

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2012

**GALVUS 50 mg, comprimés**

**B/30 (CIP : 34009 381 951-6 3)**

**B/60 (CIP : 34009 383 221-5 6)**

**B/90 (CIP : 34009 571 465-5 9)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	vildagliptine
Code ATC (2012)	A10BH02 (linhibiteur de la DPP-4 ou gliptine)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) pour les boites de 30 et 60 comprimés <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) pour les 3 conditionnements
Indication concernée	« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en <b>monothérapie</b> chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. »

### **Votes de la Commission de la transparence :**

<b>SMR</b>	<u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale, en monothérapie, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée.
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Sans objet
<b>Recommandations</b>	<u>Avis défavorable à l'inscription</u> de la spécialité GALVUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « <i>en monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</i> »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2007 Date de l'extension d'indication : 30 janvier 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2012 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BH Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) A10BH02 vildagliptine

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une nouvelle indication dans le traitement du diabète de type 2 pour la spécialité GALVUS, à savoir en monothérapie.

La vildagliptine a obtenu une AMM européenne le 26 septembre 2007 dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. Dans son avis du 10 décembre 2008, la Commission avait octroyé :

- "un rapport efficacité/effets indésirables moyen compte de la quantité d'effet observée sur la baisse de l'HbA1c, des incertitudes portant sur la tolérance hépatique et d'un profil de tolérance, notamment cutané et cardiaque, mal cerné au vu des caractéristiques peu sévères des patients étudiés et des résultats des études disponibles
- un SMR important compte tenu des résultats issus des données disponibles tant en termes d'efficacité qu'en termes de tolérance
- une ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2."

Dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire a fourni notamment 5 études pivots. Ces études avaient déjà été soumises au CHMP lors de la demande initiale d'AMM pour la vildagliptine en 2007. A l'époque, le CHMP avait refusé l'octroi de l'AMM en monothérapie et demandé la réalisation d'études complémentaires notamment chez les patients avec insuffisance rénale et insuffisance cardiaque.

L'AMM en monothérapie, après échec des mesures hygiéno-diététiques et en cas d'intolérance ou de contre indication à la metformine, a été octroyée en janvier 2012 sur la base des 5 études pivots précédemment déposées auprès du CHMP et d'une étude de tolérance réalisée chez le patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 :

### En monothérapie :

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

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\*. » (*Indication obsolète ne pouvant être évaluée par la CT, les glitazones n'étant plus disponibles en France*)

\* Indications déjà évaluées par la CT (cf avis du 10 décembre 2008)

## 04 POSOLOGIE DANS LA NOUVELLE INDICATION

---

### « Adultes

En monothérapie, 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.

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.

GALVUS peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir également rubrique 5.2 du RCP).

### 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  $\geq 50$  ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de GALVUS est de 50 mg une fois par jour (voir également rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

GALVUS 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 du RCP).

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir également rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

#### *Population pédiatrique (moins de 18 ans)*

GALVUS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir également rubrique 5.1). »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive, associée à une morbidité et une mortalité importante due aux complications micro et macrovasculaires qu'elle engendre. L'hyperglycémie chronique est l'élément pathogénique primordial des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et l'une des composantes du risque macrovasculaire (coronaropathie, artérite des membres inférieurs).

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 hygiénodététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

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.

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

Les dernières mises à jour des recommandations internationales présentent les orientations découlant des résultats des grands essais (VADT, ACCORD, ADVANCE et résultats du suivi à 10 ans d'UKPDS) et de la mise à dispositions des médicaments incrétinomimétiques.

Les recommandations du NICE<sup>1</sup> permettent notamment de positionner les inhibiteurs de la DPP4 existants en bithérapie ou en trithérapie. Elles suggèrent également que les traitements par les nouveaux médicaments ne puissent être continués que si une baisse significative du taux d'HbA1c est atteinte en 6 mois : -0.5% pour les inhibiteurs de la DPP4, -1% pour l'exénatide (analogue du GLP1).

Les dernières recommandations de l'ADA/EASD<sup>2</sup> proposent également une adaptation de l'objectif cible d'HbA1c (7% pour réduire le risque microvasculaire). Ces recommandations mises à jour en 2012<sup>3</sup> ainsi que celles du SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)<sup>4</sup>, proposent désormais une approche centrée sur le patient avec individualisation des objectifs glycémiques. Elles établissent un guide décisionnel permettant au praticien d'adapter son traitement à la situation du patient.

