



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 décembre 2007

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

Date de l'AMM : 21/03/2007 (procédure centralisée)

XELEVIA est un co-marketing de JANUVIA 100 mg, sitagliptine.

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités : boîte de 28

Inscription Collectivités : boîte de 50

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sitagliptine

1.2. Originalité

La sitagliptine est un hypoglycémiant oral appartenant à une nouvelle classe, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). L'amélioration du contrôle glycémique observée avec sitagliptine pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives.

1.3. Indications

« XELEVIA est indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent 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 γ (thiazolidinedione) est appropriée, XELEVIA est indiqué en association à cet agoniste des récepteurs PPAR γ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

1.4. Posologie (Cf RCP)

La posologie de XELEVIA est de 100 mg une fois par jour. La posologie de la metformine ou de l'agoniste des récepteurs PPAR γ doit être maintenue et la sitagliptine administrée simultanément.

En cas d'oubli d'une dose, 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

Pour les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 50 ml/min), aucune adaptation posologique de XELEVIA n'est nécessaire.

L'expérience au cours des études cliniques chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation de XELEVIA n'est pas recommandée dans cette population de patients.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. 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 ≥ 75 ans. La prudence est donc requise.

Enfants

XELEVIA n'est pas recommandé avant 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité dans cette tranche d'âge.

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

L'expérience étant limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par XELEVIA.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique sont les médicaments antidiabétiques pouvant être ajoutés à la metformine ou à une glitazone dans le cadre d'une bithérapie antidiabétique :

- indiqués 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 metformine en monothérapie :

- Sulfamides hypoglycémifiants
- Glitazones
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales (acarbose)
- Glinide
- Incrétino mimétique

- indiqués 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 glitazone en monothérapie : sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'analyse des données d'efficacité et de tolérance est issue de 3 études cliniques déposées par le laboratoire :

- deux études sitagliptine versus placebo,
 - **étude 020**, réalisée en association à la metformine¹ chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule.
 - **étude 019**, réalisée en association à la pioglitazone² chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone seule.
- une étude sitagliptine versus glipizide³,
 - **étude 024**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule.

L'analyse de la tolérance chez des patients exposés à la sitagliptine a été complétée par des données issues d'études de phase II (P010 et P014) et de phase III, hors AMM, en monothérapie (P021, P023, P036) ou en bithérapie (P035, sulfamide + sitagliptine versus sulfamide, dont les résultats d'efficacité ne sont pas disponibles).

1 Classe des biguanides

2 Classe des glitazones

3 Classe des sulfamides hypoglycémifiants

3.1. Efficacité versus placebo : études 020⁴ et 019⁵

Ces deux études comparatives randomisées en double aveugle avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en association à la metformine ou à la pioglitazone par rapport à un placebo, chez des patients atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$) par une monothérapie par metformine (étude 020) ou par pioglitazone⁶ (étude 019).

Méthodologie

Lors de la période de sélection, les patients étaient soit non traités, soit traités par hypoglycémiant en monothérapie ou par une association à base de metformine (étude 020) ou de glitazone (étude 019).

Puis, dans l'étude 020, les patients recevaient, pendant une période de pré inclusion, de la metformine seule à une dose stable ≥ 1500 mg/j en ouvert (jusqu'à 10 semaines) puis en simple aveugle (2 semaines).

Dans l'étude 019, les patients recevaient, pendant une période de pré inclusion, de la pioglitazone seule à la dose de 30mg/j ou 45 mg/j en ouvert (jusqu'à 14 semaines) puis en simple aveugle (2 semaines).

Les patients insuffisants rénaux modérés à sévères étaient exclus de ces études.

Traitements de l'étude 020 :

Sept cent un patients (N=701), âgés de 19 à 79 ans, ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir pendant 24 semaines l'un des deux traitements :

- sitagliptine 100 mg/j, 1 fois/jour avant le petit déjeuner et metformine ≥ 1500 mg/jour (N = 464),
- placebo et metformine ≥ 1500 mg/jour (N=237).

