



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 20 février 2019

sitagliptine

XELEVIA 50 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 379 328 3 7)¹

Boîte de 50 comprimés (CIP : 34009 570 742 5 8)

XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 379 330 8 7)¹

Boîte de 50 comprimés (CIP : 34009 570 744 8 7)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	A10BH01 (inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 ou gliptine)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du service médical rendu de XELEVIA 50 mg à la demande du laboratoire, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	B/28 : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) B/28 et B/50 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Chez les patients diabétiques adultes de type 2, XELEVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie : en monothérapie - chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. en bithérapie orale, en association à - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

¹ A noter que la commission de la Transparence a émis un avis favorable à l'inscription de nouveaux conditionnements de XELEVIA 50 et 100 mg en boîte de 30 comprimés (avis du 16/09/2015). Ces nouveaux conditionnements, qui devaient remplacer les boîtes de 28 comprimés, ne sont pas commercialisés.

	▪ 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 activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. 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 PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ 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. »
--	--

Avis favorable à l'élargissement de la prise en charge de XELEVIA 50 mg

La Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 100 mg reste :

- **important** dans les 3 indications de l'AMM suivantes :
 - o **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.
 - o **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.
 - o **en trithérapie en association avec l'insuline et 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.
- **faible 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.
- **insuffisant** dans les 2 indications de l'AMM suivantes :
 - o **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,
 - o **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.

La Commission considère que le service médical rendu par XELEVIA 50 mg :

- **reste faible dans les 2 indications de l'AMM suivantes :**
 - o **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,
 - o **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.
- **reste insuffisant en bithérapie avec l'insuline.**
- **est important dans les indications en association avec la metformine :**
 - o **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.
 - o **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.
 - o **en trithérapie en association avec l'insuline et 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité XELEVIA 100 mg a une place dans la stratégie thérapeutique en bithérapie orale en association avec la metformine ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et l'insuline. XELEVIA 100 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline (cf. paragraphe 6.1.1). La spécialité XELEVIA 50 mg a une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie, en bithérapie orale en association avec la metformine ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et l'insuline. XELEVIA 50 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en bithérapie en association à l'insuline (cf. paragraphe 6.1.2).
Recommandations de la Commission	► Conditionnements La commission de la Transparence a émis un avis favorable à l'inscription de nouveaux conditionnements de XELEVIA 50 et 100 mg en boîte de 30 comprimés (avis CT du 16/09/2015). Ces nouveaux conditionnements devaient à termes remplacer les boîtes de 28 comprimés mais à ce jour ces spécialités ne sont pas commercialisées. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations 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 de traitement. S'agissant d'une maladie chronique, la Commission souhaiterait la mise à disposition d'un conditionnement pour une durée de 3 mois.

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 21/03/2007 Plan de Gestion des Risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BH Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4) A10BH01 Sitagliptine

03 CONTEXTE

Examen des spécialités XELEVIA à base de sitagliptine réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14/03/2013 (XELEVIA 100 mg). Renouvellement conjoint de la présentation XELEVIA 50 mg, B/28 inscrite à compter 08/06/2013.

Le laboratoire sollicite également la réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) de XELEVIA 50 mg, dosage adapté aux patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale (IR) modérée, dans ses associations avec la metformine (en bithérapie et en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), pour lesquelles il revendique un SMR important à l'identique de XELEVIA 100 mg.

Pour rappel, dans son avis d'inscription en date du 19/09/2012, la Commission a octroyé à XELEVIA 50 mg un SMR insuffisant dans ses associations avec la metformine qui était justifié par la contre-indication de la metformine chez les patients présentant une IR modérée à sévère (risque d'acidose lactique). Cette contre-indication a cependant été levée en 2016 suite à une procédure d'évaluation européenne².

Les évaluations précédentes du SMR et de l'ASMR de XELEVIA 50 et 100 mg figurent dans les tableaux ci-après.

Tableau 1 : SMR et ASMR de XELEVIA 100 mg dans ses différentes indications

XELEVIA 100 mg		
Indications	SMR ³	ASMR
Monothérapie	Insuffisant	-
Bithérapie (+metformine)	Important	IV (Avis CT du 19/12/2007)
Bithérapie (+sulfamide)	Faible	V (Avis CT du 24/06/2009)
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant	-
Trithérapie (+metformine+sulfamide)	Important	V (Avis CT du 18/07/2012)
Trithérapie (+metformine+insuline)	Important	V (Avis CT du 18/07/2012)

² EMA. Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Metformin containing medicinal products. 13 October 2016. EMA/867221/2016. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/referral/metformin-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

³ Avis de la Commission du 17/06/2015 – XELEVIA 50 mg, 100 mg : renouvellement d'inscription, réévaluation du SMR et de la population cible à la demande du laboratoire

Tableau 2 : SMR et ASMR de XELEVIA 50 mg dans ses différentes indications

XELEVIA 50 mg		
Indications	SMR ³	ASMR
Monothérapie	Faible	V (Avis CT du 19/09/2012)
Bithérapie (+metformine) *	Insuffisant	-
Bithérapie (+sulfamide)	Faible	V (Avis CT du 19/09/2012)
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant	-
Trithérapie (+metformine+sulfamide)*	Insuffisant	-
Trithérapie (+metformine+insuline)*	Insuffisant	-

* indications faisant l'objet de la présente réévaluation du SMR à la demande du laboratoire

A noter qu'un dosage de XELEVIA à 25 mg, adapté aux insuffisants rénaux sévères et terminaux (DFG < 30 mL/min), dispose également d'une AMM. A ce jour, XELEVIA 25 mg n'est pas remboursable et n'est pas commercialisé, malgré un avis de la CT favorable à l'inscription en date du 19/09/2012.

XELEVIA est un co-marketing de la spécialité JANUVIA du laboratoire MSD France qui fait l'objet d'un avis séparé.

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

04.1 Indications thérapeutiques

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

en monothérapie

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

en bithérapie orale, en association à

- la metformine**, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- 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 activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (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 glycémie⁴.*

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 glycémie⁴.*

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. »

⁴ Indications caduques car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

04.2 Posologie

« La posologie est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPAR γ , la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPAR γ doit être maintenue, et XELEVIA administré de façon concomitante.

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

[...]

Insuffisance rénale

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 et < 90 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 45 et < 60 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), la posologie de XELEVIA est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG ≥ 15 et < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min), y compris celles nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de XELEVIA est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse. »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Les données d'efficacité sont présentées par spécialité (XELEVIA 100 mg puis XELEVIA 50 mg) et structurées en fonction des différentes indications à évaluer.

