

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 22 octobre 2014 et d'observations écrites examinées le 29
octobre 2014*

GALVUS 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 381 951 6 3)

Boîte de 60 (CIP : 34009 383 221 5 6)

Boîte de 90 (CIP : 34009 571 465 5 9)

JALRA 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 498 599 0 0)

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 600 9 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 578 911 0 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Vildagliptine
Code ATC (2013)	A10BH02 (Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DPP-4))
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	B/30 et B/60 : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) B/90 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte: La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant. »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En association avec l'insuline seule : insuffisant ✓ En association avec l'insuline et la metformine : modéré
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En bithérapie, en association à l'insuline : Sans objet. ✓ En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine : En l'absence de données comparatives directes versus comparateur actif, la Commission de la transparence considère que GALVUS/JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en addition à l'insuline et à la metformine, chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En association avec l'insuline seule : Les gliptines (dont la vildagliptine) 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. ✓ En association avec l'insuline et la metformine : En trithérapie, la vildagliptine représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline/metformine. Cette situation thérapeutique (trithérapie d'une gliptine en association à l'insuline et à la metformine) s'adresse aux patients ne pouvant être traités par un sulfamide.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure centralisée)	Date initiale (GALVUS) : 26 septembre 2007 Date initiale (JALRA) : 19 novembre 2008 Extension d'indication (GALVUS) : 29 octobre 2012 Extension d'indication (JALRA) : 29 novembre 2012 Plan de gestion des risques + suivi national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BH Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DDP-4) A10BH02 Vildagliptine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Les spécialités GALVUS/JALRA sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale en association soit avec la metformine soit avec un sulfamide hypoglycémiant (au cas où la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indication), chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine ou bien de sulfamide hypoglycémiant en monothérapie. GALVUS/JALRA n'est pas remboursable dans son indication en monothérapie¹.

La vildagliptine, principe actif de GALVUS/JALRA, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4). La vildagliptine peut être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT) (à dose adaptée).

La présente demande concerne l'utilisation de la vildagliptine **en addition à l'insuline, avec ou sans metformine**, lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et de l'exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. L'extension d'indication en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (trithérapie orale) fait l'objet d'un avis séparé.

Par courrier en date du 2 juillet 2013, la Commission de la transparence informait l'ensemble des laboratoires exploitant des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) de son souhait de réévaluer le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la population cible de l'ensemble des spécialités concernées. Dans ce contexte, la Commission avait suspendu l'évaluation de tous les dossiers en cours, dont le dossier GALVUS/JALRA.

Le bureau de la Commission, en sa séance du 12 mars 2014, a décidé de ne pas réaliser la réévaluation des incrétines. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas (ce qui avait notamment motivé la réévaluation) qui restent néanmoins des risques à surveiller². Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études

¹ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 21/11/2012 (SMR insuffisant).

² Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med 370;9. February 27, 2014.

cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte:

En monothérapie¹

- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En bithérapie orale, en association avec³

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée⁴.

En trithérapie orale, en association avec⁵

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.»

04 POSOLOGIE

Adultes

En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptine est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir.

En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptine par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

En cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

...

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

...

Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine \geq 50 ml/min). Chez les patients présentant une

³ Indications évaluées par la Commission de la transparence le 10/12/2008 (SMR important – ASMR V)

⁴ Indication obsolète car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

⁵ Cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de GALVUS/JALRA est de 50 mg une fois par jour.

Insuffisance hépatique

GALVUS/JALRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN).

Population pédiatrique

GALVUS/JALRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de GALVUS/JALRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{6,7,8,9}

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 % est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif ≤ 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Dans un certain nombre de cas particuliers l'objectif glycémique sera moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères.

⁶ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

⁷ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁸ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

⁹ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de la HAS (2013), dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine
- puis, bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant,

- ✓ si l'écart à l'objectif est < 1% d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou bien inhibiteurs de la DPP-4.
- ✓ si l'écart à l'objectif est > 1% d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou bien ajout d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, en association à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante.

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés (>9,0%), une bithérapie d'emblée ou une insulinothérapie peuvent être proposées en 1^{ère} ligne de traitement.

Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Aussi, il est recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline¹⁰.

En cas de contre-indications ou d'intolérance à la metformine, ce sont les sulfamides qui sont proposés. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

Selon les recommandations de la HAS, lors de l'instauration d'une insulinothérapie, les inhibiteurs de la DPP-4 sont arrêtés. **En bithérapie, en association à l'insuline, les autres gliptines disponibles telles que la sitagliptine¹², la linagliptine¹¹, la saxagliptine¹³ n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2.**

Si les objectifs ne sont pas atteints avec une bithérapie, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids.

