

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**JANUVIA 50 mg et XELEVIA 50 mg (sitagliptine), inhibiteur de la DPP-4****Intérêt clinique important en association avec la metformine chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal****L'essentiel**

- ▶ JANUVIA et XELEVIA 50 mg ont l'AMM pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques adultes de type 2 en association avec la metformine : en bithérapie orale avec la metformine, en trithérapie orale avec metformine et sulfamide hypoglycémiant, ou en addition à l'insuline avec metformine.
- ▶ L'utilisation de la metformine chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal modéré (débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 30 et < 60 mL/min) ne fait plus l'objet de contre-indication, mais de précautions d'emploi.
- ▶ Chez le patient diabétique de type 2 insuffisant rénal léger (DFG ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modéré (DFG ≥ 30 et < 45 mL/min), l'utilisation de la sitagliptine en association avec la metformine ne requiert pas d'adaptation posologique.

Indications préexistantes et autre dosage*

- Il existe une présentation de JANUVIA et XELEVIA à 100 mg.
- Chez les patients diabétiques adultes de type 2, JANUVIA/XELEVIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :
 - en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
 - en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
 - en addition à l'insuline sans metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Stratégie thérapeutique

- Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires. L'insuffisance rénale observée chez les patients diabétiques est le plus souvent liée à l'évolution de la maladie, par l'atteinte microvasculaire. Elle peut également être aggravée par la présence d'une macroangiopathie éventuellement associée. L'objectif de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale est de réduire la morbi-mortalité du diabète de type 2 par le contrôle glycémique et par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Une glycémie mal contrôlée est un facteur de risque de progression de la maladie rénale.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
La bithérapie metformine + sitagliptine est une option thérapeutique après échec d'une monothérapie par metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c et si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. La bithérapie

* Cette synthèse ne porte pas sur ces autres indications et dosages.

metformine + sitagliptine peut également être utilisée en cas d'échec d'une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant.

En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucosidases ou une gliptine peuvent être ajoutés. La sitagliptine est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

En association à l'insuline, la metformine est recommandée ; ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de doses est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids. La sitagliptine est une option thérapeutique en trithérapie, en ajout à la bithérapie insuline + metformine chez les patients non contrôlés par cette bithérapie et qui ne peuvent être traités par un sulfamide hypoglycémiant.

Données cliniques

- La contre-indication de l'utilisation de la metformine chez l'insuffisant rénal modéré à sévère justifiait l'intérêt clinique insuffisant dans cette population de patients diabétiques de la sitagliptine 50 mg dans ses associations avec la metformine. Or, cette contre-indication a été levée. La prescription de la metformine est encadrée par la préconisation d'une adaptation posologique chez les patients avec une insuffisance rénale modérée afin de réduire le risque d'acidose lactique, ainsi que d'une surveillance supplémentaire de la fonction rénale.
- Le laboratoire a fourni deux études en monothérapie réalisées chez l'insuffisant rénal : une étude évaluant les doses de 25 mg et 50 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et une autre étude évaluant la dose de 25 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JANUVIA 50 mg et par XELEVIA 50 mg est important dans leurs indications en association avec la metformine :
 - en bithérapie orale en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
 - en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
 - en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2019 (CT-16580, CT16578) disponible sur www.has-sante.fr

* 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.