Une phase d'extension en ouvert de 80 semaines⁷ a également été réalisée. Les patients recevaient soit sitagliptine 100 mg/j et metformine, soit glipizide 5 mg/jour et metformine. Cette phase d'extension n'est pas détaillée dans le présent avis.

Traitements de l'étude 019 :

Trois cent cinquante trois patients (N=353), âgés de 24 à 87 ans, ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines l'un des deux traitements :

- sitagliptine 100 mg/j, 1 fois/jour avant le petit déjeuner et pioglitazone 30mg/j ou 45 mg/j (2 ou 3 comprimés) (N=175),
- pioglitazone 30mg/j ou 45 mg/j et un placebo (N=178).

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 18 ans, avec un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$,

- étude 020 : insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine (≥ 1500 mg/j) en monothérapie.
- étude 019 : insuffisamment contrôlés par un traitement par pioglitazone (30 ou 45 mg/j) en monothérapie.

4 Charbonnel B et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2638-2643 et rapport d'étude

5 Rosenstock J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2006;28:1556-1568 et rapport d'étude

6 spécialités à base de pioglitazone : ACTOS 15,30,45 mg ;

7 dont étaient exclus les patients n'ayant pas atteint l'objectif du contrôle glycémique après 24 semaines et ayant reçu un traitement de secours par pioglitazone

Critère principal d'efficacité :

- variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement versus placebo ;

Critères secondaires pris en compte dans le présent avis :

- évolution de la glycémie à jeun, évaluée à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion,
- pourcentage de patients avec HbA1c < 6.5% évaluée à 24 semaines de traitement

Autres critères secondaires non détaillés dans l'avis :

- proinsuline et insuline à jeun, rapport proinsuline/insuline, HOMA- β , HOMA-IR⁸ QUICKI⁹, pourcentages de patients avec un taux d'HbA1c < 7%, < 7.5%, modification des paramètres lipidiques, pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours¹⁰ et délai de mise en route, profil glycémique après l'épreuve du repas standardisé paramètres mesurés 2 heures après le repas : insuline, peptide C, paramètres de l'aire sous courbe (ASC) à partir du repas d'épreuve à 3 points, indices de la fonction des cellules bêta et de la sensibilité à l'insuline à partir du repas d'épreuve à 9 points.

Résultats

Les résultats de ces études sont issus de l'analyse de tous les patients, c'est à dire randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement (tableaux 1 et 2). Les taux moyens initiaux d'HbA1c étaient de 8%. De plus, 55% (étude 020) et 53% des patients (étude 019) avaient un taux initial < 8%, 14.3% (étude 020) et 16.5% (étude 019) avaient un taux initial $\geq$ 9%.

8 évaluation de l'insulinorésistance selon le modèle de l'homéostasie

9 indice quantitatif de sensibilité à l'insuline

10 par pioglitazone (étude 020) ou par metformine (étude 019)

Tableau 1 - Etude 020 : association à la metformine

	metformine associée à	
	sitagliptine 100 mg	placebo
N (randomisés)	464	237
N (tous les patients traités)	453 (97.6%)	224 (94.5%)
Age moyen (ans)*	54.5 ± 10.2 ans (extrêmes 19 à 78 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	31.1 ± 5.2 kg/m2 (extrêmes 19.6 à 43.9)	
Variation de l'HbA1c (en %)		
HbA1c moyenne initiale (ET)	7.96 (0.81)	8.03 (0.82)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC IC 95%	-0.67 (-0.77,-0.57)	-0.02 (-0.15,0.10)
Différence entre les groupes, moyenne des MC IC 95%	-0.65 (-0.77,-0.53) p * <0.001	
Variation de la glycémie à jeun (g/l)		
Glycémie à jeun initiale (ET)	1.70 (0.411)	1.735 (0.416)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC IC 95%	-0.169 (-0.215,-0.123)	+0.085 (0.029, 0.141)
Différence entre les groupes, moyenne des MC IC 95%	-0.254 (-0.310,-0.198) p * <0.001	
% de patients avec un taux d'HbA1c < 6.5 % à 24 semaines	17.2 % (n = 78/453)	4.9% (n =11/224)
Différence entre les traitements, IC 95%	12.3% (7.4,17.2)	
Odds ratio, IC 95%	4.5 (2.25,8.98) p** <0.001	

