

Laboratoire Merck Sharp & Dohme-Chibret et Pierre Fabre Médicament

I. Contexte

Pour la sitagliptine, une demande d'étude émanant de la Commission de la transparence a été inscrite dans ses avis du 06 juin 2007 (JANUVIA) et du 19 décembre 2007 (XELEVIA) lors de la première inscription de ces produits en bithérapie metformine+sitagliptine. Cette demande d'étude a été étendue en 2009 aux patients traités par sitagliptine concernés par les deux extensions d'indication : bithérapie sulfamide hypoglycémiant+sitagliptine et trithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant+sitagliptine.

Le libellé de cette demande était le suivant :

« La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par sitagliptine. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, ...) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). »

En plus de cette demande d'étude, la convention établie avec le CEPS en février 2008 a intégré une demande d'étude complémentaire visant à quantifier l'intérêt de la sitagliptine par une comparaison en situation réelle du taux de maintenance d'un traitement par bithérapie metformine+sitagliptine avec celui d'un traitement par bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant, au bout de 3 ans de suivi.

L'étude proposée ODYSSEE était une étude observationnelle, prospective, qui a été réalisée en France chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par une bithérapie (avec ou sans sitagliptine) ou tout autre schéma avec sitagliptine. La durée prévue de suivi des patients était de 3 ans.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de la durée de maintien du traitement chez les patients sous bithérapie metformine+sitagliptine versus bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant. Les objectifs secondaires étaient de décrire les différents schémas thérapeutiques avec sitagliptine, de réaliser une analyse complémentaire à l'analyse principale sur la durée de maintien sous traitement intégrant les modifications de posologies des molécules utilisées, de décrire le profil des patients traités et leur évolution clinique, de décrire la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs et d'estimer les épisodes hypoglycémiques perçus par les patients.

Cette étude prévoyait d'inclure 1 100 médecins généralistes libéraux en France métropolitaine et de recruter 3 360 patients dont 1 400 traités par bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant, 1 400 traités par bithérapie metformine+sitagliptine et 560 traités par sitagliptine en dehors de la bithérapie avec metformine, dans le cadre d'une trithérapie ou autre schéma thérapeutique.

En complément, une analyse transversale sur la base LPD France MG (anciennement Thalès - médecins généralistes) de tous les patients traités par sitagliptine a été réalisée sur la période d'inclusion de l'étude ODYSSEE dans le but de vérifier la représentativité des patients de cette étude en termes de répartition des schémas thérapeutiques et de caractéristiques des patients.

Enfin, afin de compléter la réponse à la demande de la Commission, les résultats de l'étude ODYSSEE ont été mis en perspective avec ceux d'une deuxième étude réalisée dans le cadre du plan de Gestion des Risques (PGR) sur la base de données Disease Analyser (IMS) de 2008 à 2011. Le protocole de cette deuxième étude avait été approuvé par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dans le cadre de cette étude, étaient recueillies les caractéristiques des patients traités par sitagliptine et metformine+sitagliptine en France.

II. Résultats

Le recrutement des médecins généralistes a eu lieu entre juillet 2009 et mai 2010. Parmi les 13 521 médecins généralistes contactés, 1 569 ont accepté de participer à l'étude dont 705 ont été actifs et ont inclus au moins un patient. Parmi ces derniers, 509 ont participé sur toute la durée de l'étude alors que 196 ont abandonné l'étude en cours. Les 705 médecins ayant participé à l'étude étaient représentatifs des médecins généralistes français en termes d'âge, de sexe, et de répartition géographique au vu des données de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM).