5.1.1 XELEVIA 100 mg en monothérapie (*SMR actuel : insuffisant*)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg en monothérapie depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.2 XELEVIA 100 mg en bithérapie en association avec la metformine (*SMR actuel : important*)

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques, à savoir :

- Les résultats à 52 semaines de l'étude DIA3006⁵ (sitagliptine 100 mg + metformine versus canagliflozine + metformine). Cette étude a déjà été examinée par la Commission (Avis INVOKANA en date du 5/11/2014)
- Les résultats à 24 semaines de l'étude PN838⁶ chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (sitagliptine 100 mg + metformine $\pm$ sulfamide hypoglycémiant versus dapagliflozine + metformine $\pm$ sulfamide hypoglycémiant)

⁵ Laval-Gonzalez FJ *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56:2582-92.

- Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées (Hou *et al.*)⁷ qui a comparé l'association metformine + sitagliptine versus metformine + sulfamide hypoglycémiant.

5.1.2.1 Etude DIA3006 (sitagliptine 100 mg versus canagliflozine)⁵

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, comparative, en double aveugle portant sur 1 284 patients atteints de diabète de type 2. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la bithérapie canagliflozine + metformine par rapport à l'association placebo + metformine, après 26 semaines de traitement (objectif principal de supériorité), chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une dose maximale de metformine en monothérapie.

Cette étude a également testé la non infériorité puis la supériorité à 52 semaines de l'association canagliflozine + metformine par rapport à l'association sitagliptine 100 mg + metformine en termes de variation du taux d'HbA1c (objectif secondaire).

► Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 1 284 patients traités par metformine a été randomisé en 4 groupes : canagliflozine 100 mg (n=368), canagliflozine 300 mg (n=367), sitagliptine 100 mg (n=366) et placebo (n=183). Le pourcentage d'arrêt de l'étude a été similaire entre les groupes (n=165, 12,9 %).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement. L'HbA1c moyenne à l'inclusion était de 7,9 % ($\pm 0,9$), la glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L) était de 9,4 (2,3).

La dose moyenne de metformine à l'inclusion était de 2 151 mg/j (± 351).

► Résultat sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 26 semaines

Cette étude a démontré la supériorité de la canagliflozine, en association à la metformine, par rapport à placebo + metformine à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,77 % (IC_{95%} [-0,91;-0,64]) entre la canagliflozine à 300 mg et le placebo et de -0,62 % (IC_{95%} [-0,76;-0,48]) entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo (p<0,001).

► Résultat sur le critère de jugement secondaire : variation d'HbA1c à 52 semaines

A 52 semaines, l'analyse a démontré la non-infériorité de la canagliflozine par rapport à la sitagliptine 100 mg dans la population per protocole (canagliflozine 100 mg (n=244), canagliflozine 300 mg (n=265) et sitagliptine (n=237)), avec une différence intergroupe par rapport à la sitagliptine de +0,12 % ($\pm 0,06$; IC_{95%} [0,01;0,24]) pour la canagliflozine à 100 mg et de -0,03 % ($\pm 0,06$; IC_{95%} [-0,15;0,09]) pour le dosage à 300 mg (borne de non infériorité : +0,3 %).

Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage à 300 mg uniquement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,15 % ; IC_{95%} [-0,27;-0,03]). Il est à noter qu'à 52 semaines, 28 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 35 % du groupe sitagliptine 100 mg ont été exclus de l'analyse per protocole.

⁶ Scott R *et al.* A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Sitagliptin Compared with Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Renal Insufficiency: The CompoSIT-R Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018.

⁷ Hou L *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:1528-1536.

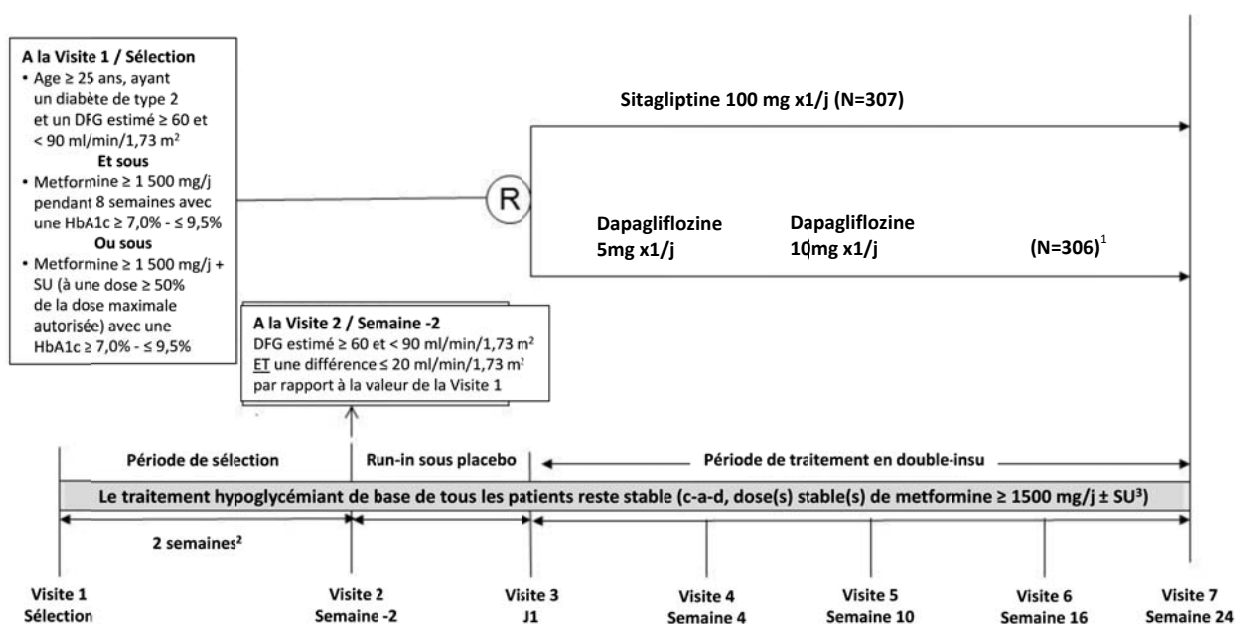
5.1.2.2 Etude PN838 (sitagliptine 100 mg versus dapagliflozine)⁶

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée (selon un ratio 1:1), conduite en double aveugle, sur 2 groupes parallèles, sitagliptine + metformine ± sulfamide hypoglycémiant versus dapagliflozine + metformine ± sulfamide hypoglycémiant chez des patients adultes diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale légère.

