

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JANUVIA, XELEVIA (sitagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement du diabète de type 2

L'essentiel

- ▶ JANUVIA ou XELEVIA (sitagliptine) a une nouvelle indication dans le traitement du diabète de type 2 : en bithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant, ou en trithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.
 - En bithérapie, l'efficacité très modeste de la sitagliptine en termes de réduction du taux d'HbA1c leur confère un intérêt faible, donc une place limitée dans la stratégie thérapeutique.
 - En trithérapie, il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire.
- ▶ Des réactions d'hypersensibilité parfois graves ont été observées depuis la commercialisation de ces spécialités.

Indication préexistante

- Ces spécialités sont déjà indiquées dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à une glitazone.
- La présente synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides), glitazones. Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007). Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie (<i>voir note page suivante</i>)	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie : - metformine + insulinosécréteur + glitazone - ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

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

Note – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucosidases.

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

■ Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

▶ En bithérapie orale

Chez les patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée, les alternatives thérapeutiques disponibles en bithérapie sont les associations sulfamide hypoglycémiant + glitazone ou sulfamide + inhibiteur des alphaglucosidases. Pour les patients chez lesquels ces associations ne pourraient pas être utilisées en raison d'effets indésirables, l'association sulfamide + sitagliptine pourrait représenter une nouvelle alternative, mais la quantité d'effet observée en termes de réduction du taux d'HbA1c est très modeste.

▶ En trithérapie

Les alternatives existantes sont : metformine + sulfamide + glitazone, metformine + sulfamide + exénatide, insuline + deux autres antidiabétiques oraux sauf glitazone. La trithérapie metformine + sulfamide + sitagliptine serait destinée aux patients chez lesquels les glitazones sont contre-indiquées ou prenant du poids sous une trithérapie avec glitazone, en alternative à l'exénatide ou à l'insuline. Aucune de ces trithérapies ne peut être préférentiellement recommandée.

Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La réduction du taux d'HbA1c est proche de la valeur habituellement constatée avec d'autres antidiabétiques.

▶ En bithérapie comme en trithérapie, JANUVIA et XELEVIA ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Données cliniques

■ La sitagliptine a été évaluée en bithérapie et trithérapie orales (en association à un sulfamide, le glimépiride, seul ou associé à la metformine) dans une étude comparative *versus* placebo, randomisée en double aveugle, réalisée chez 441 diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par le glimépiride, seul ou associé à la metformine.

Après 24 semaines en bithérapie, l'HbA1c a diminué de manière très modeste, de l'ordre de 0,6 %, IC 95 % [-0,82 ; -0,32] ; $p < 0,001$. En trithérapie, cette diminution est de l'ordre de 0,9 %, IC 95 % [-1,10 ; -0,68] ; $p < 0,001$.

■ Les événements indésirables les plus fréquents sont des infections et des troubles du métabolisme (essentiellement hypoglycémie). Depuis la commercialisation de ces médicaments, des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, rash, urticaire et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson) ont été observées.

Intérêt du médicament

■ En bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, le service médical rendu* par JANUVIA et XELEVIA est faible. En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, le service médical rendu* est important.

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

■ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. 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 ».