La trithérapie gliptine + insuline + metformine n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2.

Toutefois, la linagliptine¹¹ ou la sitagliptine¹² représentent une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine.

Au regard de sa faible efficacité et des doutes quant à son profil de tolérance, la place de la saxagliptine en trithérapie n'avait pas été précisée par la Commission, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des gliptines¹³.

¹⁰ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

¹¹ Avis de la Commission de la transparence de TRAJENTA 5 mg. 20 mars 2013.

¹² Avis de la Commission de la transparence de JANUVIA 100 mg. 18 juillet 2012.

¹³ Avis de la Commission de la transparence de ONGLYZA 5 mg. 15 mai 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication en association avec une insuline	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Biguanides						
GLUCOPHAGE Metformine Merck Santé Et ses génériques	Non	Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.	21 juillet 2010 (RI)	Important	-	Oui
Insulinosécréteurs						
Sulfamides hypoglycémiant et leurs génériques	Non	Diabète non insulino-dépendant (de type 2), chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique.		Important	-	Oui
Inhibiteurs de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg comprimé pelliculé Linagliptine** Boehringer Ingelheim	Oui	Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes ¹⁴ : En association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	20 mars 2013	Insuffisant en bithérapie en ass° à l'insuline Important en trithérapie en ass° à l'insuline et à la metformine	V dans la prise en charge	Non

¹⁴ La linagliptine (TRAJENTA 5 mg) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose. Toutefois, la spécialité TRAJENTA 5 mg n'est, à ce jour, ni inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ni agréée aux Collectivités.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication en association avec une insuline	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ONGLYZA 5 mg comprimé pelliculé Saxagliptine** Astra Zeneca	Oui	Chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie ¹⁵ : En association avec l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.	15 mai 2013	Insuffisant en bithérapie en ass° à l'insuline Faible en trithérapie en ass° à l'insuline et à la metformine	V dans la prise en charge	Oui
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg ¹⁶ comprimé pelliculé Sitagliptine MSD	Oui	En addition à l'insuline (avec ou 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.	19 septembre 2012	Modéré en bithérapie en ass° à l'insuline Insuffisant en association avec la metformine	V dans la prise en charge	50 mg : Oui 25 mg : Non
JANUVIA/XELEVIA 100 mg comprimé pelliculé Sitagliptine** MSD	Oui	Chez les patients diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie : En addition à l'insuline (avec ou 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.	18 juillet 2012	Insuffisant en bithérapie en ass° à l'insuline Important en trithérapie en ass° à l'insuline et à la metformine	- V dans la prise en charge	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

**existe sous forme d'association fixe avec la metformine

¹⁵ La dose de saxagliptine (ONGLYZA) doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Ce dosage n'est pas disponible en France.

¹⁶ Dosages adaptés aux patients avec insuffisance rénale. Le dosage à 25 mg n'est pas commercialisé en France.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

En bithérapie en association à l'insuline, les comparateurs cliniquement pertinents sont la metformine et les sulfamides hypoglycémiants.

En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités à base d'inhibiteurs de la DPP-4 : linagliptine, saxagliptine, sitagliptine.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les extensions d'indication n'ont été approuvées qu'en Europe.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (100%)	AMM
Royaume-Uni	Oui (100%)	AMM
Italie	En cours	-
Espagne	-	-
Portugal	En cours	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

✓ GALVUS :

Date de l'avis (motif de la demande)	10 décembre 2008 (Inscription)
Indication	En bithérapie orale, en association avec <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.
SMR	Important
ASMR	GALVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Etudes demandées	<p>La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque) ; • les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie, traitements concomitants, etc.) ; • le taux de maintenance du traitement ; • la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; • l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans). <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Extension d'indication)
Indication	En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
SMR	Insuffisant
ASMR	-
Etudes demandées	-

✓ **JALRA**

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2011 (Inscription)
Indication	En bithérapie orale, en association avec <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.
SMR	Important
ASMR	JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Etudes demandées	La Commission de la transparence avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. La spécialité JALRA devra faire partie de ce suivi post inscription.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude¹⁷ randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance sur 24 semaines de la vildagliptine (50 mg 2 fois par jour) en association avec l'insuline chez 449 patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés malgré une dose stable d'insuline (insuline basale ou pré-mélangée) avec ou sans metformine.

