



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

29 avril 2009

**EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé**

**B/60 (CIP : 382 765-1)**

**B/180 (CIP : 571 759-9)**

**EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé**

**B/60 (CIP : 382 770-5)**

**B/180 (CIP : 571 766-5)**

**Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS**

vildagliptine / metformine

Liste I

Code ATC : A10BD08

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 14 novembre 2007, modifiée le 13 février 2008

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale (B/60) et Collectivités (B/60 et B/180)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

vildagliptine / metformine

### 1.2. Indications

« 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. »

### 1.3. Posologie

« Adultes

Selon la dose actuelle de metformine du patient, EUCREAS peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir. La dose quotidienne recommandée est de 100 mg de vildagliptine plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**Les patients recevant de la vildagliptine et de la metformine sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place les comprimés d'EUCREAS qui contiennent les mêmes doses de chaque composant.**

Des doses supérieures à 100 mg de vildagliptine ne sont pas recommandées.

**L'utilisation de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec d'autres antidiabétiques n'a pas fait l'objet d'études cliniques.**

La prise d'EUCREAS pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine.

#### Informations supplémentaires dans les populations particulières

##### Insuffisance rénale

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

##### Insuffisance hépatique

EUCREAS ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux 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).

##### 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 doit être surveillée régulièrement. EUCREAS n'a pas été étudié chez les patients de plus de 75 ans. Son utilisation est donc déconseillée chez ces patients.

##### Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

EUCREAS ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> posologie usuelle de vildagliptine: « en association à la 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.

posologie usuelle de metformine: en association avec d'autres antidiabétiques oraux, la posologie initiale usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour de GLUCOPHAGE 500 mg ou 850 mg, administré au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.

Chez les patients prenant une dose élevée de metformine (2 à 3 grammes/jour), il est possible de remplacer deux comprimés de GLUCOPHAGE 500 mg par 1 comprimé de GLUCOPHAGE 1000 mg.

La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour. »

#### 1.4. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- Diabète acidocétosique ou précoma diabétique
- **Insuffisance rénale** ou altération de la fonction rénale définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
  - **insuffisance cardiaque ou respiratoire,**
  - **infarctus du myocarde récent,**
  - choc.
- **Insuffisance hépatique**
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement

#### 1.5. Mises en garde et précautions d'emploi majeures (cf RCP)<sup>2</sup>

##### « Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la clairance du lactate peut être réduite. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatique, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

##### Insuffisance rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, les concentrations de créatinine sérique doivent être mesurées régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure à la normale, ainsi que chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

##### Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par EUCREAS.

##### Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par EUCREAS afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par EUCREAS à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats et une surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT  $\geq 3$  fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le

<sup>2</sup> Les mises en garde et précautions d'emploi notamment en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque ne sont pas retrouvées dans le RCP de la sitagliptine (JANUVIA)

traitement par EUCREAS. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter EUCREAS.

Un traitement par EUCREAS ne doit pas être ré initié à la suite d'un arrêt de traitement par EUCREAS et d'une normalisation du bilan hépatique.

#### Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II selon la classification NYHA (New York Heart Association), l'expérience du traitement par la vildagliptine est limitée. L'utilisation de la vildagliptine devra donc se faire avec prudence chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification NYHA, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population.

**La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ; EUCREAS est par conséquent contre-indiqué dans cette population.**

#### Lésions cutanées

Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

A :	Voies digestives et métabolisme
A10 :	Médicaments du diabète
A10B :	Antidiabétiques, hors insuline
A10BD :	Association d'antidiabétiques oraux
A10BD08:	vildagliptine / metformine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments de comparaison :

- Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), gliptines :

GALVUS 50 mg, comprimés (vildagliptine), indiqué « dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie orale, en association à :

- 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. »

*(spécialité non encore inscrite à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées par les collectivités, cf avis de la Commission du 10 décembre 2008)*

JANUVIA/XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés (sitagliptine) indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie

- les spécialités à base de metformine et leurs génériques :

GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg, 1 000 mg, comprimé, indiquées dans le 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 (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux), chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent (en monothérapie ou en association à l'insuline).

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par le chlorhydrate de metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

▪ les associations fixes gliptine/metformine :

JANUMET/VELMETIA 50 mg/850 mg\*, 50 mg/1 000 mg (sitagliptine/metformine) indiqué chez les diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine.

