

**Objet: JANUVIA® 98 x 100 mg, demande de modification des modalités de  
remboursement.  
Remarques au rapport J60.**

*N/Réf: MH/JmvSU/J60/30/09/08*

Cher Monsieur,

Nous avons pris connaissance du rapport d'évaluation (jour 60) rédigé par le(s) experts en concertation avec la Commission de Remboursement des Médicaments. Bien qu'il n'y ait aucune question adressée à la firme, nous tenons à vous faire part de quelques remarques (voir ci-joint).

Nous vous en souhaitons bonne réception et vous prions de croire, cher Monsieur, en l'expression de notre parfaite considération.

^

**Remarques au rapport J60**  
**Januvia 98 x 100 mg**

1. Page 10: "La sitagliptine peut être rangée dans la première classe"

La première classe étant la classe des sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. La sitagliptine fait partie d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4. Elle réduit de façon significative la glycémie en prolongeant les taux d'incrétines, ce qui augmente la sécrétion pancréatique d'insuline par les cellules bêta (de manière glucose-dépendante et donc physiologique) et diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha.

Ce mécanisme d'action se distingue clairement de celui des sulfamides hypoglycémiantes et des glinides.

2. Page 16: L'étude de HERMANSEN (Hermansen 2007)

L'étude de Hermansen (P035) est la seule étude disponible et soumise à l'EMA qui a permis l'obtention de la nouvelle indication: " 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." Cette étude a été jugée comme adéquate par l'EMA en vue d'obtenir cette nouvelle indication.

3. Page 18: Tableau d'un rapport de la FDA

Ce tableau mentionne l'incidence et la proportion d'effets indésirables hypoglycémiques pour l'ensemble des études de phase 3 (étude de Nauck non comprise) avec pour conclusion que "cette synthèse ne montre pas de bénéfice en faveur de la sitagliptine versus contrôle".

Il aurait été opportun de définir plus précisément le groupe "contrôle" car il s'agit en fait du placebo. Cette omission rend la conclusion plus que trompeuse.

4. Remarques sur la tolérance de la sitagliptine

Concernant la tolérance de la sitagliptine, il faut signaler que le profil est globalement très avantageux comparé à tout autre antidiabétique oral. L'étude de Zerilli et al. (en 2007) résumait la situation suivante : les données cliniques portaient sur >2600 patients diabétiques traités avec des doses  $\geq 100$  mg par jour pendant minimum 12 semaines; >1000 patients pendant minimum 24 semaines; et >500 pendant 52 semaines. L'incidence des événements indésirables est globalement similaire à celle du placebo. Les hypoglycémies étaient très peu fréquentes (similaire au placebo). Aujourd'hui, avec davantage de recul, nous disposons de données cliniques sur un ensemble de 6139

patients et pour une période de suivi maximale >2 ans avec, comme en témoigne notre PSUR, un profil de tolérance très favorable.

Selon l'étude de Scott et al., le profil de la sitagliptine était similaire à celui de la rosiglitazone sans toutefois relater un quelconque effet délétère majeur sur le plan cardiovasculaire. Certaines différences apparaissent entre ces deux médicaments. L'incidence des effets secondaires était de 39 % et 44 %, respectivement pour la sitagliptine et la rosiglitazone, contre 30 % pour le placebo. La proportion de patients montrant une élévation de poids >3kg au cours du traitement était de 2% pour la sitagliptine (comme le placebo) contre 21% pour la rosiglitazone. La formation d'œdème s'est révélée plus fréquente dans le groupe rosiglitazone (4,6%) comparativement à la sitagliptine (1,1%) et au placebo (1,1%). La fréquence des effets secondaires (notamment d'hypertension) a été jugée très faible par certains auteurs suggérant un effet de la sitagliptine sur une hypothétique élévation tensionnelle. Toutefois, l'étude de Chan et al. (menée sur des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique) signale une incidence d'hypertension de seulement 4,6 % contre 11,5 % dans le groupe comparateur (placebo/glipizide). L'hypertension représente un facteur de risque important d'événements cardiovasculaires et se retrouve fréquemment associée au diabète de type 2. La sitagliptine a été évaluée spécifiquement chez 19 patients souffrant d'hypertension légère à modérée (Mistry et al). Les résultats démontrent une diminution significative de la tension artérielle (tant systolique que diastolique) après 5 jours d'exposition à la sitagliptine (dose journalière de 100 mg). L'effet apparaît plus rapidement avec des doses plus importantes de sitagliptine (200 mg par jour) sans toutefois aboutir à des phénomènes délétères d'hypotension majeure. Ceci suggère dès lors une action bénéfique de ce traitement sur les troubles cardiovasculaires.

#### Références :

- Zerilli T, Pyon EY. Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007; 29:2614-34.
- Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2007; 61:17 1-80.
- Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes Obes Metab 2008; 10:545-55.
- Mistry GC, Maes AL, Lassetter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol 2008; 48:592-8.