Le laboratoire a également présenté les données :

- d'une étude¹⁸ randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, portant sur 296 patients avec un DT2 à un stade avancé, non contrôlés par l'insuline en monothérapie prise depuis plus de 6 ans (avec des doses moyennes élevées d'environ 82 UI/jour, près de la moitié des patients étant sous un schéma complexe à 3 injections/jour ou plus) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine. Dans la mesure où les patients ne recevaient pas de metformine, ce qui n'est pas représentatif de la pratique clinique, cette étude n'est pas présentée.
- d'une étude¹⁹ randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité sur 24 semaines de la vildagliptine versus placebo chez 525 patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée ou sévère qui avait conduit l'AMM à lever les précautions d'emploi chez l'IR en 2012. La vildagliptine et le placebo étaient pris en monothérapie (pour 3,7% des patients avec IR modérée et 2,7% avec IR sévère) ou associés à l'insuline (pour 55,4% des patients avec IR modérée et 69,2% des patients avec IR sévère) ou à l'insuline et un ADO (pour 12,9 % des patients avec IR modérée et 11,3% des patients avec IR sévère) ou à un ADO seul ou en association. L'objectif principal était la tolérance. Les critères d'efficacité étaient exploratoires. Les données de tolérance de cette étude ont déjà été examinées par la Commission dans le cadre de la demande d'extension d'indication de GALVUS/JALRA en monothérapie. Le laboratoire présente une étude d'extension à 1 an²⁰ et une analyse post-hoc chez les 178 patients DT2 avec une insuffisance rénale sévère insulino-traités²¹. En raison de leur caractère purement exploratoire, les données d'efficacité ne sont pas présentées dans le présent avis.

09.1 Efficacité

Etude de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de la vildagliptine + insuline, ± metformine, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés malgré une dose stable d'insuline¹⁷

Objectif principal de l'étude	Démontrer une supériorité en termes de réduction d'HbA1c par rapport au placebo dans la population complète d'analyse. L'analyse était également conduite dans les deux populations avec et sans metformine (objectif
--------------------------------------	---

¹⁷ Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 15 :252-257, 2013.

¹⁸ Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(6):1148-1155.

¹⁹ Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011.

²⁰ Kothny W et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 14 :1032-1039, 2012.

²¹ Lukashevich V et al. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9 21-28.

	secondaire clé).
Méthode	Etude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle et en groupes parallèles, conduite sur une période de 24 semaines.
Population étudiée	
Critères d'inclusion	Patients DT2 âgés de 18 à 80 ans, traités par doses stables d'insuline (≤ 1 U /kg/j d'insuline basale, intermédiaire ou pré-mélangée) avec ou sans metformine à dose stable ($\geq 1,5$ g/j ou dose maximale tolérée) depuis ≥ 12 semaines avant le début de l'étude, ayant une HbA1c entre 7,5 et 11%, un indice de masse corporelle (IMC) de 22 à 40 kg/m ² et une glycémie à jeun < 15 mmol/L.
Principaux critères de non inclusion	Glycémie à jeun ≥ 15 mmol/l Complication métabolique aiguë Atteinte hépatique Antécédent cardiovasculaire récent (infarctus du myocarde, pontage coronarien ou accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 derniers mois) Insuffisance cardiaque de stade III ou IV.
Cadre et lieu de l'étude	67 centres en Europe, Asie, Australie, Amérique centrale.
Déroulement de l'étude	Après une période de sélection de 2 semaines, les patients DT2 recevant une dose stable d'insuline basale, intermédiaire ou pré-mélangée, avec ou sans metformine, étaient randomisés de façon équilibrée (1:1) pour recevoir vildagliptine 50 mg 2 fois par jour ou un placebo. L'inclusion des patients était stratifiée selon la prise ou non de metformine de façon à assurer un ratio approximatif de 60/40 (60% de patients avec metformine 40% de patients sans metformine). L'inclusion était stratifiée selon le type d'insuline. Après randomisation et début du traitement de l'essai, les patients étaient suivis avec une visite toutes les 4 semaines (aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24) et devaient poursuivre de façon inchangée leur traitement en cours par metformine (si applicable) et par insuline ($\pm 10\%$) sauf en cas d'ajustement nécessaire pour des raisons de tolérance.
Critère de jugement principal	Variation ajustée de l'HbA1c par rapport à l'état initial, à la fin de la période de traitement en double aveugle (semaine 24, ou à la dernière évaluation disponible post-randomisation faite avant toute « modification majeure des doses d'insuline »).
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation de la glycémie à jeun par rapport à l'état initial Taux de répondeurs
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaires reposait sur une variation de l'HbA1c par rapport à l'état initial de 1,1% à la semaine 24, permettant de mettre en évidence une différence significative de 0,5% avec une puissance de 99% et un risque alpha unilatéral de 0,025 chez des patients traités par insuline avec ou sans metformine. Un échantillon de 386 patients était requis (193 par groupe), soit 428 patients afin de tenir compte des perdus de vue (environ 10%). Sur la base d'un ratio 60/40, un échantillon de 428 patients permettait de mettre en évidence une différence significative de 0,5% avec une puissance de 93% (sous-groupe avec metformine) ou 80% (sous-groupe sans metformine) et un risque alpha unilatéral de 0,025.
Analyse statistique	Le critère d'efficacité principal a été analysé à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement, la région, l'utilisation de metformine et le type d'insuline comme facteurs, et la valeur initiale de l'HbA1c comme covariable.