---

<sup>1</sup> National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. <http://www.nice.org.uk/cg87>

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

<sup>3</sup> Inzucchi S *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012 Jun;35(6):1364-79

<sup>4</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

En monothérapie, le traitement de référence et de 1<sup>ère</sup> intention est la metformine.

En cas d'intolérance (principalement digestive) ou de contre indication (notamment en cas d'insuffisance rénale) à la metformine, ce sont les sulfamides qui sont recommandés.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose et miglitol) et le répaglinide sont des traitements à utiliser en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine ou aux sulfamides.

En cas d'insuffisance rénale, la metformine est contre-indiquée si la clairance glomérulaire est < 60 ml/min et les sulfamides hypoglycémifiants ou l'insuline sont principalement recommandés si l'insuffisance rénale est modérée (clairance entre 30 et 50 ml/min). Seuls l'insuline et le répaglinide sont recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min).

La sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA) dosée à 100 mg et la linagliptine (TRAJENTA) n'ont pas de place, au vu des données disponibles, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 en monothérapie chez des patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou non tolérée. En effet, la Commission ne disposait, lors de son évaluation, que d'études aux nombreuses limites méthodologiques (notamment efficacité modeste, absence d'étude de supériorité versus comparateurs actifs, courte durée d'étude, faible nombre de patients évalués, non inclusion de patients avec antécédents de pathologie cardiovasculaire, taux de patients répondeurs faible, ...) ce qui l'a conduit à attribuer un SMR insuffisant pour la prise en charge par la solidarité nationale pour ces spécialités (cf avis TRAJENTA du 20 juin 2012 et l'avis JANUVIA/XELEVIA 100 mg du 18 juillet 2012).

Dans son avis du 19 septembre 2012 relatif à l'inscription des spécialités JANUVIA/XELEVIA dosées à 25 mg et 50 mg, la Commission a considéré que :

- la sitagliptine dosée à 50 mg, compte tenu des résultats de l'étude de non infériorité versus glipizide et du nombre restreint d'alternatives thérapeutiques, peut être proposée chez le patient diabétique de type 2 avec IR modérée, en cas notamment de contre indication aux sulfamides et avant la mise sous insuline
- la sitagliptine dosée à 25 mg, malgré le faible niveau de preuve des données disponibles mais au vu du peu d'alternatives thérapeutiques, peut être proposée chez le patient diabétique de type 2 avec IR sévère ou terminale, avant la mise sous insuline.

En cas d'échec d'une monothérapie correctement menée avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, le passage à une bithérapie peut être envisagé.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Dans ce cas, il s'agit des médicaments indiqués en monothérapie de seconde ligne chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

### 06.1 Médicaments

DCI	Classe pharmacothérapeutique identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Insulinosécréteurs</b>						
Sulfamides hypoglycémisants et leurs génériques	Non			important		Oui
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	Non	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (renouvellement d'inscription)	important		Oui
répaglinide	Non	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (renouvellement d'inscription)	important		Oui
<b>Gliptines</b>						
sitagliptine	Oui	JANUVIA 100 mg/ XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012 (extension d'indication)	Insuffisant pour le dosage à 100 mg	Sans objet	
sitagliptine	Oui	JANUVIA / XELEVIA 25 mg et 50 mg <sup>5</sup> (MSD, Pierre Fabre)	19 septembre 2012 (inscription)	Faible pour les dosages à 25 mg et 50 mg	ASMR V	
linagliptine	Oui	TRANJENTA (Boehringer Ingelheim)	20 juin 2012 (inscription)	insuffisant		

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► **Conclusion :** parmi les comparateurs cités, les plus pertinents sont les sulfamides hypoglycémisants (cf paragraphe 05. Besoin thérapeutique)

<sup>5</sup> JANUVIA 25 mg et JANUVIA 50 mg sont deux nouveaux dosages destinés à adapter la posologie chez les patients diabétiques de type 2 ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, ou une insuffisance rénale terminale.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Danemark, Grèce, Espagne, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni	OUI	Dans les indications telles que libellées dans l'AMM européenne
Italie	Evaluation en cours	
Norvège, Slovaquie, République Tchèque	NON - aucun dossier n'a été déposé	
Etats Unis	NON – retrait de la demande auprès de la FDA par le laboratoire	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande les données suivantes :

➤ 5 études pivots :