Elle a comparé l'ajout de sitagliptine (100 mg x1/jour) versus l'ajout de dapagliflozine (débutée à la posologie de 5 mg x1/jour, puis titrée et maintenue à 10 mg x1/jour selon la tolérance) à un traitement par metformine ± sulfamide hypoglycémiant chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale légère. Le contrôle glycémique de ces patients était insuffisant pendant ≥ 8 semaines (HbA1c ≥ 7,0 % et ≤ 9,5 %) sous metformine (à une posologie ≥ 1500 mg/jour) ± sulfamide hypoglycémiant (à une dose ≥ 50% de la dose maximale autorisée).

Après une période de sélection de 2 semaines suivie d'une période de pré-randomisation sous placebo de 2 semaines, les patients ont reçu le traitement alloué par la randomisation pendant 24 semaines.

Figure 1 : Schéma de l'étude



¹Les patients ont débuté la dapagliflozine à la posologie de 5 mg x1/j à la Visite 3/J1, une posologie pouvant être augmentée à 10 mg x1/j à la Visite 4/Semaine 4.

²L'intervalle de temps entre la Visite 1 et la Visite 2 pour les patients éligibles était d'au moins 2 semaines et au plus de 6 semaines. ³Pour les patients inclus sous metformine seule, la metformine devait être poursuivie à une posologie stable ; pour ceux inclus sous metformine + sulfamides hypoglycémiant (SU), les posologies des deux traitements devaient rester stables.

Les objectifs principaux de l'étude étaient de comparer les effets de chaque traitement sur le contrôle glycémique (critère de jugement principal d'efficacité : variation de l'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale) ainsi que la tolérance.

La non-infériorité puis la supériorité de la sitagliptine versus la dapagliflozine sur le critère de jugement principal ont été testées par une analyse hiérarchique séquentielle. La non infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% de la différence entre les 2 groupes en termes de variation moyenne de l'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale (méthode des moindres carrés) était < 0,3%. Si la non-infériorité était démontrée, alors la supériorité était testée. La sitagliptine était supérieure à la dapagliflozine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre les 2 groupes en termes de variation moyenne de l'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale était < 0.

Un effectif de 278 patients par groupe était nécessaire pour démontrer avec un risque α de 2,5% en situation unilatérale :

- 1) la non-infériorité de la sitagliptine versus la dapagliflozine avec une puissance > 99%, pour une différence supposée de 0 % entre les 2 groupes, et

- 2) la supériorité de la sitagliptine sur la dapagliflozine avec une puissance de 90%, pour une différence supposée de -0,2 % entre les 2 groupes.

L'analyse d'efficacité a été faite sur la population de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation du critère principal d'efficacité (Population FAS). L'analyse de tolérance a été faite sur la population de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (Population AsAT, "All Subjects as Treated").

► Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 614 patients (307 dans chaque groupe) ont été randomisés et suivis entre octobre 2015 et octobre 2017. Le nombre de patients traités a été de 307 dans le groupe sitagliptine et 306 dans le groupe dapagliflozine tandis que 299 (97,4 %) et 296 (96,4 %) patients ont complété l'étude, respectivement. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement prématurément a été de 54 (17,6 %) dans le groupe sitagliptine et 66 (21,5 %) dans le groupe dapagliflozine.

Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Population FAS)

	Sitagliptine (N=307)	Dapagliflozine (N=306)
Age (ans) , moyenne ± ET	67,7 ± 8,5	66,6 ± 8,6
Age ≥ 75 ans , n (%)	62 (20,2)	50 (16,3)
Sexe masculin , n (%)	169 (55,0)	186 (60,8)
Durée d'évolution du diabète (ans) , moyenne ± ET	10,5 ± 7,0	10,7 ± 7,4
Traitement de base , n (%)		
Metformine	212 (69,1)	225 (73,5)
Metformine + SU	95 (30,9)	81 (26,5)
Répartition des doses de metformine au moment de la randomisation (mg/j) , n (%)		
≥ 1 500 et < 2 000	129 (42,0)	132 (43,1)
≥ 2 000 et < 3 000	164 (53,4)	156 (51,0)
≥ 3 000	14 (4,6)	18 (5,9)
HbA1c (%) , moyenne ± ET	7,7 ± 0,7	7,8 ± 0,7
HbA1c ≥ 8% , n (%)	102 (33,2)	104 (34,0)
DFG estimé (ml/min/1,73 m²) , moyenne ± ET	79,4 ± 11,3	76,9 ± 12,3
Indice de Masse Corporelle (kg/m²) , moyenne ± ET	31,8 ± 5,7	31,5 ± 5,3

► Résultat sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c à 24 semaines

La non-infériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine a été démontrée en termes de variation moyenne de l'HbA1c à 24 semaines par rapport à la valeur initiale : différence entre les deux groupes = -0,15 %, IC_{95%} [-0,26 ; -0,04] sur la population ITT. Une analyse de sensibilité sur la population PP a confirmé ce résultat. La supériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine a également été démontrée, la borne supérieure de l'IC à 95 % de la différence entre les 2 groupes étant inférieure à 0 (p=0,006).

Tableau 3 : Analyse principale d'efficacité (Semaine 24, Population FAS)

Traitement	N	Moyenne des moindres carrés (IC 95%) ^a	Différence sitagliptine vs. dapagliflozine ^a (IC 95%)	p
Variation à la Semaine 24 par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c (%)				
Sitagliptine	307	-0,51 [-0,60 ; -0,43]	-0,15 [-0,26 ; -0,04]	Infériorité : N/A Supériorité : 0,006
Dapagliflozine	306	-0,36 [-0,45 ; -0,27]		

^a Modèle d'analyse prenant en compte le traitement, le temps, le traitement de base (metformine ± sulfamide), et l'interaction entre le temps et le traitement de base

5.1.2.3 Méta-analyse versus sulfamide hypoglycémiant⁷

Cette méta-analyse a inclus des études randomisées contrôlées ayant comparé pendant une durée ≥ 12 semaines les bithérapies metformine + sitagliptine et metformine + sulfamide hypoglycémiant chez des patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par metformine seule.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la valeur de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. Les critères secondaires incluaient la proportion de patients atteignant une valeur d'HbA1c $< 7\%$, le poids corporel et la survenue d'épisodes d'hypoglycémie.

Au total, 6 études ont été retenues ($n=3\,585$ patients) dont 5 études avec la sitagliptine 100 mg et une étude avec la sitagliptine 50 mg ou 100 mg. L'HbA1c à l'inclusion se situait entre 7,3 % et 8,8 % selon les études. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes metformine + sitagliptine et metformine + sulfamide hypoglycémiant en termes de variation moyenne de la valeur de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale ($n=2\,410$ patients) : différence moyenne pondérée de 0,04 ; IC_{95%} [-0,09 ; 0,17], NS. Il en était de même pour la proportion de patients atteignant une valeur d'HbA1c $< 7\%$ ($n=2\,342$) avec un rapport de risque de 0,99, IC_{95%} [0,89 ; 1,09], NS.