Résultats :

Un total de 449 patients a été randomisé : 228 dans le groupe vildagliptine et 221 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Populations d'analyse – n(%)

	Vildagliptine	Placebo
Randomisés	228 (100)	221 (100)
Population ITT	224 (98,2)	216 (97,7)
Population Tolérance	227 (99,6)	221 (100)
Population per protocole	206 (90,4)	196 (88,7)

Une proportion de 91,2% (n= 208) patients du groupe vildagliptine a terminé l'étude versus 86,4% (n= 191) dans le groupe placebo. Davantage de patients du groupe placebo ont été perdus de vue (3,2% vs 0%) ou ont arrêté l'étude prématurément par retrait de consentement (5,4% vs 3,5%).

Les arrêts prématurés pour événements indésirables (EI) étaient de 3,9% sous vildagliptine et 1,8% sous placebo. Un seul décès est survenu dans le groupe placebo.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient homogènes dans les deux groupes de traitement avec une moyenne d'âge de 59,2 ans (30% ≥ 65 ans), une proportion de patients obèses de 38,3% (IMC moyen 28,9 kg/m²), une ancienneté moyenne de la maladie de 13 ans et une HbA1c moyenne initiale de 8,8%. La glycémie à jeun était légèrement supérieure dans le groupe vildagliptine (9,6 vs. 9,1 mmol/L).

A l'inclusion, le traitement par insuline était comparable dans les 2 groupes : avec ~60% patients sous insuline pré-mélangée, ~23% sous insuline basale, ~17% sous insuline intermédiaire. Le nombre moyen d'injections par jour (1,8 dans chaque groupe), l'ancienneté du traitement par insuline (4,4 ans dans chaque groupe) et la dose moyenne quotidienne d'insuline (39,9 et 41,9 unités/jour dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement) étaient équilibrés. Un total de 276 patients (61,5%) recevait un traitement concomitant par metformine (à la dose quotidienne d'environ 2 g/j) et 173 (38,5%) étaient traités par insuline seule.

Près de 70% des patients de l'étude recevaient un traitement antihypertenseur et la moitié un traitement hypolipémiant (par statines essentiellement). 22% des patients inclus présentaient également des antécédents cardiaques.

Critère principal

Dans la population globale de l'étude, à 24 semaines, le traitement par vildagliptine en addition à une dose stable d'insuline (avec ou sans metformine) a démontré une réduction significative de l'HbA1c de -0,77% avec une différence versus placebo de -0,72±0,1% (p< 0,001).

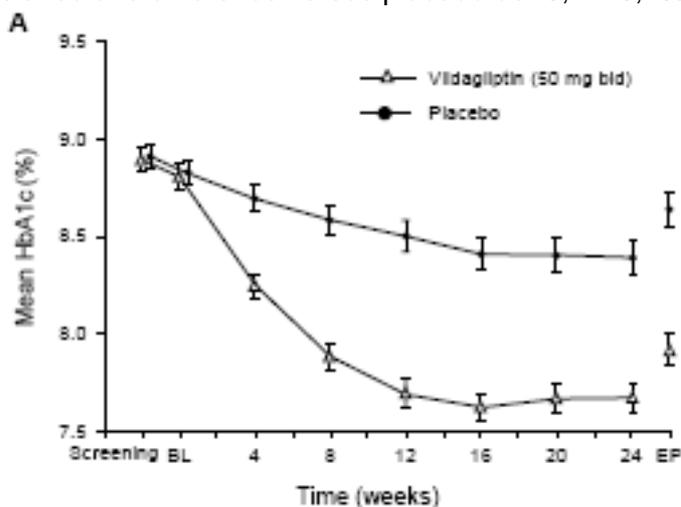


Figure 1 : Taux moyen (± SE) d'HbA1c au cours des 24 semaines de traitement chez les patients traités par insuline dans le groupe vildagliptine (Δ) ou placebo (●).

▪ Analyse en sous-groupes avec ou sans metformine concomitante

La réduction moyenne de l'HbA1c versus placebo a été de $-0,63 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) dans le sous-groupe des 267 patients traités en trithérapie (vildagliptine+insuline+metformine) et de $-0,84 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$) dans celui des 169 patients sous bithérapie (vildagliptine+insuline).

