



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

7 septembre 2011

**ICANDRA 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés**

**B/60 (CIP : 498 617-9)**

**B/180 (CIP : 578 915-6)**

**Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS**

vildagliptine / metformine

Code ATC : A10BD08 (Association d'antidiabétiques oraux)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 1<sup>er</sup> décembre 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/60) et Collectivités (B/60 et B/180)

L'AMM de la spécialité ICANDRA est une copie de celle de la spécialité EUCREAS.  
Cette spécialité est destinée à un co-marketing.

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

vildagliptine / metformine

### 1.2. Indications

« 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. »

### 1.3. Posologie

« Adultes

Selon la dose actuelle de metformine du patient, ICANDRA 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'ICANDRA 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'ICANDRA 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

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

##### Insuffisance hépatique

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 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 ICANDRA doit être surveillée régulièrement. ICANDRA 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)

ICANDRA 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 ICANDRA.

##### 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 ICANDRA afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par ICANDRA 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

---

<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)

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

Un traitement par ICANDRA ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par ICANDRA 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 ; ICANDRA 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 MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

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, indiqués en association à la metformine :
- JANUVIA/XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés (sitagliptine)  
SMR important, ASMR IV dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (Avis de la Commission de la transparence CT du 6 juin 2007 pour JANUVIA et du 19 décembre 2007 pour XELEVIA)
- GALVUS 50 mg, comprimés (vildagliptine)  
SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (Avis CT du 10 décembre 2008).
- ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés (saxagliptine)  
SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine. (Avis CT du 2 décembre 2009).

▪ 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. »  
SMR insuffisant pour le dosage 50 mg/850 mg  
SMR important pour le dosage 50 mg/1 000 mg, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 29 avril 2009).
- EUCREAS 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, (vildagliptine / metformine) 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 insuffisant pour le dosage 50 mg/850 mg  
SMR important pour le dosage 50 mg/1 000 mg, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 29 avril 2009).

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Médicaments antidiabétiques pouvant être ajoutés à la metformine dans le cadre d'une bithérapie 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 hypoglycémifiants
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
- Glinide
- Incrétino mimétique par voie injectable

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Il n'a pas été mené d'essais cliniques avec ICANDRA.

S'agissant de l'AMM bis de la spécialité EUCREAS, ci après un rappel des données et des conclusions de l'avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2009 relatif à l'inscription d'EUCREAS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités.

#### 3.1. Rappel des données d'évaluation pour la vildagliptine

« 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  $\geq 1500$  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 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  $\leq 8,5\%$ ) 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.

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

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 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.

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. »

---

<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
- -0,8% avec les glinides
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases

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

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 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. 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.

L'association 50 mg/1 000 mg se justifie donc en pratique clinique.

### **3.2. Données complémentaires de tolérance**

#### **3.2.1. Les éléments du PGR :**

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- une étude observationnelle à long terme dont l'objectif est de comparer la sécurité d'emploi de 9 000 patients traités par vildagliptine et 54 000 patients traités par d'autres antidiabétiques oraux dans la base de données General Practice Research Database (GPRD)
- une étude d'utilisation qui a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage de la vildagliptine. Il s'agit d'une étude sur bases de données qui sera menée dans plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Danemark, France, Grande Bretagne et Suède). Environ 500 patients seront inclus dans chaque pays

---

<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

- une étude préclinique visant à étudier les mécanismes de survenue des lésions cutanées induites chez le singe par vildagliptine
- deux études cliniques, randomisées, et multicentriques afin d'évaluer la tolérance de la vildagliptine (50 mg/ jour) chez des patients insuffisants rénaux modérés et sévères et traités initialement par l'insuline ou par un sulfamide hypoglycémiant : l'une évaluera la vildagliptine par rapport à un placebo (chez 450 patients dans différents pays européens, dont la France) et l'autre par rapport à la sitagliptine (chez 150 patients aux Etats-Unis).
- une étude clinique randomisée et multicentrique afin d'étudier la tolérance de la vildagliptine (50 mg/ jour) par rapport à un placebo chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques. Cette étude sera menée en Europe et devrait inclure environ 250 patients.

En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.