Une perte de poids plus importante a été constatée dans le groupe metformine + sitagliptine ($n=3\,563$) avec une différence moyenne pondérée de -1,82 kg IC_{95%} [-1,91 ; -1,73], $p < 0,00001$.

La proportion de patients ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie a été moins importante dans le groupe metformine + sitagliptine ($n=3\,612$) avec un rapport de risque de 0,20 IC_{65%} [0,13 ; 0,30], $p < 0,00001$.

5.1.3 XELEVIA 100 mg en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants (*SMR actuel : faible*)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg en bithérapie en association à un sulfamide depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.4 XELEVIA 100 mg en bithérapie en association à l'insuline (*SMR actuel : insuffisant*)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg en bithérapie en association à l'insuline depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.5 XELEVIA 100 mg en trithérapie en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant (*SMR actuel : important*)

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude DIA3015⁸, de phase III multicentrique, randomisée, comparative, en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide, l'efficacité de la trithérapie canagliflozine + metformine + sulfamide hypoglycémiant par rapport à la trithérapie sitagliptine + metformine + sulfamide hypoglycémiant après 52 semaines de traitement. Cette étude a déjà été examinée par la Commission (Avis INVOKANA en date du 5/11/2014).

Un total de 755 patients traités par metformine/sulfamide a été randomisé en 2 groupes : canagliflozine 300 mg ($n=377$), sitagliptine 100 mg ($n=378$). Le pourcentage d'arrêt d'étude a été de 32,6 % ($n=123$) dans le groupe canagliflozine et de 44,4 % dans le groupe sitagliptine ($n=168$) ;

⁸ Schernthaner G *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2508-15. (Erratum 2013;36:4172)

principalement lié à la non atteinte de l'objectif glycémique (10,6 % et 22,5 % respectivement). La durée moyenne de traitement a été d'environ 42 semaines.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Etude DIA3015 (N=755)
Age, moyenne (écart-type)	56,7 (9,5)
Sexe féminin, n (%)	333 (44,1)
Poids moyen (kg), moyenne (écart-type)	88,3 (23,2)
IMC ≥ 30 (obésité), n (%)	400 (53,0)
Hypertension artérielle, n (%)	522 (69,1)
Ancienneté du diabète (années), moyenne (e.t.)	6,6 (6,2)
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.)	8,1 (0,9)
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.)	9,3 (2,6)
Dose moyenne de metformine (mg/j), moyenne (e.t.)	2175 (340)
Dose moyenne de sulfamide*	
Glibenclamide (mg/j)	15,2 (6,4)
Glimépiride (mg/j)	5,2 (5,9)

*parmi les plus représentés

Cette étude a démontré la non-infériorité de la canagliflozine 300 mg, par rapport à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, sur la population per protocole avec une différence intergroupe de -0,21 % (IC_{95%} [-0,34 ; -0,08]) pour la dose de 300 mg (borne de non infériorité : +0,3%). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,37 ; IC_{95%} [-0,50 ; -0,25]). Il est à noter que 34% des patients du groupe canagliflozine 300 mg, et 45% des patients du groupe de référence sitagliptine 100 mg ont été exclus de l'analyse per protocole.

Tableau 5 : Critère de jugement principal (semaine 52, population ITTm)

	Canagliflozine 300 mg (N=377)	Sitagliptine 100 mg (N=378)	Différence intergroupe cana. vs sita.
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.)	8,12 (0,91)	8,13 (0,92)	
Variation d'HbA1c à 52 semaines, moyenne (e.t.)	-1,03 (0,05)	-0,66 (0,05)	-0,37 (0,06) [-0,50 ; -0,25]

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide.

5.1.6 XELEVIA 100 mg en trithérapie en association à la metformine + insuline (SMR actuel : important)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline, depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.7 XELEVIA 50 mg en monothérapie (SMR actuel : faible)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 50 mg en monothérapie, depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.8 XELEVIA 50 mg en association à la metformine (bithérapie et trithérapie avec un sulfamide ou l'insuline) chez l'IR modéré (*SMR actuel : insuffisant, SMR revendiqué : important à l'identique de XELEVIA 100 mg*)

Le SMR insuffisant octroyé par la Commission à XELEVIA 50 mg dans ses associations avec la metformine était motivé par la seule contre-indication de l'utilisation de la metformine chez l'IR modéré à sévère qui était alors en vigueur. Cette contre-indication a cependant été levée en 2016 suite à une procédure d'évaluation européenne².

Pour rappel, en 2012, le laboratoire avait fourni pour l'inscription de XELEVIA 50 mg, deux études en monothérapie réalisées chez l'insuffisant rénal : l'étude P063 (étude évaluant les doses de 25 mg et 50 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère) et l'étude P073 (étude évaluant la dose de 25 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse).

La Commission avait par ailleurs relevé l'absence de données cliniques en bithérapie en association à un sulfamide ou à une insuline mais fondé son évaluation du service médical rendu de XELEVIA 50 mg sur les données disponibles dans ces indications avec la posologie de 100 mg/j.

Concernant l'utilisation de XELEVIA 50 mg en association avec la metformine chez le diabétique de type 2 avec une insuffisance rénale modérée, hormis la levée de la contre-indication de l'utilisation de la metformine chez l'IR modéré, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée clinique d'efficacité

Notons que l'ANSM a cependant encadré la prescription de metformine en préconisant une adaptation posologique chez les patients présentant une IR modérée afin de réduire le risque d'acidose lactique, ainsi qu'une surveillance supplémentaire de la fonction rénale⁹.

5.1.9 XELEVIA 50 mg en bithérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant (*SMR actuel : faible*)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 50 en bithérapie en association à un sulfamide depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

5.1.10 XELEVIA 50 mg en bithérapie en association à l'insuline (*SMR actuel : insuffisant*)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant l'utilisation de XELEVIA 50 en bithérapie en association à l'insuline depuis la dernière évaluation de la Commission du 17/06/2015.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg dans l'ensemble de ses indications et de XELEVIA 50 mg en dehors des indications en association à la metformine.

► La levée de la contre-indication de la metformine chez l'insuffisant rénal modifie les conclusions de la Commission concernant XELEVIA 50 mg dans ses indications en association avec la metformine.