Les inclusions des patients ont eu lieu sur 17 mois, de juillet 2009 à décembre 2010. Parmi les 4 031 patients inclus dans l'étude, 3 453 patients (85,7%) étaient éligibles, dont 733 traités par bithérapie metformine+sulfamide, 1874 traités par bithérapie metformine+sitagliptine et 846 traités par sitagliptine en dehors de la bithérapie avec metformine. Les 578 (14,3%) patients exclus de l'analyse l'ont été pour les raisons suivantes : non-respect des critères d'inclusion (n=25), absence de traitement renseigné (n=184) et incohérence dans le questionnaire ne permettant pas de connaître le bras d'inclusion (n=369). Les pourcentages de patients éligibles par rapport aux patients inclus étaient de 85,3% dans le bras metformine+sulfamide, 90,2% dans le bras metformine+sitagliptine et 77,3% dans le bras sitagliptine+autre(s).

Le déséquilibre important, par rapport à ce que prévoyait le protocole entre les nombres de patients dans les deux bras de bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant et metformine+sitagliptine (respectivement 28,1% et 71,9% alors que le protocole prévoyait un nombre équivalent d'inclusions dans les 2 bras), est expliqué par le laboratoire par un changement des pratiques pendant la période d'inclusions sans que cette argumentation ne soit solidement étayée

Arrêts prématurés d'étude

Parmi les 3 453 patients éligibles, 1 084 (31,4%) ont arrêté l'étude avant les 3 ans de suivi prévus dans le protocole. Parmi les patients des groupes metformine+sulfamide et metformine+sitagliptine, 821/2 607 (31,5%) ont arrêté l'étude prématurément. Les motifs d'arrêt étaient : des patients perdus de vue (13,3%), des abandons d'étude du médecin (61,1%), des décès du patient (4,0%), des événements indésirables (1,2%), autres raisons (20,4%). Les pourcentages des arrêts prématurés de la participation à l'étude étaient comparables dans les deux groupes (metformine + sulfamide 30,4% versus metformine + sitagliptine 31,9%). Parmi l'ensemble des patients traités par sitagliptine quel que soit le schéma thérapeutique, 861/2 720 (31,7%) ont arrêté l'étude avant son terme. La durée médiane de participation à l'étude était de 21,6 mois (étendue : 0 – 46,0 mois). Les motifs d'arrêt étaient : patients perdus de vue (15,7%), abandons d'étude du médecin (53,2%), décès du patient (5,7%), événements indésirables (2,5%), autres raisons (23,0%).

Représentativité des patients inclus dans l'étude ODYSSEE par rapport à la base de données LPD

Les caractéristiques des patients sont rapportées pour chacun des 3 bras de l'étude et la représentativité des patients de l'étude ODYSSEE est étudiée par rapport à ceux de la base de données LPD.

Dans le bras bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (59,4% d'hommes dans les deux groupes) et d'âge (âge moyen de 62,4 ans dans les deux groupes). Les patients de l'étude ODYSSEE avaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (6,4 ans vs 4,5 ans). Des différences existaient également en ce qui concernait les pathologies concomitantes : les antécédents de dyslipidémie (67,4% vs 61,0%), d'insuffisance rénale (1,9% vs 0,8%), de rétinopathie (4,0 vs 0,8%) étaient plus fréquents dans l'étude ODYSSEE et les antécédents de coronaropathie étaient moins fréquents (10,2% vs 12,9%). Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient en moyenne comparables pour la HbA1c (7,5% dans les deux groupes) et la glycémie à jeun (1,55g/l vs 1,59g/l) mais le nombre important de données manquantes pour ces valeurs biologiques dans la base LPD (respectivement 63,7% et 73,9%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient moins souvent un traitement antidiabétique en cours au moment de l'inclusion (94,6% vs 97,0%). La répartition des différents traitements antidiabétiques étaient la même sauf pour la trithérapie ADO¹⁴. En ce qui concernait le traitement de bithérapie prescrit à l'inclusion, une association fixe était moins fréquente chez les patients de l'étude ODYSSEE que ceux de la base LPD (48,7% vs 50,0%) et la posologie était légèrement supérieure en moyenne pour la metformine uniquement dans le groupe metformine-sitagliptine.

