

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JANUVIA et XELEVIA (sitagliptine), inhibiteur de la DPP-4 JANUMET et VELMETIA (sitagliptine/metformine)

**En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine :
avis favorable au remboursement, mais pas d'avantage clinique démontré**

L'essentiel

- ▶ JANUVIA et XELEVIA, en association à l'insuline et à la metformine, et JANUMET et VELMETIA, en association à l'insuline (trithérapie), ont désormais l'AMM dans le diabète de type 2.
- ▶ En association à l'insuline et à la metformine, l'effet de la sitagliptine sur la réduction du taux d'HbA1c est modeste.

Indication préexistante

- JANUVIA et XELEVIA ont aussi obtenu l'AMM dans le diabète de type 2, en monothérapie lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ou en bithérapie en association avec l'insuline. Leur service médical rendu dans ces indications est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
La sitagliptine était déjà indiquée dans le diabète de type 2, en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du diabète de type 2 est représentée par le contrôle de la glycémie et celui des facteurs de risque associés.
 - Les patients sont d'abord traités par mesures hygiéno-diététiques (lutte active contre la sédentarité, planification alimentaire), qui sont irremplaçables et doivent être poursuivies à toutes les étapes du diabète.
 - Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque ces mesures ne suffisent plus à contrôler la glycémie. Le choix des antidiabétiques tient compte de plusieurs facteurs : âge, ancienneté du diabète, atteinte rénale, risque hypoglycémique.
 - Si l'HbA1c est > 6,5 % malgré une monothérapie (metformine ou sulfamide hypoglycémiant) à dose maximale, on a recours à une bithérapie par metformine/insulinosécréteur ou metformine/inhibiteur des alphaglucosidases. En cas d'hyperglycémie post-prandiale importante, on peut proposer, mais avec une efficacité moindre sur l'HbA1c, insulinosécréteur/inhibiteur des alphaglucosidases.
 - Si le taux d'HbA1c reste > 7%, on a recours à l'insuline associée à la metformine ou aux sulfamides ou à une trithérapie.
- Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision par la HAS. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
La sitagliptine représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline/metformine.

Données cliniques

- La sitagliptine a été évaluée dans une étude en association avec la metformine et l'insuline.
Cette étude randomisée a comparé en double aveugle sitagliptine et placebo, tous deux associés à l'insuline $\pm$ metformine chez 641 diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une insulinothérapie à doses stables pendant 10 semaines.
Après 24 semaines de traitement, la diminution absolue du taux d'HbA1c a été plus importante avec sitagliptine qu'avec placebo (différence : 0,56 %, IC 95 % [0,70 ; 0,42]) et du même ordre de grandeur chez les patients ayant reçu ou non la metformine. Le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % est faible : 12,8 % avec sitagliptine *versus* 5,1 % avec placebo.
Au total, l'effet sur la réduction d'HbA1c est modeste mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines. Il n'y a pas de données de morbi-mortalité.
- En association avec l'insuline, une étude randomisée a comparé en double aveugle sitagliptine et placebo, tous deux associés à l'insuline $\pm$ metformine chez 641 diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une insulinothérapie à doses stables pendant 10 semaines. Après 24 semaines de traitement, la diminution absolue du taux d'HbA1c a été plus importante avec sitagliptine qu'avec placebo (différence: -0,56 %, IC 95 % [-0,70 ; -0,42]) et du même ordre de grandeur que les patients aient reçu ou non la metformine. Le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % est faible : 12,8 % avec sitagliptine *versus* 5,1 % avec placebo.
Au total, l'effet sur la réduction d'HbA1c est modeste, mais du même ordre de grandeur que celui observé avec les autres gliptines. Il n'y a pas de donnée de morbi-mortalité.
- Les principaux événements indésirables ont été des infections et des hypoglycémies.
Depuis la commercialisation des spécialités contenant de la sitagliptine, sont rapportés avec une fréquence non précisée : des réactions d'hypersensibilité parfois graves (anaphylaxie, angio-œdème, vascularite cutanée, syndrome de Stevens-Johnson), des pancréatites, des arthralgies et des myalgies.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JANUVIA et XELEVIA est important en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.
Le service médical rendu* par JANUMET et VELMETIA est important en association à l'insuline.
- JANUVIA et XELEVIA en association à l'insuline et à la metformine à doses stables et JANUMET et VELMETIA en association à l'insuline n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat de la glycémie.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de JANUVIA et XELEVIA et JANUMET et VELMETIA en trithérapie (association à l'insuline et à la metformine d'une part, à l'insuline d'autre part).

* 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 ».