⁹ ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'information. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>

05.2 Tolérance

5.2.1 Données issues d'études cliniques

5.2.1.1 Etude PN838 (sitagliptine 100 mg versus dapagliflozine)⁶

L'étude de phase III PN838 a également comparé la tolérance de l'association sitagliptine + metformine ± sulfamide hypoglycémiant versus dapagliflozine + metformine ± sulfamide hypoglycémiant chez des patients adultes diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale légère. Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les taux d'EI, d'EI graves (EIG), d'EI lié au traitement à l'étude, d'EI conduisant au décès, ou d'EI conduisant à un arrêt permanent du traitement à l'étude. Seule la classe d'organe (SOC) concernant les infections et infestations a présenté une incidence d'EI plus élevée dans le groupe dapagliflozine (n=66 [21,6 %]) que dans le groupe sitagliptine (n=46 [15,0 %]), différence entre les groupes = -6,6 %, IC_{95%} [-12,7 ; -0,5], due en partie à une incidence plus élevée d'infections mycosiques génitales.

5.2.1.2 Etude de tolérance cardio-vasculaire TECOS

L'étude de sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine (TECOS)^{10,11,12} randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, multicentrique (673 sites et 38 pays) a débuté en 2008 et s'est achevée en 2015. L'étude TECOS est une étude de non infériorité puis de supériorité demandée par les autorités dès 2008 dans le but d'obtenir des preuves de l'innocuité cardiovasculaire des antidiabétiques^{13,14}. L'objectif principal était donc de comparer l'ajout de la sitagliptine (à la dose de 50 ou 100 mg selon la fonction rénale) au traitement usuel versus le traitement usuel sans sitagliptine (en maintenant dans la mesure du possible un contrôle glycémique équivalent dans les 2 groupes) en termes de délai de survenue de l'un des événements cardiovasculaires du critère composite principal, confirmés par un comité indépendant d'adjudication, comprenant décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, ou angor instable nécessitant une hospitalisation. Les hypothèses étaient les suivantes :

- Hypothèse a : sitagliptine + traitement usuel est non-inférieur au traitement usuel sans sitagliptine,
- Hypothèse b : si l'hypothèse a était vérifiée, sitagliptine + traitement usuel est supérieur au traitement usuel sans sitagliptine.

► Principaux critères d'inclusion

1. Patients ayant un diabète de type 2 avec HbA1c comprise entre $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) et $\leq 8,0$ % (64 mmol/mol) alors qu'ils recevaient un traitement par :
 - Monothérapie par metformine, pioglitazone, ou sulfamide hypoglycémiant, ou n'importe quelle bithérapie associant l'un de ces 3 antidiabétiques, de façon continue sans changement de posologie pendant au moins 3 mois (les patients ayant reçu de l'insuline

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

¹³ Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Department of Health and Human Services. Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December 2008.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>

¹⁴ European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. January 2010. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-diabetes-mellitus-revision-1_en.pdf

pendant une courte période (< 14 jours) au cours d'une hospitalisation ou pour affection aiguë pouvaient être inclus), ou

- Une dose stable d'insuline ($\pm 20\%$ de la dose totale quotidienne d'insuline), soit seule, soit en association à une posologie stable de metformine, pendant au moins 3 mois.

2. Patients âgés d'au moins 50 ans et atteint d'une pathologie vasculaire parmi les suivantes :
 - Antécédent d'épisode majeur de maladie coronaire (IDM, revascularisation coronaire chirurgicale ou percutanée, sténose coronaire $\geq 50\%$ d'un tronc épicaordique ou d'une branche principale, documentée par coronarographie).
 - Maladie ischémique cérébrovasculaire, incluant antécédent d'AVC ischémique (ou AVC connu pour être non hémorragique), sténose carotidienne $\geq 50\%$ documentée par échographie Doppler, IRM ou angiographie, avec ou sans symptômes de déficit neurologique.
 - Maladie artérielle périphérique athéroscléreuse documentée par un antécédent d'amputation pour maladie vasculaire, une claudication intermittente confirmée par un indice de pression systolique cheville/bras ou orteil/bras $< 0,9$, ou un antécédent de revascularisation chirurgicale ou percutanée.

► Analyse statistique

La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée par calcul du hazard ratio (HR) selon un modèle à risques proportionnels de Cox incluant le traitement à l'étude comme variable explicative et les régions comme facteur de stratification. Une analyse séquentielle hiérarchique était prévue dans l'ordre suivant (en conservant un seuil de significativité unilatéral de 0,025) :

1. Analyse de non-infériorité sur le critère principal, sur la population per-protocole (PP, analyse principale de non-infériorité) puis sur la population en intention de traiter (ITT).
2. Si la non-infériorité sur le critère de jugement principal était démontrée, une analyse de non-infériorité sur le critère secondaire clé était prévue, sur la population PP (analyse principale de non-infériorité du critère secondaire clé), puis sur la population en ITT.
3. Si la non-infériorité sur le critère secondaire clé était démontrée, une analyse de supériorité du critère principal était prévue, sur la population en ITT (analyse principale de supériorité), puis sur la population PP.
4. Si la supériorité sur le critère principal était démontrée, une analyse de supériorité sur le critère secondaire clé était prévue, sur la population en ITT (analyse principale de supériorité du critère secondaire clé), puis sur la population PP.

► Effectifs et caractéristiques des patients

Cette étude a inclus 14 735 patients diabétiques de type 2 (dont 86 patients en France), 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 $\pm$ metformine et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (CV).

Dans la population ITT, la durée médiane (Q1-Q3) de suivi a été de 36,3 (27,9 - 45,2) mois dans le groupe sitagliptine et 36,0 (27,7 - 44,9) dans le groupe placebo. Environ 94% des patients de chaque groupe ont eu une durée de suivi ≥ 24 mois, et seulement 3% une durée de suivi < 12 mois. Moins de 1% des patients dans chaque groupe de traitement ont été perdus de vue.

L'HbA1c médiane mesurée dans les 3 mois avant l'inclusion, était de 7,2 % (6,8-7,6). A l'inclusion, plus de 80 % des patients était traités par de la metformine, environ 45% par un sulfamide hypoglycémiant et 23 % par une insuline.

► Résultat sur le critère de jugement principal

Dans la population PP, un événement est survenu chez 695 / 7 257 patients du groupe sitagliptine (9,6 %, soit 3,73 pour 100 patients-années) et chez 695 / 7 266 patients du groupe placebo (9,6 %, soit 3,82 pour 100 patients-années), soit un HR = 0,98 IC_{95%} [0,88 ; 1,09]. La borne supérieure de

l'intervalle de confiance était inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée (1,30) la non-infériorité a été démontré ($p < 0,001$).

Annuellement, jusqu'à 3 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes en termes de taux d'événements. Chaque composante du critère principal est survenue en tant que 1^{er} événement avec une fréquence comparable entre les 2 groupes. Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT, confirmant la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au placebo.

