



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

24 juin 2009

**XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés**

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

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

**Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT**

sitagliptine

Liste I

Code ATC : A10BH01

Dates des AMM (procédure centralisée) : 21 mars 2007

Date des extensions d'indications (procédure centralisée) : 26 février 2008

Motif de la demande :

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

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

- 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.
  
- 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. »

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

sitagliptine

### 1.2. Indications

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

- en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*indication déjà évaluée par la CT cf avis du 6 juin 2007*)
- **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.**
- **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.**

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (thiazolidinedione) est appropriée, XELEVIA est indiqué :

- en association à cet agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ». (*indication déjà évaluée par la CT cf avis du 6 juin 2007*)

### 1.3. Posologie

« La posologie de XELEVIA est de 100 mg une fois par jour. En association à la sitagliptine, la posologie de la metformine ou de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  doit être maintenue.

Quand XELEVIA est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie.

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

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 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.

#### 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. Mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)<sup>1</sup>

« Hypoglycémie en association à d'autres antihyperglycémiants

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 ou pioglitazone), 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, l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo. **Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant peut donc être envisagée.** L'utilisation de la sitagliptine en association à l'insuline, n'a pas été étudiée de façon suffisante.

#### Insuffisance rénale

Compte tenu de l'expérience limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par XELEVIA.

#### 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, rash, urticaire 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. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

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

- JANUVIA 100 mg, comprimés (sitagliptine), indiqué « chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (*indication déjà évaluée par la CT cf avis du 19 décembre 2007*)
- 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.

<sup>1</sup> Les mises en garde et précautions d'emploi liées à l'utilisation de la vildagliptine (GALVUS) notamment en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque ne sont pas retrouvées dans le RCP de la sitagliptine (XELEVIA).

- 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.

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  (thiazolidinedione) est appropriée, JANUVIA est indiqué en association à cet agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ». (*indication déjà évaluée par la CT cf avis du 19 décembre 2007*)

- GALVUS 50 mg, comprimés (vildagliptine), indiqué « dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie orale, en association avec :
  - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
  - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
  - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. »

(*spécialité non inscrite à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées par les collectivités, cf avis de la Commission du 10 décembre 2008*)

*Note : GALVUS n'est pas indiqué en trithérapie orale*

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

- en bithérapie orale, en association à un sulfamide :
  - chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de sulfamides en monothérapie et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :
    - glitazones
    - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
    - incrétino mimétique par voie injectable, (exénatide, BYETTA)
- en trithérapie orale : en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :
  - glitazones
  - insuline
  - incrétino mimétique par voie injectable

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les extensions d'indications en bithérapie et trithérapie orale ont été validées par les autorités d'enregistrement sur la base d'une étude (étude 035<sup>2</sup>), de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en association à un sulfamide (le glimépiride) seul ou en association à la metformine par rapport à un placebo, après 24 semaines de traitement, chez 441 patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7,5\%$  et  $\leq 10,5\%$ ) par une monothérapie par glimépiride (à une dose  $\geq 4$  mg/j) ou une bithérapie par glimépiride et metformine (à des doses respectives  $\geq 4$  mg/j et  $\geq 1500$  mg/j).

Cette étude (phase A), a été suivie par une autre phase de traitement (phase B) d'une durée de 30 semaines, versus comparateur actif (pioglitazone) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la sitagliptine.

Au cours de la phase B (prévue par le protocole) :

- les patients sous sitagliptine pendant la phase A, ont poursuivi leur traitement par sitagliptine + glimépiride  $\pm$  metformine
- les patients sous placebo pendant la phase A ont reçu un traitement actif par pioglitazone 30mg/jour plus glimépiride  $\pm$  metformine.

Les patients randomisés dans le groupe placebo au cours de la phase A ont été traités par pioglitazone au cours de la phase B. Il n'y a pas eu de nouvelle randomisation et les traitements au cours de cette phase n'ont pas été débutés en même temps. Les 2 groupes de traitement ne sont donc pas comparables, il y a un biais de sélection, aucune comparaison ne peut être réalisée (l'effet traitement ne peut être apprécié). De plus, selon le protocole de l'étude, aucune hypothèse n'a été formulée pour cette phase.