- les études 2301<sup>6</sup> et 2384<sup>7</sup>, randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine administrée aux posologies de 50 mg 1 fois/j, 50 mg 2 fois/j et 100 mg 1 fois/j, en monothérapie, chez des patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ; *Ces études n'ont pas été retenues car les posologies sont hors AMM, réalisées dans une partie de l'indication de l'AMM, les patients relevant de la posologie de 50 mg/j (patients ayant une insuffisance rénale) n'ont pas été inclus, aucun ajustement sur les critères secondaires et les analyses en sous groupes du fait des comparaisons multiples n'a été réalisé et le comparateur n'est pas pertinent.*
- l'étude 2309<sup>8</sup> et sa phase d'extension à 2 ans<sup>9</sup>, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois/j comparées à celles de la metformine administrée à 2 g/j, en monothérapie, selon une hypothèse de non infériorité et d'une durée de 52 semaines ; *étude ne pouvant être retenue car hors AMM. A titre d'information, à 52 semaines, la non infériorité de la vildagliptine par rapport à la metformine n'a pas été démontrée sur la réduction du taux d'HbA1c.*
- l'étude 2327, de non infériorité versus rosiglitazone et sa phase d'extension. *Ces études ne peuvent être retenues par la Commission, les spécialités à base de rosiglitazone n'étant plus commercialisées en France.*
- L'étude 2310<sup>10</sup>, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la vildagliptine à un sulfamide (le gliclazide), chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, après 104 semaines de traitement. *Seule cette étude peut être retenue par la Commission.*

---

<sup>6</sup> Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007; 39:218-223.

<sup>7</sup> Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:132-138.

<sup>8</sup> Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:955-961.

<sup>9</sup> Goke B., Hershon K., Kerr D. et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res* 2008; 40:892-895.

<sup>10</sup> Foley J.E., Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41:905-909.

➤ Des données bibliographiques :

- une étude de non infériorité versus acarbose<sup>11</sup>, réalisée en monothérapie chez des patients naïfs de tout traitement, non retenue car hors indication AMM. En effet, l'acarbose est utilisé en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre indication à la metformine et aux sulfamides mais pas en monothérapie d'emblée.
- deux analyses groupées<sup>12, 13</sup> des données d'évaluation de la vildagliptine dans ses différentes indications AMM, ne pouvant être retenues par la Commission car dans des indications différentes de celle devant être évaluée,
- une étude<sup>14, 15</sup> versus placebo et sa phase d'extension ayant évalué la vildagliptine en monothérapie à la posologie de 50 mg/j. Cette posologie est destinée aux patients en insuffisance rénale (IR), or aucun patient en IR n'a été inclus dans l'étude. *Elle ne peut donc être retenue par la Commission.*

➤ Des données de tolérance :

- une étude<sup>16</sup> versus metformine réalisée chez des patients âgés de plus de 75 ans. Cette étude ne peut être retenue car réalisée à une posologie hors AMM de 100 mg 1 fois/jour.
- une étude (23137) réalisée chez l'insuffisant rénal<sup>17</sup> ayant conduit l'AMM à lever les précautions d'emploi chez l'IR.
- les données issues du dernier PSUR.
- spécifiques au domaine cardiovasculaire.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude 2310

Objectif et méthodologie : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, en monothérapie, la non-infériorité de la vildagliptine au gliclazide, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls, après 104 semaines de traitement.

Critères d'inclusion :

Patients diabétiques de type 2, âgés d'au moins 18 ans, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7,5\%$  et  $\leq 11\%$ ) par un régime alimentaire et l'exercice physique, avec un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 22 et 45 kg/m<sup>2</sup> et n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique depuis au moins 3 mois ou n'ayant pas été traités auparavant plus de 3 mois consécutifs.

<sup>11</sup> Pan C., Yang W., Barona J.P. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25:435-441.

<sup>12</sup> Pratley R.E., Rosenstock J., Pi-Sunyer F.X. et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007; 30:3017-3022.

<sup>13</sup> Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Shao Q., Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:55-64.

<sup>14</sup> Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia\*. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:675-682.

<sup>15</sup> Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:1114-1124.

<sup>16</sup> Schweizer A., Dejager S., Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:804-812.

<sup>17</sup> Lukashevich V., Schweizer A., Shao Q., Groop P.H., Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011.