MC : moindre carré * tous les patients traités *selon modèle ANCOVA **selon modèle de régression logistique

Tableau 2 - Etude 019 : association à la pioglitazone

	pioglitazone associée à	
	sitagliptine 100 mg	placebo
N (randomisés)	175	178
N (tous les patients traités)	163 (93.1%)	174 (97.8%)
Age moyen (ans)*	56.2 ± 10.8 ans (extrêmes 24 à 87 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m2)*	31.5 ± 5.1 kg/m2 (extrêmes 20.1 à 44.2)	
Variation de l'HbA1c (en %)		
HbA1c moyenne initiale (ET)	8.05 (0.81)	8.00 (0.83)
Variation par rapport à l'état initial moyenne des MC IC 95%	-0.85 (-0.98,-0.72)	-0.15 (-0.28,-0.03)
Différence entre les groupes, moyenne des MC IC 95%	-0.70 (-0.85,-0.54) p* <0.001	
Variation moyenne de la glycémie à jeun (g/l)		
Glycémie à jeun valeur initiale (ET)	1.683 (0.395)	1.656 (0.399)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC IC95%	-0.167 (-0.224,-0.110)	0.010 (-0.043, 0.063)
Différence entre les groupes, moyenne des MC IC 95%	-0.177 (-0.243,-0.110) p * <0.001	
% de patients avec un taux d' HbA1c < 6.5 % à 24 semaines	23.9 % (n = 39/163)	4.6% (n =8/174)
Différence entre les traitements IC 95%	19.3% (12.1 ; 26.6)	
Odds ratio, IC 95%	8.95 (3.79,21.10), p**<0.001	

MC : moindre carré * tous les patients traités *selon modèle ANCOVA ** selon modèle de régression logistique

Sur le critère de jugement principal :

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante :

- dans l'étude 020, dans le groupe de patients traités par metformine+sitagliptine que dans le groupe traité par metformine seule : -0.67% versus -0.02% (différence entre les traitements : -0.65 %, IC95% [-0.77,-0.53] ; p<0.001).

- dans l'étude 019, dans le groupe de patients traités par pioglitazone+sitagliptine que dans le groupe traité par pioglitazone seule : -0.85% versus -0.15% (différence entre les traitements : -0.70 %, IC95% [-0.85,-0.54] ; p<0.001).

Sur les critères secondaires d'efficacité :

Glycémie à jeun : la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante :

- dans l'étude 020, dans le groupe traité par metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine seule : -0.169 g/l versus +0.085 g/l (différence entre les traitements : -0.254, IC95% [-0.310,-0.198] ; p <0.001)

- dans l'étude 019, dans le groupe traité par pioglitazone+ sitagliptine que dans le groupe pioglitazone seule : - 0.167 g/l versus + 0.010 g/l (différence entre les traitements : -0.177, IC95% [-0.243,-0.110] ; p <0.001).