L'efficacité de la sitagliptine versus comparateur actif ne peut donc être appréciée.

Seuls les **résultats de la phase A** de l'étude (c'est-à-dire versus placebo) seront décrits dans le présent document.

#### Méthodologie :

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  $\geq 4$  mg/j ou par une bithérapie par glimépiride à dose stable  $\geq 4$  mg/j + metformine à dose stable  $\geq 1500$  mg/j, pendant 10 semaines.

#### Schéma d'administration :

---

2 Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. 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(5):733-745

Quatre cent quarante et un patients<sup>3</sup> ont été randomisés pour recevoir :

- dans la strate 1 (n=212) : soit un traitement par sitagliptine à la posologie de 100 mg 1 fois/jour + glimépiride à dose stable  $\geq 4$  mg/j 1 fois par jour (n=106), soit un placebo + glimépiride (n=106)
- dans la strate 2 (n=229) : soit un traitement par sitagliptine à la posologie de 100 mg 1 fois/jour + glimépiride à dose stable  $\geq 4$  mg/j + metformine à dose stable  $\geq 1500$  mg/jour 2 fois par jour (n=116), soit un placebo + glimépiride + metformine (n=113).

Critère principal de jugement :

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

Le protocole prévoyait l'inclusion de :

- 172 patients dans les deux groupes de traitement pour mettre en évidence une différence de  $0,5\% \pm 1,0\%$  sur la variation du taux d'HbA1c avec une puissance de 99% et un risque alpha global de 0,05.
- 86 patients dans chaque groupe de traitement dans les deux strates pour mettre en évidence une différence de  $0,5\% \pm 1,0\%$  sur la variation du taux d'HbA1c avec une puissance de 90% et un risque alpha global de 0,05.

Des analyses sur ce critère de jugement, prévues au protocole, dans des sous groupes de patients (en fonction du traitement hypoglycémiant antérieur, de la valeur initiale du taux d'HbA1c  $<8\%$  et  $\geq 9\%$ , 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 :

- variation moyenne du taux d'HbA1c en bithérapie (dans la strate 1)
- variation moyenne du taux d'HbA1c en trithérapie (dans la strate 2)
- variation moyenne de la glycémie à jeun dans la population globale de l'étude et dans chaque strate

Note : une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre pour l'évaluation de ces critères et éviter une surestimation de l'effet observé

Autres critères définis à posteriori :

Insuline et proinsuline à jeun, rapport proinsuline/insuline, peptide C, HOMA- $\beta^4$ , HOMA-IR<sup>2</sup> QUICKI<sup>5</sup>, pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c  $<6,5\%$  et  $<7\%$ , pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours<sup>6</sup> et délai de mise en route, profil lipidique.

Les résultats pour ces critères ne seront pas décrits car leur analyse est purement exploratoire.

Cependant, à titre informatif, les résultats pour le critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c  $<6,5\%$  et  $<7\%$  » seront présentés car ils correspondent aux objectifs thérapeutiques. Il est regrettable que ce critère, cliniquement pertinent, n'ait pas fait l'objet d'une analyse plus robuste.

---

<sup>3</sup> 222 sous sitagliptine, 219 sous placebo

<sup>4</sup> évaluation de l'insulinorésistance selon le modèle de l'homéostasie

<sup>5</sup> indice quantitatif de sensibilité à l'insuline

<sup>6</sup> par pioglitazone 30 mg/jour

### 3.1. Résultats d'efficacité

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

A l'inclusion, dans la population globale de l'étude, les caractéristiques des patients étaient similaires. Les patients étaient :

- âgés en moyenne de 56 ans (20% des patients étaient âgés de 65 ans et plus),
- en majorité obèses (IMC moyen de 31,0 kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 8,8 ans.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,34%. La majorité des patients (44,7%) avaient une HbA1c comprise entre 8 et 9%. A noter qu'à l'inclusion les taux d'HbA1c étaient élevés.