Tableau 2 : Résultats ANCOVA de la variation ajustée de l'HbA1c par rapport à l'état initial et à la fin de la période de traitement (population totale)

Traitement	n	HbA1c initiale moyenne (SE)	Réduction moyenne ajustée (SE)	Différence des moyennes ajustées		
				Moyenne (SE)	IC 95%	p
Analyse totale						
Vildagliptine 50 mg 2/j	221	8,80 (0,07)	-0,77 (0,08)	-0,72 (0,10)	(-0,92 , -0,52)	<0,001
Placebo	215	8,84 (0,07)	-0,05 (0,08)			
Analyse totale (insuline+met)						
Vildagliptine 50 mg 2/j	133	8,78 (0,08)	-0,98 (0,09)	-0,63 (0,12)	(-0,86 , -0,39)	<0,001
Placebo	134	8,80 (0,08)	-0,35 (0,09)			
Analyse totale (insuline)						
Vildagliptine 50 mg 2/j	88	8,84 (0,12)	-0,60 (0,19)	-0,84 (0,19)	(-1,21 , -0,47)	<0,001
Placebo	81	8,90 (0,11)	0,24 (0,20)			

Critères secondaires

A l'inclusion, la glycémie à jeun moyenne était similaire dans les 2 groupes avec 9,84 mmol/l dans le groupe vildagliptine versus 9,50 mmol/l dans le groupe placebo. La glycémie à jeun a diminué dans le bras traité vildagliptine de -0,77 mmol/l et de -0,18 mmol/l dans le bras placebo, avec une différence vs placebo de -0,59 mmol/l ($p=0,05$).

Dans la population globale de l'étude, les proportions de patients ayant atteint une HbA1c<7% étaient plus importantes sous vildagliptine que sous placebo : 22,2% ($n=49/221$) versus 5,1% ($n=11/214$) ($p < 0,001$).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données des études cliniques

- **Etude de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de la vildagliptine + insuline, ± metformine, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés malgré une dose stable d'insuline¹⁷**

L'exposition au traitement a été de 23,1 semaines dans le groupe vildagliptine versus 22,8 semaines dans le groupe placebo.

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés par 57,7% des patients du groupe vildagliptine et par 47,5% des patients du groupe placebo (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre (%) de patients rapportant les EI les plus fréquents (> 4% dans un des 2 groupes) (Population de Tolérance)

	Vildagliptine 50mgx2/jour + Insuline N=227 n (%)	Placebo + Insuline N=221 n (%)
Tous EI	131 (57,7)	105 (47,5)
Hyperhydrose	26 (11,5)	28 (12,7)
Hypoglycémie	19 (8,4)	16 (7,2)
Etourdissement	18 (7,9)	19 (8,6)
Tremblement	16 (7,0)	11 (5,0)
Infections des voies aériennes supérieures	16 (7,0)	7 (3,2)
Diarrhée	10 (4,4)	4 (1,8)
Asthénie	8 (3,5)	10 (4,5)
Fatigue	4 (1,8)	9 (4,1)

Le pourcentage de patients ayant eu un EI conduisant à une sortie d'étude était de 4,0% dans le groupe vildagliptine et de 2,3% dans le groupe placebo. Les EIG étaient rares et rapportés par un pourcentage similaire de patients des deux groupes: 4,0% vs. 4,1% dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. La plupart des EIGs étaient des événements isolés survenus chez un seul patient.

Des événements cardio- et cérébro-vasculaires ont été confirmés par un comité indépendant d'adjudication²² pour 5 patients au total : 1 patient (0,48%) du groupe vildagliptine et 4 patients (1,8%) du groupe placebo.

Un seul patient est décédé au cours de l'étude : un patient du groupe placebo, des suites d'une acido-cétose.

L'incidence des hypoglycémies était de 8,4% sous vildagliptine et de 7,2% sous placebo. Le nombre total d'épisodes hypoglycémiques rapportés dans le groupe vildagliptine (51) était plus important que dans le groupe placebo (36), la différence étant principalement due à quelques patients ayant présenté des épisodes à répétition (> 2 épisodes) : 4 patients du groupe vildagliptine ont rapporté un total de 35 épisodes hypoglycémiques et 5 patients du groupe placebo ont eu 24 épisodes. La plupart des épisodes hypoglycémiques étaient classés d'intensité légère (90,2% et 94,4% des hypoglycémies sous vildagliptine et sous placebo, respectivement). Les hypoglycémies sévères requérant l'assistance d'une tierce personne étaient rares (2 cas (0,9%) dans chaque groupe).

