



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2011

JALRA 50 mg, comprimés

B/30 (CIP : 498 599-0)

B/60 (CIP : 498 600-9)

B/90 (CIP : 578 911-0)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

vildagliptine

Code ATC : A10BH02 (Inhibiteur de la DPP-4)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19 novembre 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/30 et B/60) et Collectivités (B/30,B/60 et B/90)

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

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

• CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vildagliptine

1.2. Indications

« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 : en bithérapie orale, en association avec

- 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. »

NB: les glitazones ne sont plus recommandées par la Commission de la transparence pour la prise en charge des patients diabétiques.

1.3. Posologie (Cf RCP)

« Adultes

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.

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

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

La tolérance et l'efficacité de la vildagliptine en trithérapie orale en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été établies.

JALRA peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Informations supplémentaires dans les populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). L'utilisation de JALRA n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients hémodialysés présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) (voir également rubriques 4.4 mises en garde et précautions d'emploi et 5.2 propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique

JALRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience étant limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'utilisation devra se faire avec prudence dans cette population (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

JALRA ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

1.4. Mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)¹

« Insuffisance rénale

L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale terminale (IRT). L'utilisation de JALRA n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

JALRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN.

Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. 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 JALRA afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par JALRA 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 ; 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 ≥ 3 fois la LSN, il est recommandé d'arrêter le traitement par JALRA.

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

Un traitement par JALRA ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par JALRA 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.

Lésions cutanées

Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie (voir rubrique 5.3).

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. »

¹ 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)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

| | |
|-----------|---|
| A : | Voies digestives et métabolisme |
| A10 : | Médicaments du diabète |
| A10B : | Antidiabétiques, hors insuline |
| A10BH : | Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) |
| A10BH02 : | vildagliptine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- JANUVIA / XELEVIA 100 mg (sitagliptine) indiqués « chez les patients diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie :
 - en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
 - en association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
 - en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) est appropriée, JANUVIA est indiqué en association à cet agoniste des récepteurs PPAR γ , lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »²

NB : les glitazones ne sont plus recommandées par la Commission de la transparence pour la prise en charge des patients diabétiques.

Avis de la Commission de la transparence CT du 6 juin 2007 pour JANUVIA et du 19 décembre 2007 pour XELEVIA :

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 du 24 juin 2009 :

SMR faible en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant ; SMR important en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine
ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide et en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

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

² Les indications de JANUVIA et XELEVIA ne sont pas totalement superposables à celles de GALVUS. En effet, les spécialités JANUVIA et XELEVIA ne sont pas indiquées en association aux sulfamides hypoglycémiants.

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. »

NB: les glitazones ne sont plus recommandées par la Commission de la transparence pour la prise en charge des patients diabétiques.

SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (Avis CT du 10 décembre 2008).

- ONGLYZA 5 mg (saxagliptine) est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :
 - en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie
 - en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée
 - en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée. »

NB: les glitazones ne sont plus recommandées par la Commission de la transparence pour la prise en charge des patients diabétiques.

SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale. (Avis CT du 2 décembre 2009).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments antidiabétiques oraux pouvant être ajoutés à la metformine ou à un sulfamide 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 hypoglycémiants
 - Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - Glinide
 - Incrétino mimétique par voie injectable
- 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 sulfamides en monothérapie et chez qui la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :
 - Inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
 - Incrétino mimétique par voie injectable

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant de l'AMM bis de la spécialité GALVUS, ci après un rappel des données et des conclusions de l'avis de la Commission de la transparence du 10 décembre 2008 relatif à l'inscription de GALVUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités.

3.1. Rappel des données d'évaluation pour la vildagliptine

Les résultats concernant l'indication en association à une glitazone ne seront pas présentés, les glitazones n'étant plus recommandées par la Commission de la transparence pour la prise en charge des patients diabétiques.

- **« 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 ou au glimépiride ou à la pioglitazone chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine ≥ 1500 mg/j (études 2303 et 2354) ou par le glimépiride ≤ 4 mg/j (étude 2305) ou par la pioglitazone 45 mg/j (étude 2304). 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%).

En association au glimépiride, l'adjonction de vildagliptine 1x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite du traitement par glimépiride (différence entre vildagliptine 50 mg/j et placebo : -0,64 %, IC95% [-0,90 ; -0,39] ; $p < 0,001$, taux moyen initial 8,5%). Compte tenu des baisses similaires des taux d'HbA1c sous vildagliptine 1x50 mg/j et sous vildagliptine 2x50 mg/j et d'un profil de tolérance plus favorable (en termes d'hypoglycémie et de variation de poids) de la dose la plus faible, vildagliptine 50 mg/j est recommandée en association au sulfamide. L'étude n'a pas été spécifiquement conduite chez des patients ayant une contre indication ou une intolérance à la metformine.