#### Principaux critères de non inclusion :

- pathologie cardiovasculaire avérée (torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, infarctus du myocarde ou angor instable), ou traitement par angioplastie au cours des 3 derniers mois,
- signes récents ou aggravation d'insuffisance cardiaque dans les 3 mois précédents l'inclusion,
- épisode d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

#### Schéma d'administration :

Ont été randomisés 1 092 patients pour recevoir :

- soit la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois/jour (n=456)
- soit le gliclazide (n=456) à la posologie initiale de 80 mg/jour qui pouvait être augmentée jusqu'à 320 mg/j selon le schéma suivant conforme au RCP : 160 mg/j après 4 semaines de traitement, 240 mg/j après 8 semaines, 320 mg/j après 12 semaines.

Les patients ayant un contrôle glycémique insuffisant après 24 semaines de traitement pouvaient recevoir en plus de la metformine.

#### Critère principal de jugement :

Variation moyenne du taux d'HbA1c à 104 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale.

La vildagliptine devait être considérée comme non-inférieure au gliclazide si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements (vildagliptine – gliclazide) était inférieure à 0,3%<sup>18</sup>.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 371 patients par groupe de traitement pour l'analyse *per protocole* et une analyse de supériorité était prévue sur ce critère si la non infériorité était établie.

#### Critères secondaires de jugement après 104 semaines de traitement :

- variation moyenne de la glycémie à jeun
- variation du poids
- pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <6,5%

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été conduites selon l'âge, l'IMC et l'HbA1c à l'inclusion. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'ayant été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut être exclue. En conséquence, on ne peut conclure sur la base de ces analyses exploratoires qui ne sont pas présentées.

#### Résultats :

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

Les patients étaient âgés en moyenne de 54,8 ans et en majorité obèses (IMC moyen de 30,67 ± 5,25 kg/m<sup>2</sup>).

L'ancienneté du diabète était en moyenne de 2 ans.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,6% et près de 65% des patients avaient un taux d'HbA1c supérieur à 8%. Le taux médian était de 8,4%.

A 2 ans de traitement, les patients traités par gliclazide ont reçu une dose moyenne de 209 mg, 44% des patients du groupe gliclazide ont reçu la dose maximale autorisée de 320 mg/jour, 16,7% la dose de 240 mg/jour.

---

<sup>18</sup> La vildagliptine et le gliclazide ont été utilisés à la posologie optimale recommandée par leur AMM. Le RCP précise cependant que pour le traitement d'entretien par gliclazide, la posologie varie de 1 à 3 comprimés par jour, exceptionnellement 4.

Le seuil de non infériorité retenu est plus restrictif que celui habituellement utilisé dans l'évaluation des antidiabétiques (à savoir 0,4%)

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus (population randomisée)

	Groupe vildagliptine N = 546	Groupe gliclazide N = 546
<b>Age</b>		
Moyen (ans)	55,2	54,2
<65 ans n (%)	426 (78,0)	445 (81,5)
≥75 ans n (%)	16 (2,9)	8 (1,5)
<b>Poids moyen (kg)</b>	84,2	84,3
<b>Indice de Masse Corporelle moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,5	30,8
< 30 kg/m <sup>2</sup>	270 (49,5)	273 (50,0)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	276 (50,5)	272 (49,8)
≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	105 (19,2)	120 (22,0)
<b>Taux d'HbA1c moyen (%)</b>	8,60±1,04	8,69±1,07
<b>Taux d'HbA1c médian (%)</b>	8,4	8,5
<b>Nombre (%) de patients avec HbA1c à l'inclusion</b>		
≤8%	194 (35,5)	181 (33,2)
>8%	352 (64,5)	365 (66,8)
≤9%	381 (69,8)	360 (65,9)
>9%	165 (30,2)	186 (34,1)
<b>Glycémie à jeun moyenne (mmol/L)</b>	10,78	10,81
<b>Ancienneté moyenne du diabète (ans)</b>	2,43	1,86

Critère principal de jugement :

Tableau 2 : évolution du taux d'HbA1c à 104 semaines dans la population per protocole :

Groupe de traitement	N	Moyenne initiale du taux d'HbA1c (ET)	Modification moyenne (ET) à la semaine 104 par rapport au taux initial
vildagliptine	409	8,53 (0,05)	-0,47 (0,08)
gliclazide	409	8,70 (0,05)	-0,61 (0,08)
Différence estimée vildagliptine versus gliclazide			Différence des moyennes (IC à 95 %) : <b>0,13 [-0,06 ; 0,33]</b>

Après 104 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre vildagliptine et gliclazide en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,13% IC95% [-0,06 ; 0,33]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant supérieure au seuil fixé (0,3%), la non infériorité de la vildagliptine par rapport au gliclazide ne peut être établie. Ce résultat est retrouvé dans la population ITT.