Pourcentage de patients ayant atteint une HbA1c < 6.5% :

Le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 6.5% a été plus important :

- dans l'étude 020, dans le groupe traité par metformine +sitagliptine que dans le groupe metformine seule (17.2% versus 4.9% ; OR =4.5, IC95% [2.25,8.98], p<0.001)

- dans l'étude 019, dans le groupe traité par pioglitazone + sitagliptine que dans le groupe pioglitazone seule (23.9% versus 4.6% ; OR =8.95, IC95% [3.79,21.10], p<0.001)

3.2 Efficacité versus comparateur actif : glipizide¹¹, sulfamide hypoglycémiant

Etude 024¹²

Cette étude randomisée en double aveugle avait pour objectif principal de démontrer la non infériorité de l'association metformine+sitagliptine versus l'association metformine +sulfamide hypoglycémiant sur la baisse de l'HbA1c chez des patients atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥6.5% et ≤10%) par une monothérapie par metformine.

Méthodologie:

Lors de la période de sélection, les patients diabétiques de type 2 étaient soit non traités, soit traités par hypoglycémiant en monothérapie ou par une bithérapie orale à base de metformine. Une période de préinclusion (jusqu'à 19 semaines) comprenait régime et exercice physique et traitement avec la metformine seule à une dose ≥ 1500 mg/j en ouvert (jusqu'à 16 semaines) puis en simple aveugle (2 semaines).

Les patients insuffisants rénaux modérés à sévères étaient exclus de ces études.

Traitements :

Mille cent soixante douze patients (N=1172), âgés de 24 à 79 ans, ont été randomisés pour recevoir pendant 52 semaines l'un des deux traitements :

- sitagliptine 100 mg/j, 1 comprimé/jour avant le petit déjeuner, associé à metformine ≥ 1500 mg/jour (N= 588),

- glipizide¹³, 5 mg/j et jusqu'à 20 mg/j, 1 comprimé/jour avant le petit déjeuner pour la dose de départ ou 2 fois par jour avant le petit déjeuner et avant le dîner pour les autres doses (10, 15, 20 mg/j), associé à la metformine ≥ 1500 mg/jour (N=584).

11 spécialités à base de glipizide : GLIBENESE, MINIDIAB, OZIDIA LP (PFIZER), GLIPIZIDE MERCK 5 mg

12 Nauck MA 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 Mar;9(2):194-205 et rapport d'étude

Critères d'inclusion :

- patients diabétiques de type 2, âgés de 18 à 78 ans, avec un taux d'HbA1c $\geq 6.5\%$ et $\leq 10\%$ sous monothérapie par metformine à une dose stable ≥ 1500 mg/jour.

Critère principal d'efficacité :

- variation moyenne du taux d'HbA1c à 52 semaines de traitement par rapport à la valeur de base ; hypothèse de non infériorité de l'association sitagliptine/metformine par rapport à glipizide/metformine sur la baisse du taux d'HbA1c ; limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence moyenne d'HbA1c entre sitagliptine/metformine et glipizide/metformine inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie : $\delta = 0.3\%$.

Critères secondaires d'efficacité pris en compte dans le présent avis :

- évolution de la glycémie à jeun à 52 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion.

- pourcentage de patients avec HbA1c $< 6.5\%$ après 52 semaines de traitement.

Autres critères non détaillés dans l'avis : proinsuline et insuline à jeun, rapport proinsuline/insuline, HOMA- β , HOMA-IR¹⁴, QUICKI¹⁵, pourcentage de patients avec HbA1c $< 7\%$, modification des paramètres lipidiques, questionnaire sur l'appétit.

Résultats

Les résultats présentés dans le tableau 3 ci-dessous sont issus de l'analyse per protocole. Deux cent deux patients (34%) du groupe sitagliptine (N=588) et 172 patients (29%) du groupe glipizide (N=584) ont interrompu le traitement soit pour manque d'efficacité (15% dans le groupe sitagliptine et 10% dans le groupe glipizide) soit pour événements indésirables cliniques ou biologiques (4% dans chaque groupe), soit pour d'autres raisons, (15% dans chaque groupe).

La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur a été de 10 mg/j avec environ 40% des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg/j tout au long de l'étude. Cependant l'arrêt du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquent dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide.