Tableau 1 : caractéristiques de la population totale de l'étude

<b>Age (années)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	222	55,6 + 9,6	56,0	32,0 à 73,0
Placebo	219	56,5 + 9,6	58,0	28,0 à 75,0
Global	441	56,0 + 9,6	57,0	28,0 à 75,0
<b>Indice de Masse Corporelle(kg/m<sup>2</sup>)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	221	31,2 + 6,3	30,4	17,8 à 51,0
Placebo	219	30,7 + 6,3	29,3	19,6 à 59,2
Global	440	31,0 + 6,3	29,8	17,8 à 59,2
<b>Valeur HbA1c (%)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	222	8,34 + 0,76	8,20	6,70 à 10,50
Placebo	216	8,34 + 0,74	8,25	6,90 à 10,60
Global	438	8,34 + 0,75	8,20	6,70 à 10,60
<b>Distribution de l'HbA1c</b>				
	N	Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion		
		<8%	≥8 and <9%	≥9%
Sitagliptine	222	81 (36,5)	95 (42,8)	46 (20,7)
Placebo	216	73 (33,8)	101 (46,8)	42 (19,4)
Global	438	154 (35,2)	196 (44,7)	88 (20,1)
<b>Glycémie à jeun (mg/dL)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	222	180,9 + 37,7	178,0	76,0 à 281,0
Placebo	217	181,6 + 42,5	180,0	85,0 à 295,0
Global	439	181,2 + 40,1	179,0	76,0 à 295,0
<b>Ancienneté du diabète de type 2 (années)</b>				
	N	Moyenne + ET	Médiane	Extrêmes
Sitagliptine	222	8,3 + 5,5	7,0	0,3 à 30,0
Placebo	218	9,3 + 6,8	8,0	0,1 à 43,0
Global	440	8,8 + 6,2	8,0	0,1 à 43,0
<b>Traitements hypoglycémiants</b>				
	Association d'ADO*	Monothérapie	Absence de traitements	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N
Sitagliptine	140 (63,1)	71 (32,0)	11 (5,0)	222
Placebo	136 (62,1)	72 (32,9)	11 (5,0)	219
Global	276 (62,6)	143 (32,4)	22 (5,0)	441

\* ADO : antidiabétiques oraux

Dans la strate 1 (strate bithérapie), la population incluse était caractérisée par :

- un âge moyen de 54,8 ± 10,3 ans, avec 17% de patients âgés d'au moins 65 ans,
- un IMC de 30,9 ± 6,5 kg/m<sup>2</sup>,
- un taux moyen d'HbA1c de 8,43 ± 0,79% (33% des patients avaient une valeur < 8%, 42% une valeur comprise entre 8 et 9% et 25% des patients ont une valeur ≥ 9%),
- une glycémie à jeun moyenne basale de 1,84 ± 0.38 g/L,

- une ancienneté du diabète de  $7,6 \pm 5,8$  ans,
- une absence de traitement chez 9% des patients, un traitement par monothérapie chez 63,7% des patients et par une association d'antidiabétiques oraux chez 27,4% des patients.

Dans la strate 2 (strate trithérapie), la population incluse était caractérisée par :

- un âge moyen de  $57,1 \pm 8,8$  ans, avec 23% de patients âgés d'au moins 65 ans,
- un IMC de  $31,0 \pm 6,0$  kg/m<sup>2</sup>,
- un taux moyen d'HbA1c de  $8,26 \pm 0,70\%$  (37,2% des patients avaient une valeur < 8%, 47,3% une valeur comprise entre 8 et 9% et 15,5% des patients ont une valeur  $\geq$  9%),
- une glycémie à jeun moyenne basale de  $1,79 \pm 0,42$  g/L,
- une ancienneté du diabète de  $9,9 \pm 6,3$  ans,
- une absence de traitement chez 1,3% des patients, un traitement par monothérapie chez 3,5% des patients et par une association d'antidiabétiques oraux chez 95,2% des patients.

Note : les caractéristiques des patients inclus étaient identiques dans chaque groupe de traitement, que ce soit dans la population globale ou au sein de chaque strate, excepté dans la strate 2 (trithérapie) dans laquelle, par rapport à la strate 1 (bithérapie), le taux d'HbA1c était plus faible, l'ancienneté du diabète était plus longue et plus de patients avaient reçu des traitements antérieurs par des associations d'antidiabétiques oraux (ADO).