Autre association fixe gliptine/metformine en évaluation parallèle par la Commission de la transparence

\*Ce dosage a obtenu un SMR insuffisant (cf avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2009).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments antidiabétiques oraux pouvant être ajoutés à la metformine dans le cadre d'une bithérapie antidiabétique indiqués :

- chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :

- Sulfamides hypoglycémisants
- Glitazones
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
- Glinide
- Incrétino mimétique par voie injectable, exénatide (BYETTA)

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de l'association fixe vildagliptine/metformine (EUCREAS) repose sur 3 études pharmacocinétiques :

- deux études ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe vildagliptine + metformine (50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses
- une étude ayant évalué l'influence du repas sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association fixe.

Les principales données d'efficacité clinique fournies par la firme sont celles relatives à l'association libre vildagliptine – metformine. Ces données ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence<sup>3</sup>.

Ci après un rappel des conclusions de ces études :

- **« En termes d'efficacité**, l'effet de la vildagliptine (aux doses de 1x50 mg/j ou 2x50 mg/j) sur la baisse de l'HbA1c a été évalué après 24 semaines de traitement en association à la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine  $\geq$  1500

<sup>3</sup> Avis GALVUS du 10 décembre 2008

mg/j (études 2303 et 2354). Parmi les critères de non inclusion figuraient notamment des signes d'insuffisance rénale, de troubles hépatiques ou des antécédents cardiaques.

**En association à la metformine, l'adjonction de la vildagliptine 2x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite d'un traitement par metformine seule (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -1,10%, IC95% [-1,37 ; -0,84] ; p<0,001, taux moyen initial 8,4%).**

Dans l'étude 2354 **versus comparateur actif (pioglitazone** à la dose non optimale de 30 mg/j), en association à la metformine, l'ajout de vildagliptine 2x50 mg/j **n'a pas été inférieur** à celui de la pioglitazone sur la baisse du taux d'HbA1c (-0,88% versus -0,98%, différence entre les traitements - 0,10% IC95% [- 0,05,-0,26], taux moyen initial 8,4%).

Dans l'étude 2308IA, l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez des patients atteints de diabète de type 2 et insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine seule (HbA1c >6,5% et ≤8,5%) sur une période de traitement allant jusqu'à 5 ans. Le protocole de cette étude prévoyait une analyse intermédiaire à 1 an dont l'objectif était de démontrer la non infériorité de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez 2 789 patients (1 396 dans le groupe metformine + vildagliptine, 1 393 dans le groupe metformine + glimépiride) en termes de réduction d'HbA1c.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% a été inférieure au seuil fixé. L'association metformine + vildagliptine a été non inférieure à l'association metformine + glimépiride.

Néanmoins, il est important de souligner qu'une différence statistiquement significative en faveur de l'association metformine + glimépiride a été observée en termes d'atteinte d'objectif thérapeutique (HbA1c < 6,5%) par rapport à l'association metformine + vildagliptine.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes de variation moyenne de la glycémie à jeun.

L'information apportée par cette analyse intermédiaire à 1 an n'est pas optimale par rapport aux résultats définitifs attendus.

Dans quatre études sur cinq, la réduction du taux d'HbA1c a été de l'ordre de -0,7%. Ce niveau d'efficacité a également été constaté par les auteurs d'une méta-analyse<sup>4</sup> ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques qui ont conclu à une efficacité modeste de ces produits (réduction du taux d'HbA1c de -0,74% par rapport au placebo pour les inhibiteurs de la DPP-4, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs)<sup>5</sup>.

- **En termes de tolérance**, en association à la metformine, versus placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe vildagliptine ont été des troubles du système nerveux (tremblements, céphalées, sensations vertigineuses) et gastro-intestinaux (nausées). Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie observé a été similaire dans les groupes placebo et vildagliptine. Il n'y a pas eu de variation de poids sous vildagliptine 50 mg 2 fois/j par rapport au poids initial (+0,2 kg sous vildagliptine, -1,0 kg sous placebo).