➤ **Etude dans une population DT2 insuffisant rénaux (rappel des données figurant dans l'avis de la Commission du 21/11/2012)**

Objectif et méthodologie: étude de phase III, randomisée 2 :1, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de la vildagliptine à la posologie de 50 mg/j, en monothérapie ou en association au traitement antidiabétique préalablement reçu, chez 525 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, avec une insuffisance rénale modérée (n=294) ou sévère (n=221), après 24 semaines de traitement.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée notamment selon le stade de sévérité de l'insuffisance rénale.

Les critères d'efficacité (variation du taux d'HbA1c, taux de répondeurs) étaient des critères exploratoires.

²² Un comité indépendant d'adjudication (constitué de 5 cardiologues et un neurologue) évaluait de façon prospective sans levée de l'insu du traitement, tout événement cardio- et cérébro-vasculaire (CCV) potentiel survenu lors des essais cliniques de phase III du plan de développement.

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 18 ans, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 6,5\%$ et $\leq 10\%$) et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 8 semaines, ou étant traités de manière stable depuis au moins 4 semaines notamment par sulfamide, glinide, inhibiteur de l' α -glucosidase ou insuline, seuls ou associés.

N'étaient pas inclus dans l'étude les patients avec des antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angor instable, AVC..) survenus au cours des 6 derniers mois.

Schéma d'administration :

Ont été randomisés 525 patients pour recevoir en plus de leur traitement antidiabétique antérieur (si précédemment traités) ou en monothérapie (si non traités) :

- soit la vildagliptine à la posologie de 50 mg/jour (n=165 dans le groupe avec IR modérée, n=124 dans le groupe avec IR sévère)
- soit un placebo (n=129 dans le groupe avec IR modérée, n=97 dans le groupe avec IR sévère).

Résultats :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement.

Dans le groupe de patients avec IR modérée, les patients étaient âgés en moyenne de 68,6 ans (plus de 70% des patients avaient plus de 65 ans), obèses, diabétiques depuis 15,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,8% et plus de 2/3 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux.

Dans le groupe de patients avec IR sévère, les patients étaient âgés en moyenne de 64,3 ans (50,7% des patients avaient plus de 65 ans), obèses, diabétiques depuis 18,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,7% et plus de 3/4 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux.

La bithérapie avec insuline concernait 55,4% (n=163/294) des patients avec IR modérée (95 sous vildagliptine et 68 sous placebo) et 69,2 % (n=153/221) des patients avec IR sévère (87 sous vildagliptine et 66 sous placebo).

Un traitement de secours par insuline (prévu au protocole en cas de contrôle glycémique insuffisant, en addition au traitement en cours ou en intensification) a concerné 9 patients sous vildagliptine et 13 sous placebo chez les patients avec IR modérée, 1 patient sous vildagliptine et 3 sous placebo chez les patients avec IR sévère.

Des événements indésirables ont été observés dans le groupe de patients avec IR modérée chez 67,5% des patients (110/163) sous vildagliptine et 72,9% des patients (94/129) sous placebo, dans le groupe de patients avec IR sévère chez 72,6% des patients (90/124) sous vildagliptine et 74,2% des patients (72/97) sous placebo. Chez les patients avec IR modérée, ces événements étaient liés au traitement chez 18,4% des patients sous vildagliptine et 20,2% des patients sous placebo ; chez 21% des patients sous vildagliptine et 17,5% des patients sous placebo avec IR sévère.

Tableau 4 : Principaux événements indésirables observés

Type d'événements indésirables	IR modérée n (%)		IR sévère N (%)	
	Vildagliptine N=163	Placebo N=129	Vildagliptine N=124	Placebo N=97
Infections	38 (23,3)	35 (27,1)	38 (30,6)	19 (19,6)
Troubles du système nerveux	37 (22,7)	30 (23,3)	28 (22,6)	16 (16,5)
Troubles du métabolisme	36 (22,1)	22 (17,1)	33 (26,6)	30 (30,9)
Hypoglycémie	28 (17,2)	15 (11,6)	19 (15,3)	12 (12,4)
Hypoglycémie sévère	2 (1,2)	2 (1,6)	2 (1,6)	2 (2,1)
Troubles cutanés	27 (16,6)	17 (13,2)	28 (22,6)	23 (23,7)
Troubles musculaires	25 (15,3)	20 (15,5)	9 (7,3)	14 (14,4)
Troubles gastro-intestinaux	22 (13,5)	20 (15,5)	27 (21,8)	24 (24,7)
Œdème périphérique	18 (11,0)	13 (10,1)	21 (16,9)	18 (18,6)
Événement indésirable cardiaque	8 (4,9)	11 (8,5)	15 (12,1)	12 (12,4)

Chez les patients avec IR modérée, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 4 patients sous vildagliptine, 7 sous placebo ; chez les patients avec IR sévère, 11 patients sous vildagliptine et 6 sous placebo.