Critère principal :

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

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 $\pm$ metformine + sitagliptine	217	8,34 (0,76)	-0,45 (0,06) [-0,57, -0,34]	<b>- 0,74</b> <b>[-0,90 ; -0,57]</b> <b>p&lt;0,001</b>
glimépiride $\pm$ metformine + placebo	208	8,37 (0,74)	0,28 (0,06) [0,17 ; 0,40]	

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).

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

Critères secondaires :

- Variation moyenne du taux d'HbA1c en bithérapie (dans la strate 1) : tableau 3

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

- Variation moyenne du taux d'HbA1c en trithérapie (dans la strate 2) : tableau 4

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (écart type)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (DS), IC 95%	Différence/comparateur moyenne, IC 95%
glimépiride + metformine + sitagliptine	115	8,27 (0,74)	-0,59 (0,08) [-0,74 ; -0,44]	<b>- 0,89</b> <b>[-1,10 ; -0,68]</b> <b>p&lt;0,001</b>
glimépiride + metformine + placebo	105	8,28 (0,68)	0,30 (0,08) [0,14 ; 0,45]	

Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée en bithérapie<sup>7</sup> et trithérapie orale. Cependant, cette diminution ne s'est maintenue que jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, au-delà, le taux d'HbA1c a augmenté.

- Variation moyenne de la glycémie à jeun dans la population globale de l'étude et dans chaque strate :

Après 24 semaines de traitement, la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante chez les patients du groupe glimépiride ± metformine + sitagliptine que chez ceux du groupe glimépiride ± metformine + placebo.

Groupe de traitement	Population totale	Strate 1	Strate 2
sitagliptine	-4,4 [-10,2 ; 1,4]	-0,9 [-9,8 ; 8,0]	-7,8 [-15,5 ; -0,2]
placebo	15,7 [9,8 ; 21,6]	18,4 [9,5 ; 27,3]	12,9 [5,0 ; 20,8]
Différence versus placebo	-20,1 [-28,4 ; -11,8] p < 0, 005	-19,3 [-31,9 ; -6,7] p < 0, 005	-20,7 [-31,7 ; -9,7] p < 0, 005

Critère défini a posteriori : pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5% et <7% (analyse exploratoire)

Au stade de la bithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 6,5%. Dans la strate bithérapie, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement à 24 semaines. Ce même résultat est retrouvé dans l'analyse de la population globale.

En trithérapie, l'objectif thérapeutique est d'atteindre un taux d'HbA1c < 7%. Une différence statistiquement significative en termes d'atteinte d'objectif thérapeutique a été observée dans la strate trithérapie (26/115 patients du groupe sitagliptine contre 1/105 patients du groupe placebo, p<0,001) et dans la population globale de l'étude (37/217 patients dans le groupe sitagliptine contre 10/208 patients du groupe placebo, p <0,001).

<sup>7</sup> 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

### 3.2. Données de tolérance

#### 3.2.1. Tolérance issue de l'étude P035

Dans la population totale de l'étude, 59,5% des patients du groupe sitagliptine (132/222) et 47% des patients du groupe placebo (103/219) ont eu au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables plus fréquemment observés dans le groupe sitagliptine que dans le groupe placebo ont été :

- des infections (principalement rhinopharyngites et infections respiratoires hautes): 31,1% des patients du groupe sitagliptine versus 21,9% des patients du groupe placebo
- des troubles du métabolisme (essentiellement hypoglycémie) : 13,5% (30/222) versus 4,1% (9/219)
- des troubles musculo-squelettiques: 12,6% (28/222) versus 6,8% (15/219)
- des troubles du système nerveux central (essentiellement maux de tête): 10,4% (23/222) versus 5% (11/219).

Ces mêmes événements ont été rapportés dans chaque strate.