Dans le bras sitagliptine hors bithérapie metformine+sitagliptine (n=846), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (56,0% vs 59,8% d'hommes) et d'âge (âge moyen de 65,5 ans vs 64,7 ans). Les patients de l'étude ODYSSEE avaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (8,8 ans vs 5,4 ans). Les antécédents étaient plus fréquents, quel que soit le type, dans l'étude ODYSSEE. Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient moins élevées en moyenne chez les patients de l'étude ODYSSEE : 7,6% vs 8,0% pour la HbA1c et 1,54g/l vs 1,68 g/l pour le taux de glycémie à jeun. Cependant, le nombre important de données manquantes dans la base LPD pour ces valeurs biologiques (respectivement 66,6% et 75,3%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient moins souvent un traitement antidiabétique en cours au moment de l'inclusion (91,2% vs 94,6%). Chez ceux-ci, la répartition des différents traitements étaient la même sauf pour la trithérapie ADO. Pour ce qui était du traitement prescrit à l'inclusion, les différences portaient sur le

¹⁴ ADO : Antidiabétique oral

type d'association prescrite : plus souvent de monothérapie ADO dans le groupe ODYSSEE (33,6% vs 21,4%) et moins de trithérapie ADO (33,8% vs 47,2%).

Dans le bras metformine+sulfamide (n= 733), les patients de l'étude ODYSSEE étaient comparables à ceux de la base LPD en termes de sexe (57,6% vs 56,0% d'hommes) et d'âge (âge moyen de 64,2 ans vs 63,4 ans). Les patients de l'étude ODYSSEE présentaient un diabète plus ancien que ceux de la base LPD (7,0 ans vs 4,9 ans). Des différences existaient également en ce qui concernait les pathologies concomitantes : les antécédents d'insuffisance rénale (4,2% vs 1,5%), de rétinopathie (6,4 vs 1,7%) étaient plus fréquents dans l'étude ODYSSEE et les antécédents hépatiques moins fréquents (3,3% vs 5,3%). Les valeurs biologiques à l'instauration du traitement étaient moins élevées en moyenne chez les patients de l'étude ODYSSEE : 7,6% vs 8,0% pour la HbA1c et 1,53g/l vs 1,75 g/l pour le taux de glycémie à jeun mais le nombre important de données manquantes pour ces valeurs biologiques dans la base LPD (respectivement 68,1% et 73,9%) rendait difficile l'interprétation des résultats. Les patients de l'étude ODYSSEE avaient plus souvent un traitement antidiabétique en cours (93,3% vs 82,9%). Parmi les patients ayant un traitement antidiabétique en cours, la répartition des différents traitements étaient la même sauf en ce qui concernait la trithérapie ADO. Pour ce qui était du traitement de bithérapie prescrit à l'inclusion, les deux groupes étaient comparables tant en termes de type d'association que de posologie.

En conclusion : la comparaison des caractéristiques des patients de l'étude ODYSSEE et de la base LPD montrent chez les patients de l'étude ODYSSEE :

- une ancienneté de diabète plus importante, associée à davantage de comorbidités, notamment insuffisance rénale et rétinopathie, et ce quel que soit le groupe de traitement ;
- un meilleur contrôle de la glycémie (taux d'HbA1c et glycémie à jeun de l'ordre respectivement de 7,6% et 1,53g/l en moyenne) mais l'incertitude sur ce résultat est importante compte tenu du nombre élevé de données manquantes dans la base LPD (de l'ordre de 70%).

Ces différences étaient plus marquées dans le groupe sitagliptine hors bithérapie metformine+sitagliptine. L'impact de ces différences sur les résultats est attendu être limité.

Représentativité des patients inclus dans l'étude ODYSSEE par rapport à la base Disease Analyzer

Les caractéristiques des patients de l'étude ODYSSEE et des données Disease Analyzer des patients traités par sitagliptine ont été comparées en termes d'âge, de sexe, de pathologies concomitantes et de dose journalière de sitagliptine. Il n'était pas observé de différence sur ces caractéristiques cependant cette analyse était limitée du fait du petit nombre de variables pouvant être comparées entre les deux études.