Tableau 6 : Taux de survenue du 1^{er} événement du critère de jugement principal composite (Population PP)

	Sitagliptine (N = 7 257)	Placebo (N = 7 266)	HR (IC _{95%}) ^a	p ^b
Critère principal	695 (9,6%)	695 (9,6%)	0,98 (0,88 ; 1,09)	< 0,001
Taux d'événements pour 100 patients-années	3,73	3,82	-	-
Incidence cumulée (%) d'événements				
1 an, % (IC 95%)	4,2 (3,79 ; 4,75)	4,1 (3,61 ; 4,55)	-	-
2 ans, % (IC 95%)	7,4 (6,8 ; 8,10)	7,7 (7,11 ; 8,42)	-	-
3 ans, % (IC 95%)	10,8 (10,05 ; 11,69)	10,9 (10,08 ; 11,74)	-	-
Composantes du critère principal ^c				
Décès cardiovasculaire	220 (3,0%)	199 (2,7%)	-	-
IDM non fatal	249 (3,4%)	250 (3,4%)	-	-
AVC non-fatal	129 (1,8%)	142 (2,0%)	-	-
Hospitalisation pour angor instable	97 (1,3%)	104 (1,4%)	-	-
Tous les événements	808	841	-	-

^aHazard ratio (sitagliptine/placebo) sur la base d'une analyse par modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur les régions, avec comme seule variable explicative le traitement à l'étude. ^bp pour la non-infériorité (marge de non-infériorité de 1,30). ^cNombre d'événements contribuant au critère composite.

Dans la population PP, la non-infériorité de la sitagliptine versus placebo a été démontrée, en termes de survenue du 1^{er} événement du critère composite secondaire clé associant décès cardiovasculaire/IDM non fatal/AVC non fatal (analyse secondaire clé). Comme pour le critère de jugement principal, annuellement jusqu'à 3 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes en termes de taux d'événements. Chaque composante du critère secondaire clé est survenue en tant que 1^{er} événement avec une fréquence comparable entre les 2 groupes. Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT.

La supériorité sur le critère de jugement principal dans la population ITT n'a pas été démontrée entre les 2 groupes de traitement (HR_{sitagliptine/placebo} = 0,98, IC_{95%} [0,89 ; 1,08], NS).

► Autre résultat de tolérance

L'étude TECOS n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance particulier par rapport au profil connu de la sitagliptine. Les pancréatites aiguës ont été rares mais numériquement plus fréquentes dans le groupe sitagliptine (n=20/7257 (0,3%) versus n=11/7266 (0,2%) dans le groupe placebo); les cancers pancréatiques ont également été rares mais numériquement moins fréquents dans le groupe sitagliptine. Dans la population ITT, un cancer du pancréas est survenu chez 9 / 7 332 patients du groupe sitagliptine (0,1%, soit 0,04 pour 100 patients-années) et chez 14 / 7 339 patients du groupe placebo (15 événements) (0,2%, soit 0,07 pour 100 patients-années), soit un HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,28 ; 1,51], NS.

5.2.2 Données issues du suivi de pharmacovigilance

- Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 4 août 2014 au 3 août 2017. Durant cette période :
 - La pemphigoïde bulleuse et le prurit ont été ajoutés aux effets indésirables identifiés en post-commercialisation dans le document de référence de sécurité.
 - La pemphigoïde bulleuse a été retirée au Plan de gestion des risques (PGR) en tant que risque important identifié.
 - Les pancréatites aiguës, classées dans les risques potentiels importants dans le PGR ont été requalifiées en risques importants identifiés suite aux résultats de l'étude TECOS.
- Pour rappel, une réévaluation des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) avait été demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission de Transparence en juillet 2013, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Cette demande a été clôturée car aucune preuve n'étayait un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restaient néanmoins à surveiller¹⁵.
- En 2016, l'ANSM, sur la base d'analyse des données nationales de l'assurance maladie chaînées aux données d'hospitalisations (SNIIRAM-PMSI), a conclu que *« l'exposition aux gliptines était associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Cependant, le fait que cette association soit particulièrement marquée dans la période suivant l'initiation du traitement et similaire à celle observée pour les autres antidiabétiques oraux suggère qu'elle reflète probablement un phénomène de causalité inverse [...] ». Les résultats de cette étude ne fournissent donc pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas. »*¹⁶
- Par ailleurs, selon la dernière analyse du suivi national par l'ANSM¹⁷, sur la période (Avril 2015 - Mars 2017), les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi sont du type pancréatites, cancers, effets rénaux, effets hépatobiliaires, manifestations d'hypersensibilité, effets musculo-squelettiques, effets cutanés, obstruction intestinale. Le rapporteur demandait l'arrêt du suivi systématique. Cependant, l'agence soulignait la nécessité de continuer la surveillance, en particulier sur le risque de néoplasie biliopancréatique (effet-classe potentiel des incrétinomimétiques), principalement pour les nouveaux cas et pour pouvoir estimer un risque à plus long terme.
- A noter enfin que deux signaux ont été ouverts récemment :
 - le risque d'angio-oedème en cas d'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a été ouvert en avril 2018¹⁸. Le PRAC a considéré que les données ne permettaient pas de conclure à une augmentation de la fréquence d'angio-oedème en cas de prise concomitante de sitagliptine avec un IEC, d'autant plus que cet effet indésirable est déjà listé en rubrique 4.8 des RCP de ces spécialités.
 - Le risque de cholangiocarcinome concernant les incrétinomimétiques (inhibiteurs de la DPP-4 et anti-GLP1) a été ouvert lors du PRAC de janvier 2019^{19,20}.

¹⁵ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.

¹⁶ ANSM. Etude de l'exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

¹⁷ ANSM. Compte rendu de séance. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017113. 19/12/2017

¹⁸ EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf

¹⁹ Abrahami D. et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ; 2018: 363.

²⁰ EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14-17 January 2019 PRAC meeting. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf

5.2.3 Plan de gestion des risques

Le risque potentiel identifié est le suivant : cancer pancréatique²¹.

5.2.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin d'inclure les effets indésirables : "pemphigoïde bulleuse" ("Fréquence indéterminée") et "prurit" ("Peu fréquent")
- Suite aux résultats de l'étude TECOS, modification de la rubrique 4.2 du RCP afin de supprimer la mention suivante : *"Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi sont limitées chez ces patients"* et mise à jour des rubriques 4.8 et 5.1 du RCP afin d'inclure la description des résultats de l'étude TECOS.
- Ajout d'une précaution d'emploi concernant les pemphigoïdes bulleuses dans le RCP et la notice.