Des hypoglycémies ont été observées chez 27 patients du groupe sitagliptine (55 épisodes hypoglycémiques au total) et 4 patients du groupe placebo (20 épisodes hypoglycémiques au total). Ces épisodes hypoglycémiques ont été plus fréquemment rapportés dans la strate 2 (42 épisodes hypoglycémiques chez 19 patients du groupe sitagliptine versus, 1 épisode hypoglycémique chez 1 patient dans le groupe placebo).

Il n'a été observé aucune hypoglycémie sévère.

L'incidence des événements indésirables d'ordre gastro intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée) a été similaire dans les 2 groupes de traitement (28/222 patients du groupe sitagliptine, 24/219 patients du groupe placebo).

Après 24 semaines de traitement, le poids des patients du groupe sitagliptine a augmenté de 0,8 kg, celui des patients du groupe placebo a diminué de 0,4 kg (soit une différence de 1,1 kg IC 95% [0,5 ; 1,7],  $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Ce résultat a également été observé dans chacune des strates.

Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont concerné 5 patients du groupe sitagliptine et 3 patients du groupe placebo.

#### 3.2.2. Tolérance issue de l'analyse regroupée des données de tolérance de l'ensemble des études cliniques disponibles<sup>9</sup>

Cette analyse a inclus 12 études (de phase IIb et III) d'une durée de 18 semaines à 2 ans, ayant inclus des patients traités par la sitagliptine en monothérapie, en association avec la metformine, ou un autre ADO (sulfamide hypoglycémiant, pioglitazone, metformine + sulfamide, metformine + rosiglitazone).

Les patients des bras comparateurs "non exposés" étaient sous placebo, sulfamide hypoglycémiant, glitazone, ou associations d'ADO (metformine + sulfamide, metformine + rosiglitazone, metformine + pioglitazone).

Un total de 6 139 patients a été inclus dans l'analyse, dont 3 415 dans les groupes traités par sitagliptine et 2 724 dans les groupes non-exposés.

L'incidence des événements indésirables imputables au traitement a été plus élevée dans le groupe de patients "non exposés", principalement en raison des hypoglycémies liées aux sulfamides hypoglycémiant : 12,9% des patients du groupe sitagliptine et 17,7% des patients.

<sup>8</sup> L'analyse a porté sur 178 patients dans le groupe sitagliptine et 147 patients du groupe placebo. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été exclus de cette analyse.

<sup>9</sup> Williams-Herman D et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: A pooled analysis BMC Endocrine Disorders 2008, 8:14 (in press)

Au niveau de l'analyse des événements indésirables, il n'y a pas eu de différence intergroupe, à l'exception de troubles métaboliques, la différence était principalement due à une plus grande incidence des hypoglycémies dans le groupe "non exposés" (10,9%), que dans le groupe sitagliptine (3,4%). Ces effets étaient principalement observés chez des patients traités par sulfamides hypoglycémifiants.

### 3.2.3. Tolérance issue du dernier PSUR (couvrant la période du 4 février 2008 au 3 août 2008)

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 JANUVIA, 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.

Il n'est pas apparu de nouveau signal, en particulier hépatique ou pancréatique, ni en termes d'interaction médicamenteuse.

### 3.2.4. Modifications Post-AMM du RCP de XELEVIA concernant la tolérance

Une mise à jour du RCP dans la rubrique « mises en garde » a été réalisée après la commercialisation de XELEVIA en ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, rash, urticaire et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson).

## **3.3. Conclusion**

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en bithérapie et trithérapie orales (en association à un sulfamide, le glimépiride, seul ou en association à la metformine) repose sur une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, réalisée chez 441 patients ayant un diabète de type 2, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7,5\%$  et  $\leq 10,5\%$ ) par une monothérapie par glimépiride (à une dose  $\geq 4$  mg/j) ou une bithérapie par glimépiride et metformine (à des doses respectives  $\geq 4$  mg/j et  $\geq 1500$  mg/j).

Cette étude a été suivie d'une autre phase de traitement d'une durée de 30 semaines, versus comparateur actif (pioglitazone) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la sitagliptine. Dans cette phase, l'efficacité de la sitagliptine versus comparateur actif ne peut être appréciée compte tenu des limites méthodologiques (existence d'un biais de sélection, absence de formulation d'hypothèse).