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.

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 analyse³ 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)⁴.

- **En termes de tolérance**, en association à la metformine, dans les études 2303 et 2204, 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). Ces mêmes effets ainsi que l'asthénie ont été retrouvés en association au glimépiride, dans l'étude 2305 versus placebo.

Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie observé a été similaire dans les groupes placebo et vildagliptine des études 2303 et 2305.

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.

Il n'a pas été déposé de comparaisons directes versus d'autres bithérapies antidiabétiques (comprenant notamment les glinides ou les inhibiteurs des alphaglucohydrolases) permettant de situer la place de l'association sulfamide+vildagliptine.

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. »

³ 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

⁴ 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 alphaglucohydrolases

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
- 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,
- tremblements, prise de poids, céphalées, sensations vertigineuses, asthénie, constipation et rhinopharyngites lorsque vildagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant.

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. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2% lorsque 50 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à un sulfamide hypoglycémiant versus 0,6% pour l'association d'un sulfamide hypoglycémiant et 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 (≥ 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.

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

Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de JALRA dans ses indications en bithérapie orale est qualifié de moyen compte tenu :

- de la quantité d'effet observée sur la baisse de l'HbA1c,
- d'un profil de tolérance, notamment cutanée et cardiaque, mal cerné au vu des caractéristiques peu sévères des patients étudiés et des résultats des études disponibles,
- des incertitudes portant sur la tolérance hépatique.

Il existe des alternatives thérapeutiques en bithérapie orale.

Au vu de l'existence de ces alternatives thérapeutiques et de son rapport efficacité/effets indésirables moyen, la place de JALRA dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est limitée.

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 JALRA est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études versus comparateurs actifs, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la part de JALRA en association à la metformine, par rapport à l'association metformine + glimépiride.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée.

Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de JALRA, en association à un sulfamide hypoglycémiant sur le contrôle glycémique et sur la morbi-mortalité liée au diabète de type 2, par rapport aux bithérapies orales actuellement disponibles.

En l'état actuel des connaissances, on peut difficilement considérer que JALRA soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique, et ce d'autant plus que JALRA n'est utilisable que dans une population très restreinte de patients eu égard aux nombreuses mises en garde et précautions d'emploi de cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour JALRA.

Le service médical rendu par JALRA est important en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide.

4.2. Amélioration du service médical rendu

JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

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 hygiéno-diététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiénodietétiques 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 de JALRA :

La Commission note qu'en association à la metformine, une étude de non infériorité versus comparateur actif (glimépiride) est disponible.

La Commission ne disposant pas d'autre comparaison directe versus d'autres bithérapies, ne peut situer l'apport de cette association par rapport aux bithérapies recommandées. Il existe par ailleurs des alternatives thérapeutiques.

JALRA doit être utilisé principalement en association à la metformine lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

En association à un sulfamide, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, la Commission souligne la place limitée de l'association sulfamide + vildagliptine. En effet les états d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale modérée et sévère au cours desquels l'utilisation de vildagliptine n'est pas recommandée sont également des contre indications de la metformine. L'association sulfamide + vildagliptine ne concernerait donc que les patients intolérants à la metformine, ce qui en pratique est difficilement évaluable et peu documenté.

JALRA n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance cardiaque (III ou IV selon la classification NYHA) et ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN.

4.4. Population cible

La population cible de JALRA 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,
- par 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.

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)⁵ 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

⁵ Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

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 patients⁶.

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, 21,6% en monothérapie par sulfamide.

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

Le pourcentage de patients ayant une contre indication ou une intolérance à la metformine est mal connu. On fait l'hypothèse que 20% des patients pourraient être concernés.

La population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine s'élèverait donc à 297 000 personnes, celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par sulfamide et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication à 53 400 personnes soit un total de patients de 350 400 personnes.

La Commission rappelle qu'il n'est pas recommandé d'utiliser JALRA chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les patients insuffisants cardiaques (stade III ou IV selon NYHA) et que cette spécialité ne doit pas être utilisée chez les insuffisants hépatiques incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN.

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 de JALRA 50 mg (boîtes de 30 et 60 comprimés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîte de 30, 60 et 90 comprimés) dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

La Commission de la transparence avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. La spécialité JALRA devra faire partie de ce suivi post inscription.

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.