Le taux moyen initial d'HbA1c était d'environ 7.5%, 75% des patients (population per protocole) avaient des taux initiaux d'HbA1c $< 8\%$ et 10% des valeurs $> 9\%$.

13 La dose de glipizide administrée par jour pouvait être augmentée à chaque visite jusqu'à la Visite 9/Semaine 18. La dose maximale était de 20 mg/j. L'augmentation des doses devait se fonder sur les mesures de la glycémie capillaire et l'évaluation clinique.

14 évaluation de l'insulinorésistance selon le modèle de l'homéostasie

15 indice quantitatif de sensibilité à l'insuline

Tableau 3 - Etude 024 : metformine/sitagliptine versus metformine/glipizide

	Metformine associée à	
	sitagliptine 100 mg	glipizide
N (randomisés)	588	584
N (en per protocole)	382 (65,0%)	411 (70,4%)
Age moyen (ans) *	56.9 ± 8.9 ans (extrêmes 23 à 79 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	31.2 ± 4.9 kg/m2 (extrêmes 19.3 à 43.7)	
Variation de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial	N=382	N=411
HbA1c moyenne initiale (ET)	7.48 (0.76)	7.52 (0.85)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC (IC 95%)	-0.67 (-0.75,-0.59)	-0.67 (-0.75,-0.59)
Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC 95%)	-0.01 (-0.09,0.08)	
Variation moyenne de la glycémie à jeun (g/l)	N=382	N=407
Glycémie moyenne à l'inclusion (ET)	1.575 (0.337)	1.591 (0.386)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC (IC 95%)	-0.100 (-0.146 ; -0.054)	-0.075 (-0.120,-0.031)
Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC 95%)	-0.025 (-0,069,-0,020)	
% de patients avec un taux d'HbA1c < 6.5 % à 52 semaines	29.1% (n = 111/382)	29.2% (n =120/411)
Différence entre les traitements (IC 95%)	-0.1% (-6.4 ; 6.2)	

MC : moindres carrés

* sur la population per protocole

Sur le critère de jugement principal :

Aucune différence entre les deux traitements n'a été observée sur la diminution du taux d'HbA1c.

Sur les critères secondaires d'efficacité :

Aucune différence sur la diminution de la glycémie à jeun et sur le pourcentage de patients avec un taux HbA1c < 6.5% à 52 semaines n'a été observée entre les deux traitements.

Autre critère défini a posteriori :

Le coefficient de durabilité a été calculé. Ce coefficient représente la pente de la courbe de variation de l'HbA1c de la 24^{ème} semaine à la 52^{ème} semaine. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse.

3.3 Autres données

Des comparaisons indirectes versus glitazones ont été déposées par le laboratoire :

- metformine+sitagliptine vs metformine≥1500 mg/j (étude 020) et rosiglitazone/metformine vs metformine ≥ 3000 mg/j¹⁶
- metformine+sitagliptine vs metformine+glipizide (étude 024) et metformine+pioglitazone vs metformine+gliazide¹⁷

Ces comparaisons indirectes ne peuvent pas être retenues par la commission dans la mesure où les doses de metformine évaluées diffèrent entre les études ainsi que les caractéristiques des populations incluses et analysées (notamment taux moyens initiaux d'HbA1c).

16 Bailey CJ, et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Ther. 2005 Oct;27(10):1548-61.

17 Matthews DR, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev 2005;21(2):167-174

3.4 Tolérance

3.4.1 Patients exposés/non exposés

Dans les études poolées de phase II/III, 3 832 patients ont reçu de la sitagliptine¹⁸, dont 2 786 à une dose de 100 mg/j et 2 355 un placebo ou un autre traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans la population exposée à la sitagliptine par rapport à la population non exposée ont été :

- les troubles infectieux : 76 versus 74.8 événements pour 100 patients-années
- les troubles gastro intestinaux : 41.8 versus 39.1 événements pour 100 patients-années
- les affections rhumatologiques et connectivites : 32.6 versus 31.5 événements pour 100 patients-années.