A. PATIENTS TRAITES PAR BITHÉRAPIE : METFORMINE+SITAGLIPTINE OU METFORMINE+SULFAMIDE

Comparabilité des patients des bras metformine+sitagliptine versus metformine+sulfamide

Les deux groupes de patients étaient majoritairement constitués d'hommes (metformine+sitagliptine : 59,4% vs metformine+sulfamide : 57,6%, NS). L'âge moyen était de 62,9 ans ; les patients du bras metformine+sulfamide étant légèrement plus âgés (62,4 ans vs 64,2 ans). Un peu plus de la moitié d'entre eux déclaraient contrôler leur alimentation (52,7% et 51,6%) et environ un tiers d'entre eux déclaraient pratiquer une activité physique régulière (37,6% et 31,2%). Les patients du groupe sitagliptine présentaient une corpulence plus importante que ceux du bras sulfamide (poids moyen de 85,6 kg vs 83,4 kg et IMC moyen de 30,3 vs 29,6 kg/m²). Concernant leur diabète, les patients du bras sitagliptine avaient un diabète moins ancien (6,4 ans vs 7,0 ans). Les paramètres biologiques, taux de HbA1c et taux de glycémie à jeun, étaient comparables entre les deux groupes en moyenne (respectivement 7,5% vs 7,6% pour la HbA1c et 1,55g/l vs 1,53 g/l pour la glycémie à jeun). En ce qui concernait les pathologies concomitantes, les groupes étaient comparables sauf pour les antécédents de dyslipidémie qui étaient plus fréquents dans le groupe sitagliptine alors que les antécédents de rétinopathie, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale étaient plus fréquents dans le groupe sulfamide.

ANALYSE PRINCIPALE : COMPARAISON DES DUREES DE MAINTIEN DE TRAITEMENT AU SENS STRICT CHEZ LES PATIENTS DES DEUX BRAS BITHÉRAPIE

Il était entendu par durée du maintien de traitement, la durée jusqu'à modification stricte du traitement initié à l'inclusion. Tout retrait de molécule, remplacement d'une des deux molécules par une autre ou ajout d'une 3^{ème} molécule était considéré comme une modification au sens strict du traitement et marquait la fin de la bithérapie initiale.

Sur la totalité du suivi de l'étude, une modification au sens strict du traitement initial a eu lieu chez 621 des 1 874 patients du groupe metformine+sitagliptine (33,1%) et chez 341 des 733 patients du groupe metformine+sulfamide (46,5%). Les modifications les plus fréquentes étaient un ajout de molécule(s) (53,6% du groupe sitagliptine et 39,9% du groupe sulfamide), un remplacement de la sitagliptine/sulfamide (18,4% et 37,8% respectivement) et un retrait de sitagliptine/sulfamide (11,8% et 9,7% respectivement). Les motifs

de modification du traitement initial étaient non rapportés dans environ un tiers des cas (30,3% du groupe sitagliptine et 37,0% du groupe sulfamide). Quand ils étaient rapportés, les plus fréquents étaient une efficacité insuffisante (69,5% et 64,2%), une intolérance du patient (13,2% et 11,6%) et une hypoglycémie (4,2% et 13,5%).

La durée médiane du maintien de traitement était de 43,2 mois [IC95% : 41,4 – NE] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine (n=1 874) versus 20,2 mois [IC95% : 17,0 – 25,1] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide (n=733). Cette différence était statistiquement significative ($p < 10^{-4}$). Elle persistait après prise en compte, dans un modèle multivarié, des facteurs de confusion liés aux caractéristiques des médecins (sexe, taille de la localité d'exercice, volume d'activité) et des patients (âge, traitement antidiabétique antérieur, ancienneté du diabète, taux d'HbA1c, antécédents associés.). Le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était de 0,82 [IC95% : 0,70 – 0,95], indiquant donc une diminution du risque de modification de traitement de 18% avec metformine+sitagliptine.