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

05.3 Données de qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

05.4 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité XELEVIA est estimé à 547 174 dont 468 891 prescriptions pour XELEVIA 100 mg et 78 283 prescriptions de XELEVIA 50 mg.

05.5 Résumé & discussion

Le dossier de renouvellement d'inscription des spécialités XELEVIA 50 et 100 mg est appuyé par de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant l'utilisation de XELEVIA 100 mg dans l'ensemble de ses indications et de XELEVIA 50 mg en dehors des indications en association à la metformine.

A noter que le laboratoire a présenté les résultats de l'étude TECOS, une étude de sécurité cardiovasculaire demandée par les autorités^{10,11,12}. L'objectif principal de cette étude de non infériorité puis de supériorité était de comparer l'ajout de la sitagliptine au traitement antidiabétique usuel versus ce même traitement usuel sans sitagliptine en termes de délai de survenue de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM non fatal, d'AVC non fatal, ou d'angor instable nécessitant une hospitalisation. Les résultats similaires entre les groupes sur les populations ITT et per protocole ont confirmé la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au placebo en termes de survenue d'événements cardiovasculaires alors que la supériorité n'a pas été démontrée.

Une étude précédente avait quant à elle suggéré la supériorité de la sitagliptine par rapport aux sulfamides hypoglycémiants en termes d'hypoglycémies et de perte de poids⁷. Ces résultats sont à mettre en perspective avec le profil de tolérance connu de la sitagliptine qui inclut pancréatite,

²¹ Risk management plan version 10.0.

réactions d'hypersensibilité, hypoglycémies en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant et à l'insuline²².

Concernant la réévaluation du SMR de XELEVIA 50 mg, dosage adapté au patient diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), dans ses associations avec la metformine (bithérapie et trithérapies avec les sulfamides ou l'insuline), rappelons que la Commission avait octroyé à XELEVIA 50 mg lors de sa dernière évaluation en 2012, un SMR insuffisant uniquement justifié par la contre-indication, alors en vigueur, à l'utilisation de la metformine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Chez le patient diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), l'utilisation de la sitagliptine en association avec la metformine s'appuie sur les arguments suivants :

- l'absence d'adaptation posologique nécessaire de la sitagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFG ≥ 45 et < 60 mL/min,
- l'existence d'un dosage de sitagliptine adapté à l'insuffisant rénal modéré ayant un DFG ≥ 30 et < 45 mL/min,
- la levée au niveau européen de la contre-indication de l'utilisation de la metformine chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (DFG ≥ 30 et < 60 mL/min)²,
- et l'encadrement par l'ANSM des prescriptions de metformine chez l'insuffisant rénal modéré afin de réduire le risque d'acidose lactique⁹.

06 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte²³.

A noter que XELEVIA peut être prescrit chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

6.1.1 Place de la sitagliptine 100 mg chez les patients diabétiques de type 2 normo-rénaux ou présentant une IR légère

La **bithérapie metformine + sitagliptine** est une option thérapeutique après échec d'une monothérapie par metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c et si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. La bithérapie metformine + sitagliptine peut également être utilisée en cas d'échec d'une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, la bithérapie **sulfamide + sitagliptine** a une place limitée en raison d'une quantité d'effet observée très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c.

En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucohydrolases ou une gliptine peuvent être ajoutés.

La sitagliptine est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

En association à l'insuline, la metformine est recommandée ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de doses est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

²² Résumé des caractéristiques du produit de XELEVIA 50 mg et 100 mg.

²³ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

La sitagliptine est une option thérapeutique **en trithérapie, en ajout à la bithérapie insuline + metformine** chez les patients non contrôlés par cette bithérapie et qui ne peuvent être traités par un sulfamide hypoglycémiant.

XELEVIA 100 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en **monothérapie** et en **bithérapie en association à l'insuline**.

6.1.2 Place de la sitagliptine 50 mg chez les patients présentant une IR modérée

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17/06/2015, la place de XELEVIA 50 mg dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 chez le patient avec IR modérée a été modifiée par la levée de la CI de l'utilisation de la metformine dans cette population. La place dans la stratégie thérapeutique de la **bithérapie orale sitagliptine 50 mg + metformine, de la trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant et de la trithérapie, en association à l'insuline + metformine est donc identique à celle du dosage à 100 mg** (cf le paragraphe 4.4.1 ci-dessus).

En monothérapie, XELEVIA 50 mg reste une alternative, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

XELEVIA 50 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 **en bithérapie association à l'insuline**.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17/06/2015 n'ont pas à être modifiées, excepté pour XELEVIA 50 mg dans ses indications en association avec la metformine.

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 100 mg reste important :

- en bithérapie orale en association à la metformine,
- en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,
- en association avec l'insuline et la metformine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 100 mg reste faible en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 100 mg reste mal établi en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline, en l'absence de nouvelles données.

► La spécialité XELEVIA 100 mg a une place dans la stratégie thérapeutique en bithérapie orale en association avec la metformine ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et l'insuline. XELEVIA 100 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie et en bithérapie en association à l'insuline (cf. paragraphe 6.1.1).

► 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 :
 - o **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.
 - o **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.
 - o **en trithérapie en association avec l'insuline et 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.
- **faible** 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.
- **insuffisant** dans les 2 indications de l'AMM suivantes :
 - o **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,
 - o **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.

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

► 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 diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale modérée.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 50 mg reste faible en monothérapie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste mal établi en bithérapie avec l'insuline et avec un sulfamide, en l'absence de nouvelles données.

Compte tenu de la levée de la contre-indication de l'utilisation de la metformine chez l'insuffisant rénal modéré, **le rapport efficacité/effets indésirables de XELEVIA 50 mg est important en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et l'insuline.**

► La spécialité XELEVIA 50 mg a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en monothérapie, en bithérapie orale en association avec la metformine ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline. XELEVIA 50 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en bithérapie en association à l'insuline (cf. paragraphe 6.1.2).

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

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

- Reste **faible** dans les 2 indications de l'AMM suivantes :
 - o **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,
 - o **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.
- Reste **insuffisant** en bithérapie avec l'insuline.
- Est **important** dans les indications en association avec la metformine :
 - o **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.
 - o **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.
 - o **en trithérapie en association avec l'insuline et 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.

7.1.3 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.

07.2 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

- En bithérapie orale en association à la metformine.
- En bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant.
- En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.
- En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.

XELEVIA 50 mg

- En monothérapie,
- En bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant,
- En bithérapie orale, en association à la metformine,
- En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine,
- En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription dans les indications suivantes :

XELEVIA 100 mg, XELEVIA 50 mg

- En association aux thiazolidinediones,
- En bithérapie en association à l'insuline.

XELEVIA 100 mg

- En monothérapie.