Dans l'étude 2354, le poids est resté stable sous metformine/vildagliptine tandis qu'une augmentation de poids a été constatée avec l'association metformine/pioglitazone. Un pourcentage d'oedèmes périphériques plus important a été relevé dans le groupe vildagliptine que dans le groupe pioglitazone. Dans l'étude 2308IA, le nombre de patients ayant eu des hypoglycémies a été plus important dans le groupe metformine + glimépiride (224/1383) que dans le groupe metformine + vildagliptine (23/1389). Il n'a été observé aucune hypoglycémie sévère dans le groupe metformine + vildagliptine alors que 10 hypoglycémies sévères ont été constatées dans le groupe metformine + glimépiride.

Il convient de souligner que les patients inclus ont des taux bas d'HbA1c, que la titration du glimépiride semble énergique ce qui a pu provoquer un surcroît d'hypoglycémies dans le groupe metformine + glimepiride.

<sup>4</sup> Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

<sup>5</sup> Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- -1 à -1,5% avec la metformine
- -1 à -1,5% avec les sulfamides
- -1% avec les glitazones
- -0,8% avec les glinides
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglicosidases

○

A 1 an de traitement, le poids des patients du groupe metformine + vildagliptine a diminué de 0,23 kg, celui des patients du groupe metformine + glimépiride a augmenté de 1,56 kg (soit une différence de -1,79 kg IC 95% [-2,10 ; -1,48],  $p < 0,001$ ).

Une analyse actualisée des données de tolérance réalisée à partir des données combinées des essais cliniques contrôlés en monothérapie et en association portant sur environ 7 000 patients traités par GALVUS n'a pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire, cutané, d'angioedème et d'infection par rapport aux groupes placebo et comparateur. Les données cumulatives issues des PSURs n'ont pas identifié de nouveaux cas d'atteinte hépatique liée au traitement, de nouveaux signaux spécifiques au risque d'infections graves, d'augmentation du risque d'angioedème. Cependant les doutes quant au profil de tolérance de GALVUS persistent.

Le plan de gestion de risque européen intègre notamment le suivi plus particulier des troubles cutanés (avec ou sans oedèmes ou troubles vasculaires), des troubles hépatiques (dont transaminases), des angioedèmes, des infections sévères, des troubles de la conduction cardiaque et des patients insuffisants rénaux modérés à sévères ou ayant une altération de la fonction cardiaque.

Aucune étude n'a montré une efficacité supérieure de la vildagliptine en association à un antidiabétique oral par rapport à une association d'antidiabétiques oraux de référence. »

La firme a fourni également la publication d'une étude<sup>6</sup> randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines ayant évalué l'association fixe vildagliptine + metformine aux dosages de 50 mg/1 000 mg et 50 mg/500 mg par rapport à la prise séparée de chacun des principes actifs en monothérapie chez 1 179 patients diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement, avec un taux d'HbA1c compris entre 7,5 et 11%.

Les patients étaient définis comme naïfs de tout traitement soit parce qu'ils n'avaient jamais reçu d'antidiabétique oral, soit parce qu'ils n'en avaient pas pris pendant douze semaines avant le screening sur une période n'excédant pas trois mois.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit l'association fixe vildagliptine + metformine 50/1 000 mg (2 fois par jour), soit l'association fixe vildagliptine + metformine 50/500 mg (2 fois par jour), soit la vildagliptine seule (50 mg x 2 par jour), soit la metformine seule à fortes doses (1000 mg x 2 par jour).

Seuls les résultats d'efficacité de l'association fixe dosée à 50 mg/1 000 mg sont présentés car l'AMM a été octroyée pour ce dosage. Le dosage 50 mg/500 mg a été jugé trop faible par les autorités d'enregistrement.

Les caractéristiques des patients inclus étaient les suivantes : âge moyen de 53 ans, durée moyenne du diabète de 24 mois, IMC à 31,3 kg/m<sup>2</sup> ; HbA1c à 8,7%.

La diminution du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été de -1,8% sous l'association fixe vildagliptine + metformine (50 mg/1 000 mg). Cette association fixe a été supérieure à chacun des principes actifs pris séparément (les différences en termes de réduction d'HbA1c ne sont pas disponibles, seules les valeurs des « p » sont communiquées).

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. On dispose d'une étude sous forme de publication électronique non évaluée par les autorités d'enregistrement ayant évalué l'association fixe 50 mg/1 000 mg versus les deux principes actifs pris séparément. Il n'y a pas d'études cliniques comparatives versus d'autres bithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance de cette association fixe. Il faut souligner qu'on ne dispose d'aucune étude clinique ayant évalué l'association libre vildagliptine + metformine à la dose de 850 mg 2 fois par jour de metformine.

