

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*

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 770 5 0)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 571 766 5 5)

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé en plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/Alu)

Boîte de 60 (CIP : 34009 273 490 1-0)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 584 849 1-9)

ICANDRA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 617 9 8)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 578 915 6 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Vildagliptine/metformine
Code ATC (2013)	A10BD08 (Association d'hypoglycémiants oraux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	B/60 : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) B/60 et B/180 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant »

SMR	Modéré
ASMR	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association à l'insuline.
Place dans la stratégie thérapeutique	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. L'association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques. 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 (EUCREAS) : 14 novembre 2007 Date initiale (ICANDRA) : 01 décembre 2008 Extension d'indication (EUCREAS) : 25 octobre 2012 Extension d'indication (ICANDRA) : 29 octobre 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 A10BD Association d'hypoglycémifiants oraux A10BD08 Vildagliptine/metformine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Les spécialités EUCREAS/ICANDRA 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 des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés¹.

EUCREAS est une association fixe de metformine et de vildagliptine, qui amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4). EUCREAS ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/minute.

La présente demande concerne l'utilisation de EUCREAS **en addition à l'insuline**, lorsqu'une l'insuline à dose stable et la metformine associés à un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. L'extension d'indication en association avec un sulfamide hypoglycémiant (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, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Dans ce contexte, la Commission avait suspendu l'évaluation de tous les dossiers en cours, dont le dossier EUCREAS/ICANDRA.

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 qui restent néanmoins des risques à surveiller². Ces risques vont faire l'objet d'un

¹ Avis de la Commission en date du 29 avril 2009 : SMR important – ASMR V

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

suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 :

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés¹.

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant³.

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.»

04 POSOLOGIE

« Adultes

La posologie du traitement antidiabétique par EUCREAS/ICANDRA doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. EUCREAS/ICANDRA peut être initié à la dose de 50 mg/850mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée.

...

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie avec l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine:

La dose d'EUCREAS/ICANDRA doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne total) et la dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. ...

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant EUCREAS/ICANDRA doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance rénale

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

Insuffisance hépatique

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate

³ Indication faisant l'objet d'un avis séparé.

aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN).

Population pédiatrique

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'EUCREAS/ICANDRA chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{4,5,6,7}

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.

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

Selon les recommandations de bonne pratique de la HAS (2013), la stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

⁴ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

⁵ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁶ 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.

⁷ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

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 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 d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC \geq 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline est 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. Il est alors recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline⁸.

En cas, rares, de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, les sulfamides 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 DDP-4 sont arrêtés.

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 linagliptine⁹ ou la sitagliptine¹⁰ 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 Commission¹¹.

⁸ 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;52:17-30.

⁹ Avis de la Commission de la transparence de TRAJENTA 5 mg. 20 mars 2013.

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence de JANUVIA 100 mg. 18 juillet 2012.

¹¹ 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
Association fixe inhibiteur de la DPP-4 + metformine						
KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg comprimé pelliculé Saxagliptine/metformine AstraZeneca	Oui	En association à l'insuline (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie	15/05/2013	Faible	V	Oui
JANUMET/VELMETIA 50 mg/1000 mg comprimé pelliculé Sitagliptine/metformine MSD	Oui	En addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	19/07/2012	Important	V dans la prise en charge	Oui
Inhibiteur de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg comprimé pelliculé Linagliptine Boehringer Ingelheim	Non	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.	20/03/2013	Insuffisant en bithérapie avec l'insuline Important en trithérapie (+insuline + metformine)	V dans la prise en charge	Non
ONGLYZA 5 mg comprimé pelliculé Saxagliptine Astra Zeneca	Non	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.	15/05/2013	Insuffisant en bithérapie avec l'insuline Faible en trithérapie (+insuline + metformine)	V dans la prise en charge	Oui