Environ 75% des patients de chaque groupe ont terminé l'étude.

A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été maximale sous vildagliptine et sous gliclazide jusqu'à la 32<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent.

Critères secondaires de jugement :

*La non infériorité n'ayant pas été établie sur le critère principal de jugement, les résultats sur ces critères ne peuvent être retenus par la Commission. Ils sont décrits à titre informatif.*

- variation moyenne de la glycémie à jeun :

Après 104 semaines de traitement, la non infériorité de la vildagliptine par rapport au gliclazide n'a pas été établie.

- variation du poids :

Dans la population per protocole, après 104 semaines de traitement, le poids a augmenté de  $0,75 \pm 0,24$  kg dans le groupe vildagliptine et de  $1,60 \pm 0,23$  kg dans le groupe gliclazide, soit une différence de  $-0,85$  kg; IC95% [-1,42 ; -0,27];  $p=0,004$ .

- pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 6,5%

Dans la population per protocole, l'objectif thérapeutique a été atteint par 14,2% des patients sous vildagliptine (58/409) et 15,2% des patients sous gliclazide (62/407).

Un traitement de secours par metformine à la posologie moyenne de 1 500 mg/jour a été administré à 29,7% des patients sous vildagliptine (162/546) et 20,7% des patients sous gliclazide (113/546).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de l'étude 2310

Il y a eu au moins un événement indésirable chez 69,5% des patients sous vildagliptine (379/545) et 73% des patients sous gliclazide (398/545). Ces événements ont été liés au traitement chez 12,1% des patients sous vildagliptine (soit 66 patients) et 18,5% des patients sous gliclazide (101 patients).

Les principaux événements indésirables observés ont été :

- infections (principalement rhinopharyngite et grippe) chez 37,1% des patients sous vildagliptine, 38% des patients sous gliclazide
- troubles gastro-intestinaux, essentiellement de la diarrhée, chez environ 20% des patients (129 sous vildagliptine, 113 sous gliclazide)
- troubles du métabolisme et de la nutrition pour 12,1% des patients du groupe vildagliptine et 10,8% des patients sous gliclazide
- affections du système nerveux, principalement maux de tête, pour 14,8% des patients sous vildagliptine, 12,7% des patients sous gliclazide
- affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif chez environ 25% des patients (138 sous vildagliptine, 135 sous gliclazide)
- affections vasculaires chez 9,5% des patients sous vildagliptine, 11,2% des patients sous gliclazide
- affections cutanées chez 10,8% des patients sous vildagliptine, 14,3% des patients sous gliclazide.

Une hypoglycémie a été rapportée par 4 patients sous vildagliptine (aucun n'ayant eu plus d'un épisode hypoglycémique) et 14 patients sous gliclazide (dont 2 ont eu au moins 2 épisodes hypoglycémiques).

Des arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 32 patients du groupe vildagliptine et 35 du groupe gliclazide.

Un infarctus du myocarde a concerné 7 patients sous vildagliptine, 2 sous gliclazide. Il y a eu 4 cas d'angor instable dans le groupe gliclazide, 2 dans le groupe vildagliptine. Il a été observé 3 cas d'AVC ischémique sous vildagliptine, aucun sous gliclazide. Il y a eu 4 cas d'insuffisance cardiaque dans le groupe gliclazide, aucun dans le groupe vildagliptine.

Au total, 20 événements cardio et cérébro-vasculaires dans le groupe vildagliptine (3,7%) et 26 (4,8%) dans le groupe gliclazide ont été confirmés par le comité d'adjudication indépendant.

## 8.2.2 Données issues de l'étude 23137 chez l'insuffisant rénal

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

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

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

### Critères d'inclusion :

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

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

### Schéma d'administration :

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

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

### Résultats :

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

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

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

La monothérapie concernait 3,7% des patients avec IR modérée (6 sous vildagliptine et 5 sous placebo) et 2,7% des patients avec IR modérée (5 sous vildagliptine et 1 sous placebo).

Globalement, 88% des patients inclus ont terminé l'étude.

