

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 21 JUILLET 2021

alogliptine

VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, comprimé pelliculé

alogliptine/metformine

VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

linagliptine

TRAJENTA 5 mg, comprimé pelliculé

linagliptine/metformine

JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

saxagliptine

ONGLYZA 5 mg, comprimé pelliculé

saxagliptine/metformine

KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

sitagliptine

JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, comprimé pelliculé

XELEVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg, comprimé pelliculé

sitagliptine/metformine

JANUMET 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

VELMETIA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

vildagliptine

GALVUS 50 mg, comprimé

vildagliptine/metformine

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

La Commission a réévalué 12 spécialités à base de 5 molécules différentes de gliptines, dont 6 associations fixes avec la metformine. Cette réévaluation concerne l'indication dans le traitement du diabète de type 2, chez les patients adultes pour améliorer le contrôle de la glycémie en association à d'autres médicaments antidiabétiques et après échec de la mise en place d'un régime alimentaire et d'une activité physique puis d'une 1^{ère} ligne de traitement médicamenteux à base de metformine ou de sulfamide hypoglycémiant.

La Commission a rendu :

- Dans les indications antérieurement recommandées par la Commission au remboursement,
 - un avis favorable au maintien du remboursement uniquement en association avec d'autres antidiabétiques (bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline), pour les spécialités suivantes :
 - * l'alogliptine (VIPIDIA et VIPDOMET), hormis en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
 - * la linagliptine (TRAJENTA et JENTADUETO)
 - * la saxagliptine (ONGLYZA et KOMBOGLYZE)
 - * la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA et JANUMET/VELMETIA)
 - * et la vildagliptine (GALVUS et EUCREAS).

Néanmoins, le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est désormais modéré dans toutes les indications, sauf pour la saxagliptine (ONGLYZA) et son association fixe avec la metformine (KOMBOGLYZE) et pour la vildagliptine (GALVUS) et son association fixe avec la metformine (EUCREAS) pour lesquelles il est faible. Auparavant, le SMR était important pour toutes ces spécialités, excepté dans une minorité de situations cliniques pour lesquelles le SMR était faible ou modéré.

- Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu :
 - l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en monothérapie, hormis pour la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA) aux dosages 25 mg et 50 mg adaptés au patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale qui conserve un avis favorable au remboursement (avec un SMR désormais modéré),
 - l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en bithérapie avec l'insuline.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge du diabète de type 2 dans les situations recommandées au remboursement.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macroangiopathie tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc. Le diabète favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La Commission souligne également l'importance de la bonne information des patients et de leur adhésion pour la réussite de la prise en charge. La prise en charge initiale des patients diabétiques de type 2 repose sur les interventions non médicamenteuses et en particulier la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Les mesures

hygiéno-diététiques doivent être maintenues avec le traitement médicamenteux. En cas d'échec d'atteinte de l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux avec la metformine en 1^{ère} intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé, en complément de ces mesures. Les associations de médicaments sont envisagées après échec de la monothérapie.

Place des gliptines dans la stratégie thérapeutique

Les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité versus placebo.

Les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité versus placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). A souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité.

En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risques (supériorité démontrée dans les études cardiovasculaires versus placebo).

Par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoïde bulleuse. Pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM.

Dans ce contexte, les 5 molécules réévaluées, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, demeurent des options thérapeutiques du diabète de type 2 de l'adulte uniquement en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux c'est-à-dire lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association uniquement :

- en bithérapie avec la metformine
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant (excepté pour la linagliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (excepté pour l'alogliptine, faute de données probantes),
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

Les associations fixes avec la metformine, VIPDOMET (alogliptine/metformine), JENTADUETO (linagliptine/metformine), JANUMET/VELMETIA (sitagliptine/metformine), EUCREAS (vildagliptine/metformine), doivent être utilisées dans le cadre des associations recommandées.

Dans le cas où la prescription d'une gliptine est envisagée, le choix doit se faire au regard des données d'efficacité, du profil de tolérance et des préférences du patient. La démonstration de sécurité cardiovasculaire de la vildagliptine de niveau de preuve moindre que pour les autres gliptines est un élément à prendre en compte.

Compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsqu'ONGLYZA (saxagliptine) ou KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine) sont utilisés chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine ont une AMM en monothérapie. Néanmoins, faute de données cliniques probantes, elles n'ont toujours pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce stade, à l'exception de la sitagliptine au dosage de 25 mg et 50 mg qui conserve une place chez le patient avec insuffisance rénale, en cas notamment de contre-indication ou d'échec à la metformine, aux sulfamides et avant la mise sous insuline.

A noter qu'en association à d'autres antidiabétiques, ONGLYZA (saxagliptine), JANUVIA (sitagliptine), GALVUS (vildagliptine), et TRAJENTA (linagliptine) peuvent être prescrits en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, avec adaptation de la posologie.

Enfin, en l'absence de données cliniques probantes, les gliptines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie en association à l'insuline. Les antidiabétiques oraux préconisés en association avec l'insuline sont la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

*Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has-sante.fr*