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
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg comprimé pelliculé Sitagliptine MSD	Non	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.	19/09/2012	Modéré en bithérapie avec l'insuline Insuffisant en ass° avec la metformine	V dans la prise en charge	50 mg : Oui 25 mg : non
JANUVIA/XELEVIA 100 mg comprimé pelliculé Sitagliptine MSD	Non	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.	18/07/2012	Insuffisant en bithérapie avec l'insuline Important en trithérapie (+insuline + metformine)	- V dans la prise en charge	Oui
GALVUS 50 mg comprimé Vildagliptine Novartis	Non	En association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.	En cours d'évaluation par la Commission de la transparence			

*classe pharmaco-thérapeutique

06.1 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'extension d'indication n'a été approuvée 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

✓ EUCREAS

Date de l'avis (motif de la demande)	29 avril 2009 (Inscription)
Indication	EUCREAS est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 : - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, - ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
SMR	EUCREAS 50 mg/850 mg : insuffisant EUCREAS 50 mg/1000 mg : important
ASMR	EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé Sans objet EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé La spécialité EUCREAS 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de vildagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Etudes demandées	

✓ ICANDRA

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2011 (Inscription)
Indication	ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 : - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, - ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
SMR	Important
ASMR	La spécialité ICANDRA 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de vildagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Etudes demandées	

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En rappel, la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs aux doses de l'association fixe a été établie.

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude¹² randomisée, 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.

¹² Kothny W, Foley J, Kozloversuski 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.

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'insuline¹²

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 secondaire clé).
Méthode	Etude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, double aveugle, groupes parallèles, sur 24 semaines.
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% versus 0%) ou ont arrêté l'étude prématurément par retrait de consentement (5,4% versus 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 versus 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 de jugement principal

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

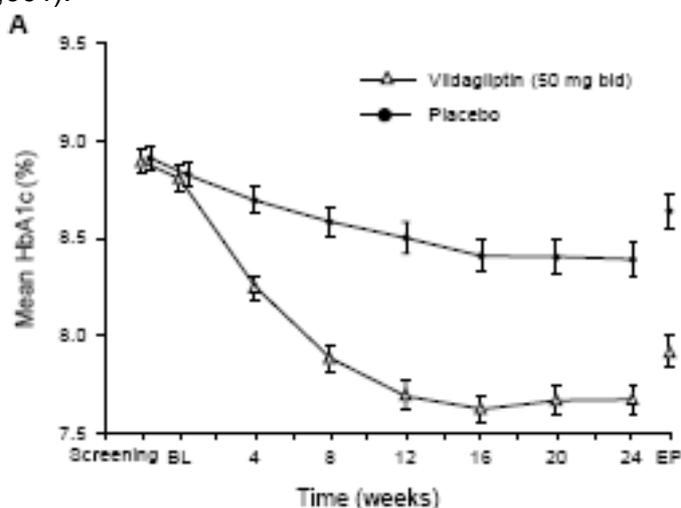


Figure 1 : Taux moyen (± SE) d'HbA1c au cours des 24 semaines de traitement chez les patients traités par insuline dans le groupe vildagliptine (Δ) ou placebo (●).

▪ 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 de jugement 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 de -0,77 mmol/l dans le groupe vildagliptine et de -0,18 mmol/l dans le groupe placebo, avec une différence versus placebo de -0,59 mmol/l ($p=0,05$).

Dans la population de l'étude, la proportion de patients ayant atteint une HbA1c < 7% a été 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'insuline¹²**

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 a été de 4,0% dans le groupe vildagliptine et de 2,3% dans le groupe placebo. Les EIG ont été rares et en nombre similaire entre les deux groupes : 4,0% versus 4,1% dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. La plupart des EIG étaient des événements isolés survenus chez un seul patient. Des événements cardio- et cérébro-vasculaires ont été confirmés par un comité indépendant d'adjudication¹³ 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).

9.2.2 Données du dernier PSUR (période du 01/12/2010 au 30/11/2011)

A travers le dernier PSUR (PSUR 6 EUCREAS), l'exposition mondiale depuis le lancement commercial peut être estimée à environ 1,62 million de patients-année de novembre 2007 à novembre 2011 pour EUCREAS (vildagliptine, metformine).

