

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**TRAJENTA** (linagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4**Avis défavorable au remboursement en monothérapie dans le diabète de type 2 en raison d'un intérêt clinique insuffisant****Pas d'avantage clinique démontré en bithérapie et trithérapie****L'essentiel**

- ▶ TRAJENTA a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 : soit en monothérapie, lorsque la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée du fait d'une insuffisance rénale ; soit associé à la metformine avec ou sans un sulfamide hypoglycémiant.
- ▶ En monothérapie, il faut considérer la réduction du taux d'HbA1c modeste par rapport au placebo, l'efficacité de la metformine et des sulfamides sur l'HbA1c et sur la réduction de la morbi-mortalité et les données très limitées sur l'utilisation de la linagliptine en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine.
- ▶ En bithérapie et trithérapie, la réduction du taux d'HbA1c est modeste par rapport aux alternatives, mais du même ordre que celle observée avec les autres gliptines.
- ▶ Le niveau de preuve des données sur la linagliptine chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez ceux atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisant pour apprécier son intérêt dans ces populations.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du diabète de type 2 vise au contrôle de l'HbA1c et des facteurs de risque associés.
- La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire sont indispensables et doivent être poursuivies à toutes les étapes de la prise en charge de la maladie.
- Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à contrôler la glycémie. Le choix des médicaments doit être adapté au patient (âge, ancienneté du diabète, risque hypoglycémique, atteinte rénale...).
 - Si, malgré une monothérapie à dose maximale, si possible par metformine, l'HbA1c est > 6,5 %, on a recours à une bithérapie par: metformine/insulinosécréteur (sulfamide hypoglycémiant ou glinide) ou metformine/inhibiteur des alphaglucosidases. Si l'hyperglycémie post-prandiale est importante, on peut également proposer une bithérapie par insulinosécréteur/inhibiteur des alphaglucosidases, mais son efficacité sur l'HbA1c est moindre qu'avec les autres bithérapies.
 - Si, malgré une bithérapie à dose optimale, le taux d'HbA1c est > 7 %, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou à d'autres antidiabétiques oraux.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - TRAJENTA n'a pas de place en monothérapie dans la prise en charge du diabète
 - En bithérapie en association à la metformine, la place de TRAJENTA ne peut être précisée par rapport aux autres bithérapies recommandées. Il ne doit être utilisé que lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
 - En trithérapie, TRAJENTA peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. Cependant sa place ne peut être précisée par rapport aux autres trithérapies recommandées
 - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal, quel que soit le stade.

Données cliniques

- Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c a été observée avec la linagliptine par rapport au placebo :
 - en monothérapie, chez 227 patients chez lesquels la metformine était contre-indiquée ou mal tolérée : différence de -0,57 % après 18 semaines de traitement ;
 - en association à la metformine à posologie non optimale (moyenne 1 900 mg/j), chez 701 patients insuffisamment contrôlés par metformine seule : différence de -0,64 % entre metformine/linagliptine et metformine/placebo après 24 semaines de traitement ;
 - en association à un sulfamide et à la metformine chez 1 058 patients : différence de -0,62 % entre metformine/sulfamide/linagliptine et metformine/sulfamide/placebo après 24 semaines de traitement.
 - Après 52 et 104 semaines de traitement, la non infériorité de l'association metformine/linagliptine a été établie par rapport à l'association metformine/sulfamide (glimépiride) mais avec un niveau de preuve non optimal (essai ouvert, doses non optimales de glimépiride)
 - En monothérapie, on ne dispose pas de donnée *versus* comparateur actif, notamment les sulfamides. En bithérapie ou trithérapie, on ne dispose pas de comparaison directe entre linagliptine et saxagliptine, alors que les dates de développement l'auraient permis.
- Dans une étude chez 133 patients avec une insuffisance rénale sévère, pendant les 12 premières semaines, au cours desquelles les ajustements de doses n'étaient pas autorisés, les hypoglycémies ont été plus fréquentes avec linagliptine qu'avec placebo (48,5 % *versus* 26,1 % des patients). Au-delà de la 12^e semaine, lorsque les ajustements de doses étaient autorisés, les hypoglycémies ont concerné 50 % des patients sous linagliptine et 46 % des patients sous placebo.
- On ne dispose pas de donnée de morbi-mortalité.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TRAJENTA est :
 - insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale ;
 - important en bithérapie, en association à la metformine, et en trithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.
- TRAJENTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, en association à la metformine et en association à la metformine et un sulfamide.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital en monothérapie.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital en bithérapie, en association à la metformine, et en trithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

* 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 ».