La première phase de cette étude a comporté 2 strates : la strate 1 évaluant la bithérapie glimépiride + sitagliptine versus glimépiride + placebo, la strate 2 évaluant la trithérapie metformine + glimépiride + sitagliptine versus metformine + glimépiride + placebo.

Les caractéristiques des patients inclus étaient identiques dans chaque groupe de traitement, que ce soit dans la population globale ou au sein de chaque strate, excepté dans la strate 2 (trithérapie) dans laquelle, par rapport à la strate 1 (bithérapie), le taux d'HbA1c était plus faible, l'ancienneté du diabète était plus longue et plus de patients avaient reçu des traitements antérieurs par des associations d'antidiabétiques oraux.

- **En termes d'efficacité**, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de -0,74%, IC95% [-0,90 ; -0,57] ;  $p < 0,001$  chez les patients sous glimépiride  $\pm$  metformine + sitagliptine comparé aux patients sous glimépiride  $\pm$  metformine + placebo.

Ce niveau d'efficacité est comparable à celui d'une méta-analyse<sup>10</sup> ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétonomimétiques qui ont conclu à une efficacité

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

modeste de ces produits (réduction du taux d'HbA1c de -0,74% par rapport au placebo pour les inhibiteurs de la DPP-4 et non infériorité par rapport à des comparateurs actifs)<sup>11</sup>.

Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée en bithérapie et trithérapie orales.

En bithérapie cette diminution de l'ordre de -0,6% est très modeste et nettement inférieure à celle observée dans les autres études réalisées avec la sitagliptine versus comparateurs actifs.<sup>12</sup>.

En trithérapie, cette différence, supérieure à celle observée en bithérapie, est de l'ordre de -0,9%.

Par ailleurs, l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentaient légèrement, que ce soit dans la population globale ou dans chacune des strates.

Il aurait été préférable de disposer d'études en bithérapie et une autre en trithérapie versus des associations thérapeutiques validées. Cependant, l'analyse stratifiée est méthodologiquement recevable.

Globalement, l'effet de la sitagliptine est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes.

Il est regrettable que le critère « pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5% et <7% », cliniquement pertinent car correspondant aux objectifs thérapeutiques, n'ait pas fait l'objet d'une analyse plus robuste.

• **En termes de tolérance**, dans la population globale de l'étude, les événements indésirables plus fréquemment observés dans le groupe sitagliptine que dans le groupe placebo ont été des infections (principalement rhinopharyngites et infections respiratoires hautes) et des troubles du métabolisme (essentiellement hypoglycémie).

Le nombre de patients ayant eu des hypoglycémies a été plus important dans le groupe sitagliptine (27 patients totalisant 55 épisodes hypoglycémiques) que dans le groupe placebo (4 patients totalisant 20 épisodes hypoglycémiques). Ces épisodes hypoglycémiques ont été plus souvent rapportés dans la strate 2. Il n'a été observé aucune hypoglycémie sévère.<sup>13</sup>

Les données issues de l'analyse des données de tolérance de l'ensemble des études cliniques disponibles et du dernier PSUR n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux quant à la tolérance de la sitagliptine. Cependant, une nouvelle mise en garde relative aux réactions d'hypersensibilité a été ajoutée au RCP depuis la commercialisation de ce produit.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### 4.1.1. en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. XELEVIA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA est moyen compte tenu de l'efficacité

<sup>11</sup> Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- -1 à -1,5% avec la metformine
- -1 à -1,5% avec les sulfamides
- -1% avec les glitazones
- -0,8% avec les glinides
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases

<sup>12</sup> versus metformine : diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c de -0,65%

Versus pioglitazone : diminution statistiquement significative de -0,70%

<sup>13</sup> pour rappel, le nombre d'épisodes hypoglycémiques avait été similaire dans les groupes placebo et sitagliptine au cours des études en association à la metformine ou à la pioglitazone.(cf avis XELEVIA de la Commission du 19 décembre 2007)

très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c.

La place de XELEVIA en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant est limitée. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de XELEVIA (bithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact supplémentaire de XELEVIA sur le contrôle glycémique et sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport aux bithérapies actuellement disponibles.

La transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes notamment sur :

- l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique,
- le profil des patients traités en France qui risque de différer de celui des patients de l'essai (essai international ne comportant que deux sites en France).

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

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XELEVIA pour cette extension d'indication en bithérapie.

\* s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

Le service médical rendu par XELEVIA est faible.

4.1.2. en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. XELEVIA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA est important. La réduction du taux d'HbA1c est proche de la valeur habituellement constatée avec d'autres antidiabétiques.

XELEVIA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de XELEVIA (trithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact supplémentaire de XELEVIA sur le contrôle glycémique et sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport aux trithérapies actuellement disponibles.

La transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes notamment sur :

- l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique,
- le profil des patients traités en France qui risque de différer de celui des patients de l'essai (essai international ne comportant que deux sites en France).

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

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XELEVIA pour cette extension d'indication en trithérapie.

\* s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

Le service médical rendu par XELEVIA est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

XELEVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide, ni en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie. On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide)
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucohydrolases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucohydrolases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel).

Ces recommandations n'intègrent pas trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM mars 2007) et la vildagliptine (AMM septembre 2007).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

#### Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>14</sup>

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %

14 Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

	insulinosécréteur ou IAG	
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

#### **Place de XELEVIA en bithérapie orale :**

Chez les patients pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée, les alternatives thérapeutiques disponibles en bithérapie sont les associations sulfamide hypoglycémiant + glitazone (association pourvoyeuse d'hypoglycémies et de prise de poids) ou sulfamide hypoglycémiant + IAG (association entraînant des troubles digestifs).

Pour les patients chez lesquels ces associations ne pourraient pas être utilisées en raison d'effets indésirables, l'association sulfamide + sitagliptine pourrait représenter une nouvelle alternative mais la quantité d'effet observée en termes de réduction du taux d'HbA1c est très modeste. Celle ci pourrait s'expliquer par le mode d'action du sulfamide et de la sitagliptine, tous deux ayant un impact sur l'insulinosécrétion.

Ainsi, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, en association à un sulfamide, la Commission souligne la place limitée de l'association sulfamide + sitagliptine

#### **Place de XELEVIA en trithérapie orale :**

En trithérapie, les alternatives thérapeutiques sont les associations metformine + sulfamide hypoglycémiant + glitazone, metformine + sulfamide hypoglycémiant + exénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf glitazone.

Compte tenu de ces alternatives, la trithérapie metformine + sulfamide + sitagliptine serait destinée aux patients chez qui les glitazones sont contre-indiquées ou prenant du poids sous une trithérapie avec glitazone, en alternative à l'exénatide ou à l'insuline.

En l'absence de comparaisons directes avec les trithérapies disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.

Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 mais XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

#### **4.4. Population cible**

Selon les indications de l'AMM, la population cible de XELEVIA correspond aux patients diabétiques de type 2 traités :

- par un sulfamide hypoglycémiant, dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- par un sulfamide hypoglycémiant associé à la metformine, dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique.

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)<sup>15</sup> indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en

<sup>15</sup> Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

2007 serait d'environ 2 485 000 patients<sup>16</sup>.

Parmi ceux-ci, 91% seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels, 21,6% en monothérapie par sulfamide et 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide.

#### En bithérapie orale :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 21,6% sont traités en monothérapie par sulfamide,
- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%,
- le pourcentage de patients ayant une contre indication ou une intolérance à la metformine est mal connu. On fait l'hypothèse que 20% des patients pourraient être concernés.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par sulfamide et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication serait de 55 300 personnes.

#### En trithérapie :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide,
- 51,5% des patients ont une HbA1c supérieure à 7%.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à 238 400 personnes.

**La Commission rappelle que XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients insuffisants rénaux ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.**

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

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de XELEVIA 100 mg (boîtes de 28 comprimés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîte de 28 et 50 comprimés) dans les extensions d'indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

4.5.2 Taux de remboursement : 65% en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine

35% en bithérapie en association à un sulfamide

hypoglycémiant

La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée en 2007 et dont le protocole est en cours de validation, soit étendue aux patients concernés par ces extensions d'indications.

---

16 sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008