### **3.2.2. Profil de sécurité d'emploi décrit par l'Afssaps**

Le profil de sécurité d'emploi de la vildagliptine a été établi à partir des données d'essais cliniques de phase II et de phase III incluant 3 784 patients, dont 2 264 ayant reçu une monothérapie et 1 520 une bithérapie.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés et avec une incidence dans le groupe vildagliptine supérieure à celle rapportée dans le groupe placebo sont :

- tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, fatigue et nausées lorsque la vildagliptine est associée à la metformine,

Les risques principaux liés à l'utilisation de vildagliptine sont :

#### - Atteinte hépatique

L'analyse de la tolérance à 24 semaines de traitement a montré une augmentation de l'incidence des élévations des transaminases (ALAT et ASAT supérieures ou égales à trois fois la limite supérieure de la normale) dans les groupes de patients recevant quotidiennement 100 mg de vildagliptine en une seule prise (0,86%) par rapport aux patients recevant 100 mg de vildagliptine en deux prises (0,34%) ou du placebo (0,40%), à ceux recevant 50 mg de vildagliptine par jour (0,21%) et aux autres groupes comparateurs (0,20%).

#### - Angiooedème

De très rares cas d'angiooedème ont été rapportés dans les groupes traités par vildagliptine avec une fréquence comparable à celle du groupe placebo. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été associée à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2.

D'autre part il existe des risques potentiels lors de l'utilisation de la vildagliptine :

#### - Hypoglycémie

En association avec la metformine, la fréquence des hypoglycémies a été de 0,9% dans les groupes vildagliptine (100 mg/jour) et de 0,4% dans les groupes placebo. Enfin dans une étude (2308), en association avec la metformine versus glimépiride, à efficacité comparable, l'association vildagliptine /metformine a entraîné moins d'hypoglycémies (chez 1,7% des patients, 39 épisodes au total) que l'association metformine /glimépiride (chez 16,2% des patients, 554 épisodes au total).

#### - Lésions cutanées (vésicules, ulcérations)

Lors des essais cliniques, la fréquence des lésions cutanées a été similaire dans les groupes vildagliptine (0 à 1,6%) et placebo (0-4,6%). Bien que ce signal préclinique n'ait été observé

dans les essais cliniques, une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est recommandée lors des soins habituels chez le patient diabétique.

#### - Troubles de la conduction cardiaque

Les mesures électrocardiographiques chez des sujets sains exposés à de fortes doses (100 mg à 400 mg par jour) n'ont pas montré d'effet de la vildagliptine sur les intervalles PR, QRS et QT. Dans les études cliniques, des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré) transitoires de fréquence inférieure à celle rapportée pour les diabétiques et sans symptômes cardio-vasculaires ont été observées. Pour le moment la responsabilité de la vildagliptine dans la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré n'a pas pu être établie mais ne peut pas être exclue.

#### - Troubles neuropsychiatriques

Au cours des essais cliniques les troubles du système nerveux ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par vildagliptine à la dose quotidienne de 100 mg (16,6%) par rapport au placebo (13,5%), en raison d'un nombre plus important de cas d'étourdissements et de maux de tête chez les patients traités par vildagliptine.

#### - Infection

L'infection est considérée comme un risque potentiel car les expériences in vitro ont montré que la vildagliptine induisait une suppression de la prolifération cellulaire des lymphocytes humains. Toutefois, les études d'immunotoxicité in vivo n'ont montré aucun effet sur la réponse immunitaire. Aucune augmentation du risque infectieux n'a été retrouvée dans le programme d'essais cliniques chez les patients traités par vildagliptine en comparaison au placebo.

#### - Atteintes musculaires

Des troubles musculaires ont été rapportés chez des sujets sains exposés à de fortes doses de vildagliptine ( $\geq 400$  mg par jour). Dans les essais cliniques, la fréquence des événements musculaires était la même sous vildagliptine que sous placebo.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

La spécialité ICANDRA 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 ICANDRA 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 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 principes actifs. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité ICANDRA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ICANDRA 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 ICANDRA 50 mg/1 000 mg est important.

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

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.

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

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodiététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiénodiététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

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 maladie.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

#### **Place d'ICANDRA dans la stratégie thérapeutique :**

Il est rappelé que :

- 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
- ICANDRA 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).

#### 4.4. Population cible

Selon l'indication de l'AMM, la population cible d'ICANDRA 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>7</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 2 400 000 patients<sup>8</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 297 000 personnes.

La Commission rappelle qu'il n'est pas recommandé d'utiliser ICANDRA 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

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/60) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/60 et B/180) dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

La Commission de la transparence souligne le fait que la mise à disposition de spécialités identiques mais sous des noms de marque différents est susceptible d'augmenter l'offre médicamenteuse, de manière artificielle et non conduite par le bon usage, et d'induire des erreurs de prescriptions.

<sup>7</sup> Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

<sup>8</sup> sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2011