Elévation des transaminases :

Les données cumulatives depuis le lancement recensent 200 cas potentiels dont 9 décès non dus à une insuffisance hépatique. Les cas avec augmentation de transaminases de plus de 10 fois la normale ainsi que ceux ayant des caractéristiques compatibles avec des troubles hépatiques induits par médicament correspondaient à 24 cas sans signes distinctifs particuliers démographiques ou d'antécédents médicaux ou de traitements concomitants. Ils se sont révélés réversibles à l'arrêt du traitement et d'autres étiologies possibles pour l'ictère ou l'hépatite rapporté

¹³ 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.

ont été évoquées. Les autres cas au nombre de 176 font état d'une augmentation isolée des transaminases sans autres facteurs identifiés ou de cas avec cause évidente telle qu'un cancer du pancréas, une maladie hépatique sous-jacente ou de données insuffisantes. Les données cumulatives au niveau de ce PSUR mettent en évidence un petit nombre d'événements hépatiques sévères dans les conditions de commercialisation et ceux-ci n'ont pas été associés à une insuffisance hépatique sévère, transplantation ou à des décès. L'évolution, lorsqu'elle est rapportée, est réversible.

Angioedème :

De manière cumulative, l'analyse du PSUR a identifié 540 cas potentiels. Seuls 32 cas d'angioedème ont été identifiés après revue médicale dont 3 avec réaction anaphylactique. L'analyse des cas d'angioedème est rendue difficile par l'absence d'information sur les traitements par IEC ou autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Les 508 cas restants ont été sélectionnés du fait d'une urticaire isolée ou d'autres événements associés tels que cardiaques. Un nombre significatif de cas d'angioedème fait mention d'un traitement concomitant par IEC ou autre inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Pancréatite aiguë :

Il a été identifié 145 cas potentiels de manière cumulative. Sur les 61 cas rapportant une pancréatite aiguë ou une pancréatite, 58 étaient des notifications post-commercialisation (soit un taux de notifications rapportées de 0,036 pour 1000 patients-année). La majorité des cas avait des facteurs de risque tels que pancréatite chronique, lithiase biliaire, hypertriglycémie, obésité, alcool. Les autres cas (non étiqueté pancréatite) concernaient des augmentations de lipase et/ou d'amylase (n=37) ou des cas d'augmentation des transaminases.

Les taux de notification des pancréatites ne semblent pas montrer d'augmentation sur les différents PSUR dans une population par ailleurs prédisposée à la survenue de pancréatite, en raison de comorbidités liées au diabète (hypertriglycémie, lithiase biliaire, obésité).

Lésions cutanées :

Il a été identifié 501 cas potentiels dont 476 notifications spontanées. Deux cas de syndrome de Stevens Johnson ont été rapportés avec prise d'allopurinol concomitante. Six cas de vascularite, 8 éruptions cutanées, 6 infections cutanées, 6 cas de lésions exfoliatives ainsi que 4 cas d'ulcère cutané et 3 ulcérations buccales ont été décrits. De plus, 10 cas de pemphigoïde bulleuse et 18 lésions bulleuses ont été rapportées. Il convient de noter que les lésions cutanées rencontrées dans le diabète, indépendamment de tout traitement, sont multiples. Le nombre de cas rapportés en sélectionnant leur pertinence clinique dans le bruit de fond attendu par le diabète semble faible compte tenu de l'exposition.

Infections graves :

L'analyse cumulative des cas a identifié 218 cas potentiels dont 105 graves (45 médicalement confirmés). Sur les 20 décès enregistrés, presque la moitié était due à une pneumonie. Aucun des décès n'était considéré comme relié au traitement ou, ne possédait pas d'information suffisante pour évaluer la causalité. Le taux de notification pour les infections graves dans le PSUR 6 EUCREAS/ICANDRA était de 0,12 pour 1000 patients-année. Les infections rencontrées étaient des infections habituelles de la population générale ou diabétique et non pas des infections opportunistes ou rares.