Il n'y a pas eu de signal particulier pour les événements indésirables hépatiques, cutanés, les œdèmes et les pancréatites.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été hypoglycémie, infections (principalement rhinopharyngite) et œdèmes périphériques.

Concernant la tolérance cardiovasculaire, 1 cas de syncope a été identifié chez un patient avec IR sévère. Trois événements d'ordre hépatique (taux d'ASAT/ALAT > 5 LSN) ont été relevés chez 1 patient avec IR modérée et sous vildagliptine et 2 patients sous placebo.

Cette étude a été suivie d'une extension sur un an qui n'a pas mis en évidence de signaux particuliers²⁰.

9.2.2 Données du dernier PSUR (période du 01/03/2011 au 29/02/2012) dans l'ensemble des indications de la vildagliptine

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR international de la vildagliptine, qui avaient déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de l'examen de l'extension d'indication en monothérapie (Avis de la Commission de la transparence du 21 novembre 2012). L'exposition mondiale à la spécialité GALVUS peut être estimée à 1,12 million de patients-année de février 2007 au 28 février 2012.

9.2.3 Données du RCP

- **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu GALVUS/JALRA 100 mg par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double aveugle (N=371) :**

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Diminution de la glycémie

Affections du système nerveux

Fréquent Maux de tête, frissons

Affections gastro-intestinales

Fréquent Nausées, reflux gastro-œsophagien

Peu fréquent Diarrhées, flatulence

- **Effets indésirables après commercialisation**

Affections gastro-intestinales

Indéterminée Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Indéterminée Hépatite (réversible après arrêt du médicament)

Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Indéterminée Urticaire

Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes

9.2.4 Données issues du PGR²³

Les risques identifiés sont : élévation des transaminases et troubles hépatiques induits par le médicament, angioedème, pancréatite aiguë, lésions cutanées et hypoglycémies.

²³ Version 10.1 (08 août 2012)

Les risques potentiels sont : infections graves, événements cardiaques chez patients avec insuffisance cardiaque (NYHA III), événements musculaires avec ou sans utilisation de statine, événements neuropsychiatriques et cancer du sein.

9.2.5 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incréтино-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance²⁴ (CT) a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*²⁵. en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas de sujets diabétiques traités par incrélines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés ».

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS Printemps 2014 en cumul mobile annuel, GALVUS a fait l'objet de 207 150 prescriptions. La spécialité JALRA n'apparaît pas dans ce panel.

09.4 Résumé & discussion

La vildagliptine en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine dans le diabète de type 2, a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, chez 449 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline, associée ou non à la metformine.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 59,2 ans (30% ≥ 65 ans) et 38,3% étaient obèses.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,8%.

Tous les patients étaient traités par de l'insuline. L'ancienneté du traitement par insuline était de 4,4 ans dans chaque groupe. Une proportion de 61,5% des patients (n=276) recevait une bithérapie par insuline + metformine (environ 2g/j) et 38,5% (n=173) une monothérapie par insuline. La faible proportion de patients sous bithérapie ne permet pas de démontrer l'intérêt de l'association insuline + vildagliptine chez les patients diabétiques de type 2. En association avec l'insuline, une étude versus metformine ou versus sulfamide (comparateurs de référence) permettrait de préciser l'intérêt et l'apport de la vildagliptine. En trithérapie, seulement 61,5% des patients inclus correspondent à cette indication. Dans cette indication, un groupe de comparaison avec un schéma optimisé d'insulinothérapie aurait été utile pour discerner l'ajout de la vildagliptine en association à l'insuline et à la metformine. Chez les patients DT2 avec insuffisance rénale, on ne dispose que de résultats d'efficacité exploratoires avec la vildagliptine versus placebo à 24 semaines chez 294 patients avec IR modérée et 221 avec IR sévère.

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante avec

²⁴ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

²⁵ Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

vildagliptine + insuline ± metformine qu'avec placebo + insuline ± metformine (différence entre vildagliptine et placebo : -0,72%, IC95% [-0,92 ; -0,52] ; p<0,001).

Selon une analyse en sous-groupes, la réduction moyenne de l'HbA1c versus placebo a été de :

- -0,63±0,1% (p<0,001) dans le sous-groupe des 267 patients sous vildagliptine en trithérapie (+insuline+metformine),
- -0,84±0,2% (p<0,001) dans le sous-groupe des 169 patients sous vildagliptine en bithérapie (+insuline).

Concernant les critères secondaires, dans la population globale de l'étude, la glycémie à jeun a diminué dans le groupe vildagliptine par rapport au groupe placebo (différence vs placebo : -0,59 mmol/l (p=0,05)). Le taux de patients répondeurs (taux d'HbA1c <7%) était plus important sous vildagliptine que sous placebo avec 22,2% versus 5,1% (p<0,001).

