

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**JANUVIA / XELEVIA 25 et 50 mg (sitagliptine), inhibiteur de la DPP-4****Pas d'avantage clinique démontré en monothérapie
ni en bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline****Avis défavorable au remboursement en association à la metformine****L'essentiel**

- ▶ Les spécialités JANUVIA/XELEVIA existent désormais sous deux nouveaux dosages destinés aux diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale modérée (50 mg), sévère ou terminale (25 mg).
- ▶ Leur intérêt clinique est faible en monothérapie et modéré en association à un sulfamide ou à l'insuline.
- ▶ En association à la metformine, leur intérêt clinique est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- ▶ Le risque de réaction grave d'hypersensibilité, de syndrome de Stevens-Johnson et de pancréatite doit être pris en compte.

Indications préexistantes

- JANUVIA/XELEVIA 25 et 50 mg n'ont pas d'autre indication.
- La sitagliptine 100 mg a l'AMM en monothérapie, en bithérapie en association à metformine ou sulfamide, en trithérapie en association à sulfamide/metformine, ainsi qu'en association à l'insuline (avec ou sans metformine).
- La présente synthèse d'avis ne concerne pas ce dosage.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du diabète de type 2 nécessite le contrôle de la glycémie, de l'HbA1c et 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.
- Les objectifs du traitement et le choix du ou des médicaments doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, atteinte rénale, risque hypoglycémique...)
La metformine étant contre-indiquée si la clairance glomérulaire est < 60 ml/min, sont recommandés principalement en monothérapie chez ces patients : les sulfamides hypoglycémisants si l'insuffisance rénale est modérée (clairance entre 30 et 50 ml/min) et l'insuline si l'insuffisance rénale est sévère (clairance < 30 ml/min). Si le taux d'HbA1c reste > 7 %, on a recours à une bithérapie insuline/sulfamide ou à une trithérapie.

Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

Les dosages de JANUVIA/XELEVIA 25 et 50 mg permettraient :

- d'être utilisés d'emblée chez le patient diabétique de type 2 en cas d'insuffisance rénale modérée (50 mg), sévère ou terminale (25 mg) :
 - en monothérapie, notamment lorsque les sulfamides sont contre-indiqués et avant la mise sous insuline ;
 - en bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 25 mg, qui serait une alternative à l'insuline seule ou à l'association insuline/glinide ;
 - en bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 50 mg, en cas de contre-indications aux sulfamides
- de poursuivre le traitement chez les patients stabilisés par sitagliptine 100 mg et qui développent une insuffisance rénale.

Données cliniques

- Deux études, randomisées en double aveugle ont comparé en monothérapie sitagliptine (25 mg/j en cas d'IR sévère et terminale et 50 mg/j en cas d'IR modérée) et glipizide.
 - Dans une étude de non infériorité chez 426 diabétiques de type 2 (âge moyen 64,6 ans, surpoids, HbA1c moyenne 7,8 %) ayant une IR modérée (74 %) à sévère, après 54 semaines de traitement, la non infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide a été démontrée. L'HbA1c < 7 % a été observée chez 47,4 % des patients du groupe sitagliptine et 41,5 % de ceux du groupe glipizide.
 - Dans une étude chez 129 diabétiques de type 2 (âge moyen 59,5 ans, surpoids, HbA1c moyenne 7,8 %), en IR terminale, la sitagliptine 25 mg/j n'a pas été différente du glipizide.Dans ces deux études, les patients étaient majoritairement en IR modérée ou terminale et dialysés ; peu de patients avaient des antécédents cardiovasculaires alors que cette co-morbidité est fréquente en cas d'insuffisance rénale associée au diabète.

Il n'y a pas de données sur la sitagliptine en association à un sulfamide ou à une insuline.
- Le profil de tolérance de la sitagliptine 25 mg et 50 mg ne paraît pas différent de celui du dosage à 100 mg : infections, troubles gastro-intestinaux, affections musculo-squelettiques, hypoglycémies.

Depuis la commercialisation des spécialités contenant de la sitagliptine, de nouveaux effets indésirables graves ont été rapportés, en particulier : réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson), pancréatite, arthralgies et myalgies.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est :
 - faible en monothérapie pour les spécialités JANUVIA/XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg ;
 - modéré en bithérapie en association à un sulfamide pour JANUVIA/XELEVIA dosées à 50 mg ;
 - modéré en bithérapie en association à l'insuline pour JANUVIA/XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg ;
 - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications en association à la metformine, en bithérapie et trithérapie. Les indications en association à la metformine n'existeront pas en pratique, la metformine étant contre-indiquée chez les insuffisants rénaux.
- JANUVIA/XELEVIA 25 mg et 50 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques avec insuffisance rénale en monothérapie et en bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de JANUVIA/XELEVIA en monothérapie et en bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de JANUVIA/XELEVIA dans les indications en association à la metformine, en bithérapie et trithérapie.

* 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 ».