L'analyse sous hypothèse du biais maximum a été conduite en considérant tous les patients perdus de vue du groupe metformine+sitagliptine comme des échecs du maintien de traitement. La durée médiane du maintien de traitement était de 42,4 mois [IC95% : 37,8 – NE] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine vs 20,2 mois [IC95% : 17,0 – 25,1] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide ($p < 10^{-4}$).

La différence de la durée de maintien de traitement en faveur du groupe metformine+sitagliptine persistait également lorsque les différences entre les patients à l'inclusion étaient prises en compte par l'utilisation d'un score de propension. Le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était alors de 0,65 [IC95% : 0,57 – 0,73]. Dans les analyses de sensibilité effectuées en fonction de la stratégie de remplacement des données manquantes adoptée, ce rapport de risque était de 0,70 [IC95% : 0,62 – 0,78] dans l'hypothèse du biais maximum et de 0,71 [IC95% : 0,63 – 0,80] dans le cas où une imputation multiple était réalisée.

ANALYSES SECONDAIRES

- **Comparaison de la durée de maintien sous bithérapie en intégrant les modifications de posologies des molécules utilisées**

La durée médiane du maintien de traitement était de 15,7 mois [IC95% : 14,3 – 17,6] dans le groupe bithérapie metformine+sitagliptine vs 6,9 mois [IC95% : 6,2 – 8,2] dans le groupe bithérapie metformine+sulfamide ($p < 10^{-4}$). En analyse multivariée, le rapport de risque de la durée de maintien du traitement metformine+sitagliptine vs metformine+sulfamide était de 0,85 [IC95% : 0,75 – 0,96], indiquant donc une diminution du risque de modification de traitement de 15% avec metformine+sitagliptine.

- **Evolution clinique des patients jusqu'à modification (au sens strict) de la bithérapie initiale**

- o Taux d'HbA1c

- Evolution du taux d'HbA1c

La diminution en valeur absolue du taux d'HbA1 entre l'inclusion et la 3^{ème} année de suivi était en moyenne de 0,6% (écart-type : 1,1) dans les deux groupes de traitement.

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c < 7%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 7% était de 64,8% dans le groupe metformine+sitagliptine et de 58,8% dans le groupe metformine+sulfamide. Le taux cumulé d'atteinte de l'objectif était statistiquement supérieur dans le groupe metformine+sitagliptine (test du Logrank : $p = 0,045$).

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c < 6,5%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 6,5% était de 40,1% dans le groupe metformine+sitagliptine versus 35,1% dans le groupe metformine+sulfamide. La différence entre les taux cumulés d'atteinte de l'objectif dans les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

- o Description des épisodes d'hypoglycémie

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un épisode hypoglycémique perçu avant modification stricte du traitement était plus faible dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine+sulfamide : 9,7% versus 21,0%. Il est à noter que ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude observationnelle, l'étude HYPOCRAS publiée en 2012.

- o Evolution du poids

L'évolution du poids était de faible amplitude dans les deux groupes : -2,1 kg (écart-type 6,5) et -1,8kg (écart-type 6,8). La différence de poids observé à l'inclusion entre les deux groupes se maintenait au cours du suivi.

- o Evolution de la microalbuminurie

Les données sur la microalbuminurie étaient manquantes pour 70% des patients quel que soit le groupe. Entre l'inclusion et la 3^{ème} année de suivi, cette information était manquante pour respectivement 87% des patients; rendant cette information non interprétable.

- o Evolution de la protéinurie

L'information sur le nombre de patients ayant présenté au moins un épisode de protéinurie au cours du suivi n'était disponible que pour un tiers des patients des deux groupes. Parmi les patients pour lesquels ces données étaient renseignées, un tel épisode était survenu chez 3/574 (0,5%) patients du groupe metformine+sitagliptine et 4/228 (1,8%) patients du groupe metformine+sulfamide.