► Taux de remboursement proposé :

XELEVIA 50 mg: 65 %

XELEVIA 100mg: 65 %

► Conditionnements

La commission de la Transparence a émis un avis favorable à l'inscription de nouveaux conditionnements de XELEVIA 50 et 100 mg en boîte de 30 comprimés (avis CT du 16/09/2015). Ces nouveaux conditionnements devaient à termes remplacer les boîtes de 28 comprimés mais à ce jour ces spécialités ne sont pas commercialisées.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations 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 de traitement.

S'agissant d'une maladie chronique, la Commission souhaiterait la mise à disposition d'un conditionnement pour une durée de 3 mois.

08 ANNEXE : TABLEAUX COMPARATIFS DES RCP

XELEVIA 50 mg, comprimés pelliculés RCP issu de la décision de la Commission européenne du 24/06/2016	XELEVIA 50 mg, comprimés pelliculés RCP issu de l'avis du CHMP du 09/06/2017
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Générales</u> XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. <u>Pancréatite aiguë</u> L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, XELEVIA ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, XELEVIA ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. <u>Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiant</u> 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 et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Générales</u> XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. <u>Pancréatite aiguë</u> L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, XELEVIA ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, XELEVIA ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. <u>Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiant</u> 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 et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).
<u>Insuffisance rénale</u> La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que	<u>Insuffisance rénale</u> La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que

chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Réactions d'hypersensibilité

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

chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Pemphigoïde bulleuse

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, XELEVIA doit être arrêté.

4.8 Effets indésirables

Affections de la peau et des tissus sous-cutanées	
Prurit*	Peu fréquent
Angio-œdème*†	Fréquence indéterminée
Eruption cutanée*†	Fréquence indéterminée
Urticaire*†	Fréquence indéterminée
Vascularite cutanée *†	Fréquence indéterminée
Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*†	Fréquence indéterminée
Pemphigoïde bulleuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgie*	Fréquence indéterminée
Myalgies*	Fréquence indéterminée
Douleur dorsale*	Fréquence indéterminée
Arthropathie*	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Altération de la voie rénale*	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée

4.8 Effets indésirables

Affections de la peau et des tissus sous-cutanées	
Prurit*	Peu fréquent
Angio-œdème*†	Fréquence indéterminée
Eruption cutanée*†	Fréquence indéterminée
Urticaire*†	Fréquence indéterminée
Vascularite cutanée *†	Fréquence indéterminée
Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*†	Fréquence indéterminée
Pemphigoïde bulleuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgie*	Fréquence indéterminée
Myalgies*	Fréquence indéterminée
Douleur dorsale*	Fréquence indéterminée
Arthropathie*	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Altération de la voie rénale*	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† **Voir rubrique 4.4.**

‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† **Voir rubrique 4.4.**

‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a

été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémisants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémisants à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés - RCP issu de la décision de la Commission européenne du 24/06/2016	XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés - RCP issu de l'avis du CHMP du 09/06/2017
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Générales</u> XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. <u>Pancréatite aiguë</u> L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, XELEVIA ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, XELEVIA ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. <u>Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiant</u> 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 et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).	<u>Générales</u> XELEVIA ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. <u>Pancréatite aiguë</u> L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, XELEVIA ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, XELEVIA ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. <u>Hypoglycémie en association à d'autres médicaments antihyperglycémiant</u> 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 et/ou un agoniste des récepteurs PPARγ), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Des hypoglycémies ont été observées lorsque la sitagliptine a été utilisée en association avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée (voir rubrique 4.2).
<u>Insuffisance rénale</u> La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2). Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal	<u>Insuffisance rénale</u> La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2). Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à un autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal

doivent être vérifiées.

Réactions d'hypersensibilité

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

doivent être vérifiées.

Réactions d'hypersensibilité

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

Pemphigoïde bulleuse

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, XELEVIA doit être arrêté.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (Tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la sitagliptine en monothérapie *versus* placebo et depuis la commercialisation

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anapylactiques	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Etourdissements	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
maladie pulmonaire interstitielle	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
constipation	Peu fréquent
vomissements	Fréquence indéterminée
pancréatite aiguë ^{†,‡}	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale	Fréquence indéterminée

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la sitagliptine en monothérapie *versus* placebo et depuis la commercialisation

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anapylactiques	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Etourdissements	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
maladie pulmonaire interstitielle	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
constipation	Peu fréquent
vomissements	Fréquence indéterminée
pancréatite aiguë ^{†,‡}	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale	Fréquence indéterminée

Affections de la peau et des tissus sous-cutanées	
Prurit*	Peu fréquent
Angio-œdème*†,‡	Fréquence indéterminée
Eruption cutanée*†,‡	Fréquence indéterminée
Urticaire*†,‡	Fréquence indéterminée
Vascularite cutanée *†,‡	Fréquence indéterminée
Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*†,‡	Fréquence indéterminée
Pemphigoïde bulleuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgie*	Fréquence indéterminée
Myalgies*	Fréquence indéterminée
Douleur dorsale*	Fréquence indéterminée
Arthropathie*	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Altération de la voie rénale*	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la

Affections de la peau et des tissus sous-cutanées	
Prurit*	Peu fréquent
Angio-œdème*†,‡	Fréquence indéterminée
Eruption cutanée*†,‡	Fréquence indéterminée
Urticaire*†,‡	Fréquence indéterminée
Vascularite cutanée *†,‡	Fréquence indéterminée
Lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*†,‡	Fréquence indéterminée
Pemphigoïde bulleuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgie*	Fréquence indéterminée
Myalgies*	Fréquence indéterminée
Douleur dorsale*	Fréquence indéterminée
Arthropathie*	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Altération de la voie rénale*	Fréquence indéterminée
Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés

En plus des effets indésirables liés au médicament, décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament et survenus chez au moins 5 %, et plus fréquemment, chez les patients traités par la sitagliptine, incluaient l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Des effets indésirables additionnels, rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, qui ont été plus fréquents chez les patients traités par la sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % avec la sitagliptine comparé au groupe contrôle), comprenaient l'arthrose et des douleurs aux extrémités.

Lors des études sur l'utilisation concomitante de la sitagliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie. Ces effets incluent l'hypoglycémie (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), la grippe (fréquent, en cas de co-administration avec de l'insuline (avec ou sans metformine)), des nausées et des vomissements (fréquent, en cas de co-administration avec metformine), la

flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et <50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

flatulence (fréquent, en cas de co-administration avec metformine ou pioglitazone), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide et metformine), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec pioglitazone ou pioglitazone et metformine), des somnolences et des diarrhées (rare, en cas de co-administration avec metformine), et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline (avec ou sans metformine)).

Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et <50 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA_{1c} et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).