---

<sup>6</sup> E. Bosi, F Dotta, Y Jia, M Goodman Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Published Online: Mar 23 2009

Les données disponibles sur cette association libre 50 mg de vildagliptine associés à 850 mg de metformine sont donc très limitées.

Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

Par ailleurs, cette association fixe pose le problème d'adaptation posologique notamment pour un des dosages. En effet, la dose de metformine à 850 mg 2 fois par jour est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS, ayant évalué l'effet de la metformine en termes de morbi-mortalité, étude dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine (soit 850 mg 3 fois par jour).

Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 850 mg et 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Pour un patient traité à une posologie maximale par exemple de 850 mg 3 fois par jour (ce qui est souvent le cas en pratique), cette association fixe n'est pas pertinente.

On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral. Le dosage de 850 mg de metformine 2 fois par jour dans l'association fixe n'est donc pas adapté à la prise en charge des patients.

Seule l'association 50 mg/1 000 mg se justifie en pratique clinique.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### **EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

La spécialité EUCREAS entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

La preuve d'un bénéfice clinique d'une posologie de 850 mg de metformine administrés 2 fois par jour n'a pas été faite. A ce titre, l'intérêt pour les patients de l'association fixe 50 mg/850 mg n'est pas établi. Ce dosage n'est pas adapté à la pratique clinique car peu de patients sont traités au stade de la bithérapie ou de la trithérapie par 2 fois 850 mg par jour de metformine.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

La place dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au vu des éléments disponibles. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de la spécialité EUCREAS (bithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique\*. Toutefois, les thérapeutiques existantes (y compris l'association libre de vildagliptine/sitagliptine et de metformine) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principe actifs. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité EUCREAS.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EUCREAS pour l'indication en bithérapie.

\*s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

La Commission considère que le service médical rendu par EUCREAS 50 mg/850 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

#### **EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

La spécialité EUCREAS entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est, comme pour l'association libre vildagliptine + metformine, moyen compte tenu des doutes quant au profil de tolérance de la vildagliptine (notamment en termes de risque cardiovasculaire, de lésions cutanées, d'atteinte hépatique).

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de la spécialité EUCREAS (bithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique\*. Toutefois, les thérapeutiques existantes (y compris l'association libre de vildagliptine/sitagliptine et de metformine) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principe actifs. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité EUCREAS.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EUCREAS pour l'indication en bithérapie.

\*s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

Le service médical rendu par la spécialité EUCREAS 50 mg/1 000 mg est important.

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

### **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.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie.

On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide)
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucohydrolases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucohydrolases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel).

Ces recommandations n'intègrent pas trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM mars 2007) et la vildagliptine (AMM septembre 2007).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

**Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>7</sup>**

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales

**Place d'EUCREAS dans la stratégie thérapeutique :**

Il est rappelé que :

- les recommandations « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » ne définissent pas la place de la vildagliptine (AMM septembre 2007) ;
- la commission n'a pu quantifier l'apport de l'association libre metformine+vildagliptine versus d'autres bithérapies (autre que metformine + sulfamide) en l'absence de comparaisons directes.

EUCREAS 50 mg/1 000 mg doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association libre vildagliptine/metformine aux mêmes doses (traitement de substitution).

<sup>7</sup> Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

#### **4.4. Population cible**

Selon l'indication de l'AMM, la population cible d'EUCREAS correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par metformine lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)<sup>8</sup> indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients<sup>9</sup>.

Parmi ceux-ci, 91% seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités en monothérapie par metformine.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%.

La population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine s'élèverait donc à 307 000 personnes.

La Commission rappelle qu'il n'est pas recommandé d'utiliser EUCREAS chez les patients ayant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, une insuffisance hépatique.

Ces états correspondent à des contre-indications de la metformine mais sont difficilement chiffrables.

En conséquence, la population chiffrée ci-dessus est donc une estimation maximale de la population correspondant à l'AMM.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

##### **EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé**

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

##### **EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescriptions

Taux de remboursement :65%

<sup>8</sup> Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12  
<sup>9</sup> sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008