La fréquence des troubles sanguins et lymphatiques, plus élevée dans le groupe exposé à la sitagliptine 100mg/j (0.9% versus 0.3%, 1.5 versus 0.6 événements pour 100 patients-années) a été essentiellement due à des anémies et un déficit en fer.

Les événements indésirables observés avec une fréquence plus élevée¹⁹ dans le groupe exposé à la sitagliptine 100 mg ont été : douleurs abdominales hautes, dyspepsies, frissons, bronchites, rhinopharyngites, abcès dentaires, lésions du ménisque, ostéoarthrites, congestions nasales, dermatites de contact.

Le plan de gestion de risque européen intègre notamment le suivi plus particulier des troubles gastro intestinaux, infectieux, neurologiques, psychiatriques (dépression, idées suicidaires/suicides) affections rhumatologiques et troubles cutanées.

3.4.2 En association à la metformine

Etude 020 : sitagliptine/metformine versus placebo/metformine

Arrêts de traitements : six patients du groupe sitagliptine (1.3%) ont interrompu leur traitement en raison des effets indésirables²⁰ suivants : rash, urticaire, somnolence, nausées/vertiges, augmentation de la créatininémie (2). Aucun arrêt n'a été observé dans le groupe placebo.

Effets indésirables²¹ : observés chez 9,3 % des patients du groupe sitagliptine et chez 10,1% des patients du groupe placebo, les effets indésirables les plus fréquents²² chez les patients traités par la sitagliptine ont été : nausées (1.1% versus 0.4%), douleur abdominale haute (0.9% versus 0.4%), diarrhée (0.6% versus 0%), baisse de la glycémie (0.4% versus 0%), somnolence (0.4% versus 0%).

Hypoglycémie : 1.3% des patients du groupe sitagliptine (6 patients/13 épisodes) et 2.1% des patients du groupe placebo (5 patients/6 épisodes) ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Aucun n'a été considéré comme sévère par l'investigateur.

Variation de poids : une baisse de poids similaire a été observée dans les deux groupes (- 0.7kg environ)²³.

Etude 024 : sitagliptine/metformine versus glipizide/metformine

Arrêts de traitements : onze patients du groupe sitagliptine (2%) et 10 patients du groupe glipizide (2%) ont interrompu leur traitement pour les effets indésirables suivants :

- dans le groupe sitagliptine : asthénie, toux, urticaire généralisé, dyspepsie, hyperkaliémie, somnolence, bloc auriculoventriculaire type II, polymyalgie, tumeurs bénignes des glandes salivaires, augmentation des ALAT/ASAT (2),
- dans le groupe glipizide : hypoglycémie (3), diarrhée (2), augmentation des ALAT/ASAT (2), hypersensibilité, urticaire, constipation/vertiges.

18 590 à une dose < 100 mg/j, et 456 à une dose > 200 mg/j

19 IC de la différence entre les 2 groupes exposés ou non exposés n'incluant pas le 0

20 considérés liés au traitement, pour événements cliniques ou résultats biologiques anormaux

21 effets indésirables : considérés liés au traitement, pour événements cliniques ou résultats biologiques anormaux

22 différence inter groupe >0.2% et > 1 patient)

23 poids initiaux moyens 86.9 kg dans le groupe sitagliptine et 87.6 kg dans le groupe placebo

Effets indésirables : 14,5% d'effets indésirables liés au traitement ont été observés dans le groupe sitagliptine et 30,3% dans le groupe glipizide.

Hypoglycémies : 4.9% des patients du groupe sitagliptine (29/588 patients, 50 épisodes) et 32.0% des patients du groupe glipizide (187/584, 657 épisodes) ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie²⁴. Selon le protocole de l'étude, il s'agissait d'hypoglycémie symptomatique, sans mesure systématique de la glycémie.