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés par 57,7% des patients du groupe vildagliptine et par 47,5% des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents (>5% des patients) observés dans le groupe vildagliptine étaient l'hyperhydrose, l'hypoglycémie, l'étourdissement, le tremblement, l'infection des voies aériennes supérieures.

L'incidence des hypoglycémies était de 8,4% sous vildagliptine et de 7,2% sous placebo. Les hypoglycémies sévères étaient rares (2 cas (0,9%) dans chaque groupe).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans la population particulière des patients DT2 avec insuffisance rénale étaient : hypoglycémie, infections (principalement rhinopharyngite) et œdèmes périphériques. Dans la population des patients DT2 avec insuffisance rénale, les données d'efficacité disponibles sont exploratoires, car reposant sur un critère de jugement secondaire ou sur des analyses post-hoc de sous-groupes.

Par ailleurs, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, il est impossible d'évaluer des patients avec insuffisance rénale sévère, la metformine étant contre-indiquée chez ces patients.

09.5 Programme d'études

Dans son avis du 10 décembre 2008, la Commission de la Transparence a demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. Les objectifs de l'étude observationnelle VILDA sont de décrire en situation réelle de traitement et sur 2 ans:

- les caractéristiques des patients traités par la vildagliptine (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque) ;
- les conditions d'utilisation de la vildagliptine (indication, posologie, traitements concomitants, etc.) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

Le rapport final de cette étude a été déposé et sera examiné par la Commission de la Transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription des spécialités GALVUS/JALRA.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les gliptines (dont la vildagliptine) 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.

En trithérapie, la vildagliptine représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline/metformine.

Cette situation thérapeutique (trithérapie d'une gliptine en association à l'insuline et à la metformine) s'adresse aux patients ne pouvant être traités par un sulfamide.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 En bithérapie, en association à l'insuline

► Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

► GALVUS/JALRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

► Considérant :

- l'absence de recommandations pour la pratique clinique pour cette bithérapie et le fait que les seuls antidiabétiques recommandés en association à l'insuline et utilisés en pratique sont la metformine et les sulfamides,

- l'absence d'étude comparant l'association insuline + vildagliptine versus insuline + metformine ou versus insuline + sulfamide qui aurait permis de quantifier l'intérêt et l'apport de cette bithérapie,

- le faible nombre de patients traités par insuline seule (38,5%) dans l'étude qui compare la vildagliptine à un placebo, en association à l'insuline,

- de données d'efficacité exploratoires chez l'insuffisant rénal,

le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS/JALRA, en bithérapie, en addition à l'insuline ne peut être qualifié.

► Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en bithérapie en association à l'insuline. En effet, en cas d'instauration de traitement par insuline, la metformine est le traitement de référence à associer. D'après les recommandations, quand une insulinothérapie est débutée pour maintenir ou améliorer le contrôle glycémique, les bithérapies suivantes insuline + metformine ou insuline + sulfamide sont les associations validées.

Intérêt de santé publique :

Le poids représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le poids correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de GALVUS/JALRA en bithérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²⁶. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

La spécialité GALVUS/JALRA n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en bithérapie, en addition à l'insuline, compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (données de morbi-

²⁶ Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GALVUS/JALRA en bithérapie, en addition à l'insuline, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

11.1.2 En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine

- ▀ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ GALVUS/JALRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS/JALRA, en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine est modéré.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à utiliser en trithérapie après échec de l'association metformine+insuline, chez les patients ne pouvant être traités par sulfamide hypoglycémiant.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de GALVUS/JALRA en trithérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies²⁶.

La spécialité GALVUS/JALRA n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en trithérapie, en addition à l'insuline et à la metformine, compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (données de morbi-mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GALVUS/JALRA est modéré en association à l'insuline et à la metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

✓ En bithérapie, en association à l'insuline :

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

✓ En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 30%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

✓ En bithérapie, en association à l'insuline :

Sans objet.

✓ **En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :**

En l'absence de données comparatives directes versus comparateur actif, la Commission de la transparence considère que GALVUS/JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en addition à l'insuline et à la metformine, chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine.

011.3 Population cible

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par la vildagliptine **en trithérapie en addition à l'insuline et à la metformine**, chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine et ne pouvant être traités par sulfamide hypoglycémiant.

La population cible des IDPP-4 en association à l'insuline et à la metformine (**trithérapie**) serait de l'ordre de **113 000 patients**²⁷.

La population cible de GALVUS/JALRA en addition à l'insuline et à la metformine se situe au sein de cette population.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2013 - TRAJENTA