

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour la sitagliptine (Januvia®/Xelevia®) dans le diabète de type 2 ?

La sitagliptine (Januvia® ou Xelevia®) est un hypoglycémiant oral qui appartient à une nouvelle classe, celle des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Elle augmente le taux des hormones incrétines actives, qui stimulent la sécrétion d'insuline lors d'un repas.

L'ESSENTIEL

Seulement en bithérapie antidiabétique

De préférence en association à la metformine

- La sitagliptine est indiquée chez les diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
Elle a aussi l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez ces patients lorsque l'utilisation d'une glitazone est appropriée et que la glitazone choisie, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications graves. La sitagliptine a un rapport efficacité/effets indésirables important. C'est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des diabétiques de type 2. Le **service médical rendu (SMR)*** par la sitagliptine est important.
- Utilisée en association à la metformine, la sitagliptine apporte une **amélioration du service médical rendu mineure**** (ASMR IV) dans la prise en charge du diabète de type 2, lorsque le taux d'HbA1c reste > 6,5 % malgré des mesures hygiéno-diététiques et une monothérapie par metformine à dose optimale.
- Les glitazones ayant une place limitée en monothérapie et en l'absence d'étude contrôlée comparant l'association glitazone + sitagliptine à une autre bithérapie, la Commission ne peut situer cette bithérapie par rapport aux autres. Ainsi utilisée, la sitagliptine n'apporte **pas d'ASMR (ASMR V)**.



Attention en cas d'insuffisance rénale

- La sitagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Des étapes thérapeutiques à respecter

- Les objectifs de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 sont :
 - le **contrôle glycémique** : réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) jusqu'à un seuil donné ;
 - le **contrôle des facteurs de risque associés**.
- D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » (Afsaps et HAS, 2006), le **traitement initial repose sur l'évaluation des habitudes de vie** (alimentation et activité physique) et leur **modification éventuelle par des mesures hygiéno-diététiques (MHD) bien suivies**.
 - La **lutte contre la sédentarité et la planification alimentaire** sont des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge.
 - Le **recours aux hypoglycémiantes oraux a lieu lorsque ces MHD ne suffisent pas ou plus, à elles seules, à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %)**. Il en existe quatre classes : biguanides (metformine), inhibiteurs des alphaglycosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiantes et glinides) et glitazones, auxquelles viennent s'ajouter les médicaments agissant sur le métabolisme des incrétones : l'exénatide (incrétino-mimétique) et la sitagliptine (inhibiteur de la DPP-4).
 - Les différentes étapes du traitement constituent **une escalade thérapeutique** rappelée dans le tableau ci-contre. Le principe général consiste, à chaque étape, à ajouter un médicament et non à remplacer un médicament par un autre, ce qui risquerait de déstabiliser l'équilibre glycémique du patient.

Une efficacité principalement évaluée contre placebo et sur l'HbA1c

- L'efficacité de la sitagliptine en association à la metformine ou à la pioglitazone a été évaluée chez des patients atteints de diabète de type 2, insuffisamment contrôlés par la metformine seule à une dose stable $\geq 1\,500$ mg/j (deux études) ou par la pioglitazone seule à la dose de 30 mg/j ou 45 mg/j (une étude). Dans ces trois études, les patients insuffisants rénaux modérés à sévères étaient exclus.

En association à la metformine, contre placebo et metformine ou contre glipizide et metformine

- Dans l'étude **contre placebo**, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial : 8 %) a été plus forte chez les patients traités par l'association metformine + sitagliptine que chez ceux traités par metformine + placebo : - 0,67 % contre - 0,02 % (différence entre les traitements : - 0,65 % ; IC 95 % : [- 0,77 à - 0,53] ; $p < 0,001$).
- Dans l'étude **contre glipizide** (sulfamide hypoglycémiant), après 52 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial : 7,5 %) avec l'association metformine + sitagliptine n'a pas été inférieure à celle obtenue avec l'association metformine + glipizide (- 0,67 % dans les deux groupes). Cependant, le niveau de preuve de cette étude de non-infériorité n'est pas optimal : les doses de glipizide utilisées n'étaient pas les doses maximales tolérées et les arrêts de traitement pour inefficacité ont été plus fréquents dans le groupe metformine + sitagliptine que dans le groupe metformine + glipizide.
- Aucune étude contrôlée comparant l'association metformine + sitagliptine à une bithérapie autre que metformine + glipizide n'est disponible.

En association à une glitazone (pioglitazone), contre placebo et pioglitazone.

- Dans l'étude **contre placebo**, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial : 8 %) a été plus importante chez les patients traités par l'association pioglitazone + sitagliptine que chez ceux traités par pioglitazone + placebo : - 0,85 % contre - 0,15 % (différence entre les traitements : - 0,70 % ; IC 95 % : [- 0,85 à - 0,54] ; $p < 0,001$).
- Aucune étude contrôlée comparant l'association pioglitazone + sitagliptine à une autre bithérapie n'est disponible.