Dans le groupe glipizide, deux épisodes d'hypoglycémies chez deux patients ont été considérées comme sévères par l'investigateur et aucun dans le groupe sitagliptine. Quatre patients du groupe glipizide ont interrompu leur traitement.

Variation du poids : une diminution du poids a été observée dans le groupe sitagliptine (-1.5 kg, poids moyen initial de 89.4 kg) tandis qu'une augmentation de poids a été constatée dans le groupe glipizide (+ 1.1 kg, poids moyen initial de 89.5 kg)²⁵.

3.4.3 En association à un agoniste des récepteurs PPAR γ (pioglitazone)

Etude 019 : sitagliptine /pioglitazone versus placebo/pioglitazone

Arrêts de traitements : pour un patient du groupe sitagliptine en raison d'un œdème angioneurotique et un patient du groupe placebo en raison d'un œdème périphérique.

Effets indésirables : observés chez 9,1% des patients du groupe sitagliptine et chez 9,0% des patients du groupe placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés²⁶ chez les patients traités par la sitagliptine ont été les hypoglycémies (1.1% versus 0%) et les flatulences (1.1% versus 0%)²⁷.

Variation de poids : une prise de poids similaire a été observée dans les deux groupes de traitement (+1.5 à +1.8 kg)²⁸

3.5 Conclusion

- L'efficacité de la sitagliptine en association à la metformine ou à la pioglitazone a été évaluée chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule à une dose stable ≥ 1500 mg/j (études 020 et 024) ou par la pioglitazone seule à la dose de 30 mg/j ou 45 mg/j (étude 019). Dans ces 3 études, les patients insuffisants rénaux modérés à sévères étaient exclus.

En association à la metformine, dans l'étude 020 versus placebo, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial d'HbA1c de 8%) a été plus importante dans le groupe de patients traité par l'association metformine+sitagliptine que dans le groupe traité par metformine seule : -0.67% versus -0.02% (différence entre les traitements de -0.65%, IC95% (-0.77,-0.53) $p < 0.001$).

Dans l'étude 024 versus glipizide (sulfamide hypoglycémiant), après 52 semaines de traitement, l'association metformine+sitagliptine n'a pas été inférieure à l'association metformine+glipizide sur la baisse du taux d'HbA1c (-0.67% dans les deux groupes) chez des patients insuffisamment contrôlés (taux moyen initial de 7.5%) par un traitement par la metformine à une dose stable ≥ 1500 mg/j. Cependant, le niveau de preuve de cette étude de non infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glipizide utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine + glipizide.

En association à la pioglitazone, dans l'étude 019 versus placebo, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial d'HbA1c de 8%) a été plus importante dans le groupe de patients traité par l'association pioglitazone + sitagliptine que

24 Δ incidence patients = -27.0% IC95% [-31.2% ; -22.9%], $p < 0.001$

25 moyenne des moindres carrés, Δ entre les traitements : -2.5 kg, IC95% [-3.1;-2.0] $p < 0.001$ selon modèle ANCOVA

26 différence intergroupe $> 0.2\%$ et > 1 patient

27 ont également été observés 2 œdèmes considérés liés au traitement dans chaque groupe

28 poids initiaux moyens 90 kg dans le groupe sitagliptine et 85.6 kg dans le groupe placebo.

dans le groupe pioglitazone seul, à la dose de 30 mg/j ou 45 mg/j : -0.85% versus -0.15% (différence entre les traitements de -0.70% (IC95% (-0.85,-0.54) $p < 0.001$).

- En termes de tolérance, en association à la metformine, dans l'étude 020 versus placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe sitagliptine ont été les nausées, les douleurs abdominales hautes, la diarrhée, les baisses de la glycémie, les somnolences.

En association à la pioglitazone, dans l'étude 019 versus placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe sitagliptine ont été les hypoglycémies et les flatulences.

Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique a été similaire dans les groupes placebo et sitagliptine des études 020 et 019.