- o Evolution de la clairance de la créatinine

L'information sur la clairance de la créatinine était manquante pour environ un quart des patients des deux groupes à l'inclusion et la moitié à la fin du suivi. Chez les patients pour lesquels ces données étaient disponibles, les taux cumulés d'atteinte d'une valeur de clairance de la créatinine < 60ml/min était statistiquement plus élevé chez les patients du groupe metformine+sulfamide (24%) par rapport au groupe metformine+sitagliptine (19%) indiquant donc une détérioration moindre de la fonction rénale dans le groupe metformine+sitagliptine. Ce résultat est cependant difficilement interprétable compte tenu du nombre élevé de données manquantes.

B. PATIENTS TRAITES PAR SITAGLIPTINE QUEL QUE SOIT LE SCHEMA THERAPEUTIQUE

- **Description du profil des patients traités par sitagliptine à l'inclusion**

- o Démographie

Au total 2 720 patients traités par sitagliptine ont été inclus dans l'étude. Ils étaient répartis selon trois groupes : sitagliptine seule (n=284), metformine + sitagliptine (n=1 874) et sitagliptine + autre(s) (n=562). Tous groupes confondus, ces patients avaient un âge moyen (écart-type) de 63,4 (11,1) ans, étaient plus fréquemment des hommes (58,3%), avaient un poids moyen de 85,1 (16,6) kg et un IMC¹⁵ de 30,2 (5,5) kg/m². Leur ancienneté du diabète était de 7,1 (6,4) ans. Concernant les règles hygiéno-diététiques, 53,8% déclaraient contrôler leur alimentation, et 36,6% d'entre eux rapportaient avoir une activité physique régulière.

- o Paramètres biologiques

Le taux moyen de HbA1c était rapporté dans plus de 90% des cas et il était de 7,5 (1,0)%. Le taux de glycémie à jeun n'était disponible que pour 70% des patients et il était de 1,55 (0,38) g/l. Les taux de microalbuminurie et de protéinurie n'étaient rapportés que pour un tiers des patients. Ces taux étaient respectivement de 18,2 (39,8) mg/l et de 1,9 (14,3) mg/l. La clairance de la créatinine était renseignée dans environ trois quarts des cas. Les résultats rapportés étaient en moyenne de 83,2 (22,8) ml/min.

- o Pathologies concomitantes

Les pathologies concomitantes traitées étaient : l'hypertension artérielle (63,2%), les dyslipidémies (59,7%), les problèmes vasculaires (18,7%), les problèmes coronaires (9,7%), l'insuffisance cardiaque (3,4%), la rétinopathie (3,1%), les troubles hépatiques (1,9%), l'insuffisance rénale (1,3%).

Des différences existaient entre les caractéristiques des patients des trois groupes :

Les patients recevant une prescription de sitagliptine seule présentaient un diabète de découverte plus récente que dans les deux autres groupes (4,9 ans). Leur surpoids était légèrement moins marqué (IMC moyen 29,6 kg/m²). Leur HbA1c à l'inclusion était de 7,1% en moyenne.

Les patients recevant la bithérapie metformine+sitagliptine ont été décrits précédemment (âge moyen de 62,4 ans, ancienneté moyenne de diabète de 6,4 ans, HbA1c moyenne de 7,5%, poids moyen de 85,6 kg et IMC moyen de 30,3 kg/m²).

Les patients recevant de la sitagliptine+autre(s) présentaient un diabète plus ancien, connu en moyenne depuis 10,8 ans. L'IMC moyen de ces patients était un peu plus élevé (30,3 kg/m²) avec un plus fort pourcentage de patients obèses (46,5%). Ces caractéristiques étaient associées à un déséquilibre glycémique plus marqué (HbA1c à 7,8% en moyenne à l'inclusion) et à plus de pathologies concomitantes.