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

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

Ces événements sont résumés dans le tableau ci après :

Tableau 3 : principaux événements indésirables observés

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

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

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

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

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

### 8.2.3 Données issues du RCP

#### « 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 GALVUS afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par GALVUS 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  $\geq 3$  fois la LSN, il est recommandé d'arrêter le traitement par GALVUS.

Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter GALVUS. Un traitement par GALVUS ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par GALVUS et d'une normalisation du bilan hépatique.

#### Insuffisance cardiaque

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

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.

### Pancréatite

Depuis la commercialisation, des cas d'effet indésirable de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la vildagliptine. En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine ainsi que les autres médicaments potentiellement suspects doivent être arrêtés. »

## **8.2.4 Données issues du dernier PSUR (période du 1<sup>er</sup> mars 2011 au 29 février 2012) dans l'ensemble des indications de la vildagliptine**

L'analyse des données du dernier PSUR international de GALVUS est en accord avec l'information sur le risque tel qu'il figure dans l'AMM actuelle. La tolérance est étroitement surveillée dans le cadre du PGR international.

- Élévation des transaminases et troubles hépatiques :

En 2011, a été ajoutée, aux mentions préexistantes relatives aux données des essais cliniques sur la tolérance hépatique, la phrase suivante au niveau de la rubrique 4.8. *Effets indésirables* « des cas d'anomalies des bilans hépatiques et des cas d'hépatites, réversibles à l'arrêt du médicament, ont été observés » en post-commercialisation ; 47 événements hépatiques considérés comme inattendus (transaminases supérieures à 10 fois la normale, ictère, insuffisance hépatique...) ont été observés dont 2 décès. Parmi ces 47 cas, 11 concernaient des patients avec des antécédents de maladie hépatique, un cas concernait une pancréatite avec ictère et élévation de transaminases et un autre, une insuffisance cardiaque avec hépatite ischémique possible.

- Angioedème :

L'analyse du PSUR a identifié 121 cas parmi lesquels 17 cas, confirmés par un professionnel de santé, d'angioedème ou œdème de Quincke avec des traitements par IEC associés ainsi que 3 cas non confirmés par un professionnel de santé mentionnant un œdème pharyngé ou de la langue. Les 101 autres cas font état d'angioedème modéré ou de pseudo angioedème dans des localisations autres que pharyngée ou linguale ou non spécifiées dont beaucoup associés à des traitements par IEC concomitants.

- Pancréatite aiguë :

124 cas potentiels ont été recensés. Sur les 64 cas rapportant une pancréatite ou une pancréatite aiguë, 3 décrivaient une pancréatite aiguë nécrosante dont une d'évolution fatale. Les 60 cas restants étaient répartis en augmentation isolée de lipase/amylase ou de transaminase.

- Lésions cutanées :

En mai 2012, une variation a reçu une opinion positive du CHMP concernant l'ajout d'un effet indésirable en post-commercialisation de fréquence inconnue : desquamation ou bulles localisées, ceci à la suite d'une revue des cas de lésions cutanées sous vildagliptine demandée par le CHMP. Le PSUR a mis en évidence 63 cas d'urticaire, 3 cas de vascularite, 4 cas de pemphigoïde bulleuse et 4 autres d'érythème polymorphe, 4 cas de syndrome de Stevens Johnson/épidermolyse toxique dont deux sous allopurinol, 23 cas d'éruption desquamante et 23 autres cas d'éruption, 14 cas de stomatite/ulcération buccale ou oropharyngée, 31 cas de lésions bulleuses et un cas d'ulcère cutané.

- Infections graves :

Sur les 368 événements considérés comme graves, 296 ont été confirmés par un professionnel de santé. Les infections les plus représentées étaient d'ordre respiratoires, digestives, urinaires et enfin à type de sepsis. Sur les 62 décès répertoriés, la moitié avait pour origine une infection respiratoire.

- Fonction cardiaque altérée :

125 cas d'insuffisance cardiaque ont été identifiés dont 2 d'issue fatale, 27 cas d'infarctus du myocarde dont 3 décès, 14 cas de cardiomyopathie, 3 cas de choc cardiogénique/baisse de la fraction d'éjection ainsi que 3 de maladie valvulaire, 2 cas d'insuffisance cardio-pulmonaire (dont 1 décès) et 2 cas de troubles du rythme et enfin 4 troubles cardiaques non spécifiés (dont 1 décès) et une mort subite.