Par ailleurs dans l'étude 024, l'association metformine/sitagliptine a induit moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique que l'association metformine/glipizide.

Les variations de poids sous sitagliptine ont été similaires à celles observées sous placebo dans les études 020 et 019. A l'inverse dans l'étude 024, une baisse de poids a été observée avec l'association metformine/sitagliptine tandis qu'une augmentation de poids a été constatée avec l'association metformine/glipizide.

Dans le cadre du plan de gestion de risque européen, les troubles infectieux, les troubles gastro intestinaux, les affections rhumatologiques et les troubles neuro psychiatriques font l'objet d'un suivi plus particulier.

- L'association metformine+sitagliptine a été évaluée uniquement par rapport à l'association metformine + sulfamide. La commission ne dispose donc pas d'autres comparaisons directes permettant de quantifier l'apport de l'association metformine+sitagliptine versus d'autres bithérapies, notamment metformine+glitazone.

Aucune donnée issue d'études contrôlées comparant l'association pioglitazone + sitagliptine à une autre bithérapie n'est disponible. La commission ne dispose donc pas de données permettant de quantifier l'apport de la nouvelle association glitazone+sitagliptine par rapport à d'autres bithérapies.

L'utilisation de la sitagliptine en trithérapie (metformine + sitagliptine + autre hypoglycémiant ou pioglitazone+ sitagliptine + autre hypoglycémiant) n'a pas été évaluée.

Aucune donnée permettant d'évaluer la sitagliptine par rapport à une insuline n'est disponible.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

XELEVIA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients susceptibles de bénéficier de XELEVIA 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 de XELEVIA sur le contrôle glycémique et sur la morbi-mortalité par rapport aux bithérapies orales

actuellement disponibles. En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par XELEVIA au besoin de santé publique.
La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XELEVIA.

Le service médical rendu par XELEVIA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XELEVIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

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. Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %. Il existe 4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)²⁹

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 insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
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 :

Au sein de son indication thérapeutique, la commission de la transparence, considère que

²⁹ Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

XELEVIA doit être utilisé principalement en association à la metformine lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (taux d' HbA1c>6,5% malgré des mesures hygiénodététiques et une monothérapie par metformine).

La commission a pris en compte le fait que les glitazones ont une place limitée en monothérapie. Aucune donnée issue d'études contrôlées comparant l'association pioglitazone + sitagliptine à une autre bithérapie n'étant disponible, la commission ne dispose donc pas de données permettant de situer cette nouvelle bithérapie, glitazone+sitagliptine, par rapport aux autres bithérapies disponibles.

XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

4.4. Population cible

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

- par metformine lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ou
- par agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) lorsque celui-ci est approprié et lorsque ce traitement utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

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)³⁰ 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, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait d'environ 2 472 000 patients³¹.

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 24% sont traités en monothérapie par metformine, 1.5% en monothérapie par glitazone.
- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %.

La population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine s'élèverait donc à 305 000, et celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par glitazone (pioglitazone ou rosiglitazone) à 19 000 soit un nombre de patients correspondant aux indications de l'AMM de XELEVIA de l'ordre de 324 000 patients.

La population de patients les plus à même de bénéficier de XELEVIA correspond à celle des patients traités par metformine et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat. Ceci représenterait un total de l'ordre de 305 000 patients.

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

La population évoquée ci-dessus est donc une estimation maximale compte tenu de l'existence probable de prescriptions de metformine chez des patients ayant une insuffisance rénale non identifiée. Cette population n'est toutefois pas quantifiable.

En conséquence, la commission de la transparence considère que la population de patients les plus à même de bénéficier de XELEVIA, à savoir la population de l'ASMR, correspond

30 Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

31 sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2007

aux patients correctement traités par metformine n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat, soit un total maximum de 305 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

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 XELEVIA. 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).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la Transparence.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1 Conditionnement

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.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%