

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****JANUVIA et XELEVIA (sitagliptine), inhibiteur de la DPP-4****En monothérapie ou en bithérapie en association à l'insuline : avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant****L'essentiel**

- ▶ JANUVIA et XELEVIA ont désormais l'AMM dans le diabète de type 2, en monothérapie lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée et en bithérapie en association à l'insuline.
- ▶ En monothérapie, l'efficacité n'est pas suffisamment démontrée au vu de la réduction d'HbA1c observée avec des comparateurs comme la metformine et les sulfamides, qui ont par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité. De plus, les données disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine sont très limitées.  
En association à l'insuline seule, l'évaluation a porté sur un nombre trop faible de patients.
- ▶ JANUVIA et XELEVIA n'ont pas de place dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, ni en monothérapie, ni en bithérapie en association à l'insuline.

**Indication préexistante**

- JANUVIA et XELEVIA ont aussi obtenu l'AMM en trithérapie du diabète, en association à l'insuline et à la metformine. 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 alphaglycosidases. En cas d'hyperglycémie post-prandiale importante, on peut proposer, mais avec une efficacité moindre sur l'HbA1c, insulinosécréteur/inhibiteur des alphaglycosidases.
  - 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**  
Il n'y a pas lieu de prescrire la sitagliptine en monothérapie ou en bithérapie en association avec l'insuline.

## Données cliniques

La sitagliptine a été évaluée en monothérapie dans deux études, l'une en monothérapie et l'autre en association

- En monothérapie, une étude randomisée a comparé en double aveugle sitagliptine et metformine chez 1 050 diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime et l'exercice physique et n'ayant pas reçu de traitement anti-diabétique depuis au moins 4 mois. Après 24 semaines de traitement, dans la population per protocole, la non infériorité de la sitagliptine par rapport à la metformine a été démontrée en termes de réduction du taux d'HbA1c. L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 6,5 %) a été atteint par 33,6 % des patients sous sitagliptine et 39,2 % des patients sous metformine, ce qui est faible.

On ne dispose pas de donnée chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine.

- En association avec l'insuline, une étude randomisée a comparé en double aveugle sitagliptine et placebo, tous deux associés à l'insuline ± 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 hypoglycémies et des troubles gastro-intestinaux dans l'étude en monothérapie, des infections et des hypoglycémies dans l'étude en association à l'insuline.

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 insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie et en bithérapie en addition à l'insuline.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de JANUVIA et XELEVIA en monothérapie et en bithérapie en addition à l'insuline.

\* 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.