Fonction cardiaque altérée :

Depuis le lancement commercial, il a été identifié 112 cas potentiels dont 48 concernaient uniquement des œdèmes périphériques sans autre signe cardiaque associé. Parmi le reste, 28 étaient rapportés dans le cadre d'une maladie autre que cardiaque, 19 étaient des angioedèmes et enfin le dernier groupe de 17 cas se distribuait en événements non documentés, ou avec facteur de confusion tel que des comorbidités importantes (insuffisance cardiaque ou coronarienne, hypertension).

Événements musculaires avec ou sans utilisation de statine :

Il a été identifié 49 cas potentiels de manière cumulative. Sur les 7 cas sélectionnés comme présentant un intérêt particulier en termes de signal soit à cause d'une augmentation des CPK ou d'un diagnostic de rhabdomyolyse, un seul cas avait un traitement par statine et faisait état d'un infarctus du myocarde. Sur les 6 autres cas, deux avaient un traitement connu pour pouvoir entraîner une rhabdomyolyse.

Hypoglycémie :

Depuis le lancement commercial, il a été identifié 189 cas d'hypoglycémie dont 48 graves avec 25 répondants à la définition de sévérité du PGR. La majorité de ces derniers cas mentionnait l'utilisation d'insuline, de sulfamides hypoglycémisants, d'alcool ou signalait un jeûne, un exercice voire un dosage incorrect du traitement. La plupart des évolutions rapportées faisait état d'une guérison, certaines avec arrêt d'EUCREAS/ICANDRA ou d'autres traitements antidiabétiques. Seuls quelques cas ont nécessité l'administration de sucre par voie orale ou intraveineuse.

Événements neuro-psychiatriques (dépression) :

La recherche cumulative a identifié 63 cas potentiels. Principalement, il s'agissait d'événements dépressifs, d'anxiété, de nervosité ou de troubles de la mémoire. L'analyse des cas a retenu surtout 3 cas de dépression/idée suicidaire dont 2 avec re-challenge positif, pour lesquels une relation causale ne pouvait être exclue. Quant aux autres cas, beaucoup de facteurs confondants étaient associés aux événements qui ne semblaient pas avoir de relation causale avec EUCREAS/ICANDRA.

9.2.3 Données du RCP

- **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine 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 PGR¹⁴

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

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.

¹⁴ Version 10.1 (08 août 2012)

9.2.5 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incrétino-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance¹⁵ (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*¹⁶, 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 incrétines 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 Hiver 2013 en cumul mobile annuel, EUCREAS a fait l'objet de 605 575 prescriptions. La spécialité ICANDRA n'apparaît pas dans le panel.

¹⁵ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

¹⁶ 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

09.4 Résumé & discussion

Dans l'extension d'indication de EUCREAS/ICANDRA en trithérapie en association à l'insuline dans le diabète de type 2, on dispose de données sur l'association libre vildagliptine-metformine dans une étude de la vildagliptine en association à une insulinothérapie, avec ou sans metformine. Il s'agit d'une étude randomisée, 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. Seulement 61,5% des patients (n=276) inclus recevaient une bithérapie par insuline + metformine (environ 2g/j). On ne connaît pas la proportion de patients inclus relevant de l'association fixe, à savoir les patients traités par 2 g par jour de metformine. 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.

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

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.

Il n'y a pas d'étude clinique comparative versus des trithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe.

Il n'est pas possible, sur la base des données disponibles d'évaluer l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

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 GALVUS ou EUCREAS (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque) ;
- les conditions d'utilisation de GALVUS ou EUCREAS (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

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.

L'association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques.

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.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ EUCREAS/ICANDRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ En l'absence d'étude réalisée avec l'association fixe vildagliptine/metformine, le rapport efficacité/effet indésirables ne peut être qualifié.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

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 EUCREAS/ICANDRA en trithérapie avec de l'insuline 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 établies¹⁷. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

La spécialité EUCREAS/ICANDRA n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en trithérapie avec de l'insuline, 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 EUCREAS/ICANDRA est modéré en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de EUCREAS/ICANDRA 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%

¹⁷ 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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association à l'insuline.

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**¹⁸.

La population cible de EUCREAS/ICANDRA en addition à l'insuline 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.

¹⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2013 - TRAJENTA