- **Conditions d'utilisation de la sitagliptine**

- o Traitements antérieurs

Concernant les traitements antidiabétiques antérieurs à la prescription de sitagliptine, la proportion de patients naïfs était plus élevée dans le groupe sitagliptine seule (25,7%) que dans les groupes metformine+sitagliptine (5,4%) et sitagliptine+autre(s) (0,4%).

Pour les patients des groupes sitagliptine seule et metformine+sitagliptine, le traitement antidiabétique antérieur était le plus souvent une monothérapie ADO (respectivement 63,2% et 65,3%), le plus fréquemment constitué d'une metformine seule (34,3% et 61,1%) ou une bithérapie ADO (8,9% et 25,0%

¹⁵ IMC : Indice de masse corporelle

respectivement). Les autres traitements : trithérapie ADO, association ADO+GLP-1, association ADO+insuline avaient été rarement administrés (moins de 2% des cas).

Pour les patients du groupe sitagliptine+autre(s), un traitement antérieur avait été administré dans 96% des cas. Il s'agissait le plus souvent d'une bithérapie ADO (45,3%), d'une monothérapie ADO (22,5%), d'une trithérapie ADO (18,4%) ou d'une association ADO+insuline (9,1%).

La durée moyenne de traitement (écart-type) du traitement antidiabétique antérieur était de 28,3 (24,9) mois pour les monothérapies, 31,6 (24,7) mois pour les bithérapies, 27,0 (21,5) mois pour les trithérapies et 29,8 (22,5) mois pour les traitements insuline+ADO.

- o Motifs de prescription

Parmi les motifs de prescription rapportés de la sitagliptine, les plus fréquents étaient son efficacité démontrée (88,7%) et sa sécurité d'emploi/tolérance (58,5%).

- o Traitements concomitants

Dans le groupe sitagliptine+autre(s), les patients étaient traités par trithérapie dans la moitié des cas et par bithérapie dans un quart des cas avec majoritairement un sulfamide associé.

- o Posologie

A l'inclusion, la posologie quotidienne moyenne (écart-type) de sitagliptine était de 101,2 (17,3) mg/j.

Concernant les traitements antérieurs, une monothérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans les groupes sitagliptine seule (63,2%) et metformine+sitagliptine (65,3%) que dans le groupe sitagliptine+autre(s) (22,4%). Ce traitement antérieur par monothérapie ADO était le plus souvent une metformine dans les groupes sitagliptine seule (34,3%) et metformine+sitagliptine (61,1%) et un sulfamide dans le groupe sitagliptine+autre(s) (15,6%).

Une bithérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans les groupes metformine+sitagliptine (25,0%) et sitagliptine + autre(s) (45,3%) que dans le groupe sitagliptine seule (8,9%).

Une trithérapie par ADO précédait le traitement par sitagliptine plus fréquemment dans le groupe sitagliptine+autre(s) (18,4%) par rapport aux groupes sitagliptine seule (0,4%) et metformine+sitagliptine (1,6%).

- **Evolution clinique des patients traités par sitagliptine**

- o Taux d'HbA1c

- Evolution du taux d'HbA1c

La diminution en valeur absolue du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la 3^{ème} année de suivi était en moyenne de 0,4 (1,1)% dans le groupe sitagliptine seule et de 0,6 (1,1)% dans les deux autres groupes.

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c<7%

Le pourcentage de patients ayant atteint au moins une fois un taux d'HbA1c inférieur à 7% était de 78,1% dans le groupe sitagliptine seule, de 69,6% dans le groupe metformine+sitagliptine et de 60,8% dans le groupe sitagliptine+autre(s). Les taux cumulés d'atteinte de l'objectif étaient statistiquement différents entre les trois groupes (test du Logrank : $p<10^{-4}$).

- Pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c<6,5%

La tendance observée pour l'atteinte de l'objectif d'HbA1c<7% était retrouvée pour l'objectif d'HbA1c<6,5% avec une différence statistiquement significative entre les taux cumulés d'atteinte de l'objectif ($p<10^{-4}$).

- o Estimation des épisodes hypoglycémiques perçus par les patients

Tous groupes confondus, 12,6% des patients ont rapporté au moins un épisode hypoglycémique perçu au cours de leur suivi. Ce pourcentage était plus élevé dans le groupe sitagliptine+autre(s) (16,1%) que dans le groupe metformine+sitagliptine (11,9%) et le groupe sitagliptine seule (9,5%).

- o Evolution du poids

L'évolution du poids sur l'ensemble du suivi était de faible amplitude dans les trois groupes : entre -2,1 (6,5) kg et -2,6 (7,8) kg.

- o Evolution de la microalbuminurie

Les données sur la microalbuminurie étaient manquantes pour 71% des patients à l'inclusion et 86% des patients entre l'inclusion et la 3^{ème} année de suivi ; rendant cette information non interprétable.

- o Evolution de la protéinurie

Les données sur la protéinurie étaient manquantes pour 84% des patients à l'inclusion et 93% des patients entre l'inclusion et la 3^{ème} année de suivi ; rendant cette information non interprétable.

- o Evolution de la clairance de la créatinine

L'information sur la clairance était manquante pour environ un quart des patients à l'inclusion et la moitié des patients entre l'inclusion et la fin du suivi. Chez les patients pour lesquels ces données étaient disponibles, les taux cumulés d'atteinte d'une valeur de clairance de la créatinine < 60ml/min n'était pas statistiquement différent entre les 3 groupes de traitement.

- **Description de la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs**

Les arrêts de la sitagliptine ont eu lieu pour 16,1% des patients initialement traités dont 13,7% dans le groupe sitagliptine seule, 12,8% dans le groupe metformine+sitagliptine et 28,5% dans le groupe sitagliptine+autre(s).

Parmi les patients ayant arrêté leur traitement, les durées moyennes de traitement étaient de 7,4 mois dans le groupe sitagliptine seule, 10,4 mois dans le groupe metformine+sitagliptine et 11,2 mois dans le groupe sitagliptine+autre(s).

Les raisons d'arrêt de traitement étaient renseignées dans environ trois quarts des cas. Les raisons les plus fréquentes étaient une efficacité insuffisante dans environ 50% des cas (42,9% dans le groupe sitagliptine seule, 47,7% dans le groupe metformine+sitagliptine et 54,5% dans le groupe sitagliptine+autre(s) et une intolérance du patient dans 21,9% des cas (19,3% dans le groupe metformine+sitagliptine et 35,7% du groupe sitagliptine seule).

Les nombres médians de consultations par an avant l'arrêt de traitement étaient de 2,16 pour l'ensemble des patients : 1,78 dans le groupe sitagliptine seule, 2,13 dans le groupe metformine+sitagliptine et 2,30 dans le groupe sitagliptine+autre(s).

- **Tolérance**

Les événements indésirables potentiellement liés au traitement selon le médecin investigateur concernaient respectivement 52 (2,8%), 20 (2,7%), 44 (5,2%) patients dans les groupes metformine+sitagliptine, metformine+sulfamide et sitagliptine+autre(s). Au total, 9 EIGs chez 9 patients ont été considérés comme potentiellement liés au traitement :

- 2 dans le groupe metformine+sitagliptine : 1 cas de défaillance rénale et 1 cas d'hypoglycémie ;
- 4 dans le groupe metformine+sulfamide : 1 cas de myalgie, 2 cas d'hypoglycémie, 1 cas de diabète déséquilibré ;
- 3 dans le groupe sitagliptine+autre(s) : 1 cas d'augmentation de la créatininémie, 1 cas d'acidose métabolique et un cas d'hypoglycémie.

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté au cours de l'étude.