- L'utilisation de la sitagliptine n'a pas été évaluée en trithérapie (metformine + sitagliptine + autre hypoglycémiant ou pioglitazone + sitagliptine + autre hypoglycémiant), ni par rapport à une insuline dans les études présentées à la Commission de la Transparence.
- La Commission considère qu'au sein de son indication thérapeutique, **la sitagliptine doit principalement être utilisée en association à la metformine**, lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (taux d'HbA1c > 6,5% malgré des mesures hygiéno-diététiques et une monothérapie par metformine à dose optimale).
La Commission a pris en compte le fait que les glitazones ont une place limitée en monothérapie. En l'absence d'études comparatives, **la Commission ne dispose pas d'éléments permettant de situer la bithérapie glitazone + sitagliptine** par rapport aux autres bithérapies disponibles.

Étapes de prise en charge d'un diabète de type 2

Stade selon l'HbA1c	Traitement (exénatide et sitagliptine exclues)	Objectif en HbA1c
> 6 % (étape initiale)	Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	< 6 %
> 6 % malgré MHD	MHD et monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> • metformine • IAG¹ (si intolérance ou CI² à la metformine) • IS³ (si HbA1c > 6,5 %) 	< 6,5 %
> 6,5 % malgré MHD et monothérapie	MHD et bithérapie : <ul style="list-style-type: none"> • metformine + IS ou glitazone ou IAG⁴ • IS + IAG ou glitazone (si intolérance ou CI à la metformine) 	< 6,5 %
> 7 % malgré MHD et bithérapie	MHD et trithérapie : <ul style="list-style-type: none"> • metformine + IS + glitazone ou MHD + insuline + metformine ± autre(s) ADO⁵	< 7 %
> 8 % malgré MHD et trithérapie	MHD et insuline + metformine ± autre(s) ADO	< 7 %

D'après les recommandations 2006 de l'Afssaps et de la HAS.

1. IAG = inhibiteur des alphaglucosidases. 2. CI = contre-indication. 3. IS = insulinosécréteur (sulfamide ou glinide). 4. IAG = inhibiteur des alphaglucosidases, acarbose (uniquement dans ce cas).
5. ADO = antidiabétique oral, sauf glitazone.

Indications selon leur AMM des médicaments agissant sur les incrétines ¹		
Pas d'indication en monothérapie	En bithérapie (avec des MHD) <ul style="list-style-type: none"> • metformine + sitagliptine • glitazone² + sitagliptine • metformine + exénatide • sulfamide + exénatide 	En trithérapie (avec des MHD) <ul style="list-style-type: none"> • metformine + sulfamide + exénatide

1. Exénatide (Byetta[®]) et sitagliptine (Januvia[®]/Xelevia[®])
2. Si sa prescription est appropriée

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

- **Posologie** – Voie orale. La posologie de Januvia®/Xelevia® est de 100 mg (un comprimé) une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. La posologie de la metformine (ou de la glitazone) associée doit être maintenue et la sitagliptine administrée au même moment. En cas d'oubli d'une prise, le patient doit reprendre son traitement dès qu'il s'en rend compte, mais il ne faut pas prendre une double dose le même jour.
- **Précautions d'emploi, contre-indications, interactions** : les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par sitagliptine (l'expérience est limitée dans cette indication). Par ailleurs, voir le RCP (résumé des caractéristiques du produit) disponible sur le site de l'Afssaps (afssaps.sante.fr).
- **Effets indésirables**
 - Dans les études en association à la metformine et comparant la sitagliptine à un placebo, les nausées, la somnolence, les douleurs abdominales hautes, la diarrhée et les baisses de glycémie ont été plus fréquentes avec la sitagliptine qu'avec le placebo.
 - Dans les études en association à la pioglitazone et comparant la sitagliptine à un placebo, les baisses de glycémie, les flatulences et les œdèmes périphériques ont été plus fréquents avec la sitagliptine qu'avec le placebo.
 - Dans ces études en association, le nombre d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique a été similaire dans les groupes sitagliptine et placebo. Cependant, dans l'étude metformine + sitagliptine contre metformine + glipizide, moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique ont été observés avec metformine + sitagliptine.
 - Dans ces études, aucune variation significative de poids n'a été observée sous sitagliptine.
 - Dans des études en monothérapie (hors AMM), les infections des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites, l'arthrose et les douleurs des extrémités ont été plus fréquentes sous sitagliptine que sous placebo. Dans ces études, le nombre d'hypoglycémies était similaire sous placebo et sitagliptine.
 - Dans le cadre du plan de gestion de risque européen, les troubles infectieux, neuropsychiatriques, cardio-vasculaires, gastro-intestinaux, rhumatologiques et cutanés font l'objet d'un suivi plus particulier.
- ⚠ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>.
- **Prix** (remboursement = 65 %) et comparaisons avec d'autres médicaments*

Présentation	Coût de traitement journalier (CTJ)
Januvia®/Xelevia® (100 mg de sitagliptine)	1,79 € (100 mg par jour)
Glucor® (50 ou 100 mg d'acarbose)	0,52 à 0,68 € (50 à 100 mg x 3 par jour)
Glipizide générique (5 mg)	0,27 à 0,54 € (5 à 10 mg x 2 par jour)
NovoNorm® (2 mg de répaglinide)	0,56 à 1,12 € (2 à 4 mg x 3 par jour)
Actos® (15 ou 30 mg de pioglitazone)	1,52 à 2,60 € (30 à 45 mg par jour)
Avandia® (4 ou 8 mg de rosiglitazone)	0,91 à 1,35 € (4 à 8 mg par jour)

* indiqués en association à la metformine chez des diabétiques de type 2 n'ayant pas un contrôle glycémique adéquat sous metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Mars 2008