- Événements musculaires avec ou sans utilisation de statine :

Il a été observé 39 cas d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse. Parmi les 27 cas sans utilisation de statine, 18 patients réunissaient des conditions favorables à un trouble musculaire (chute avec immobilisation, alcoolisme, traitements pouvant entraîner des rhabdomyolyse ...), 5 cas avaient un manque important de données pour permettre une évaluation et enfin restaient 4 observations pour lesquelles aucun médicament concomitant, événement intercurrent/habitude de vie ou antécédent ne pouvait être mis en cause.

- Hypoglycémie :

328 cas ont été identifiés dont 2/3 confirmés par un professionnel de santé. Parmi ces 328 cas, 29 cas répondaient à la définition d'une hypoglycémie sévère au sens du PGR (menace vitale ou coma). La majorité des cas comportait des facteurs de risque comme un autre traitement antidiabétique concomitant (insuline, sulfamide hypoglycémiant..), une période de jeûne ou d'exercice, ingestion d'alcool, repas irrégulier ou infection/maladie intercurrente.

- Événements neuro-psychiatriques (dépression) :

10 cas ont été observés dont 8 étaient associés à des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients ayant souvent des antécédents de dépression ou de traitement par antidépresseur, 2 des cas ont été des suicides.

## **8.2.5 Données issues d'autres sources bibliographiques chez les patients en insuffisance cardiaque et données globales concernant la tolérance cardiovasculaire**

Une analyse groupée de l'ensemble des études ayant évalué la vildagliptine (à l'exclusion des études en ouvert), comprenant 184 patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance cardiaque (IC) connue à l'inclusion, dont 131 traités par la vildagliptine (70% d'entre eux à la dose de 50 mg 2 fois/j) et 53 par un comparateur, a été fournie par le laboratoire.

Par rapport à l'ensemble de la population, les patients IC traités par vildagliptine étaient plus âgés (moyenne de 64 ans versus 56 ans dans les groupes comparateur), avaient un IMC un peu plus élevé (32,9 kg/m<sup>2</sup> versus 31,4 kg/m<sup>2</sup>) et un peu plus d'entre eux avaient une insuffisance rénale légère (environ 50% versus environ 30% pour les comparateurs). En revanche, l'équilibre glycémique était comparable (HbA1c moyenne à 8,0% versus 8,2%) et l'ancienneté du diabète également (4,9 ans versus 4,2 ans). Ces caractéristiques étaient similaires pour les patients IC traités par comparateur.

L'incidence globale des événements indésirables chez les patients en IC était de 60,4% sous vildagliptine 50 mg 2 fois/j, de 62,3% sous tout comparateur, et de 77,8% sous placebo, les incidences les plus élevées étant retrouvées dans les catégories « infections » (28,6% sous vildagliptine 50 mg 2fois/j et 32,1% sous comparateurs), « troubles du système nerveux » (23,1% et 20,8%), « troubles gastro-intestinaux » (17,6% et 13,2%), « troubles des tissus musculaires et conjonctifs » (14,3% et 24,5%) et « troubles cardiaques » (13,2% et 15,1%).

Dans une méta-analyse<sup>19</sup> ayant inclus 25 études de phase III (14 en monothérapie, 11 en bithérapie), randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur actif, d'une durée d'au moins 12 semaines, l'objectif était d'évaluer<sup>20</sup> le profil cardiovasculaire et cérébro-vasculaire de la vildagliptine. Cette méta-analyse a inclus 13 570 patients (1 393 sous vildagliptine à 50 mg/j, 6 116 patients sous vildagliptine à 50 mg 2 fois/j et 6 061 patients sous placebo ou comparateur actif) âgés en moyenne de 56 ans (20% étaient âgés de plus de 65 ans), en majorité obèses (IMC moyen de 31,3 kg/m<sup>2</sup>) et avec un taux d'HbA1c à 8,1% et avec des facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, 60% des patients analysés avaient une hypertension artérielle, plus de 40% une dyslipidémie, plus de 30% une insuffisance rénale, environ 40% avaient 2 ou plus facteurs de risque associés et 15% étaient considérés comme à risque élevé<sup>21</sup>.

Le critère principal de jugement était la survenue d'un événement cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire, critère composite défini par les événements suivants : syndromes coronariens aigus, accidents ischémiques transitoires authentifiés à l'imagerie, accidents vasculaires cérébraux et décès d'origine cardiovasculaire.

Une recherche exhaustive des données n'a pas été réalisée. Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

Le risque relatif de survenue d'événements cardio et cérébro-vasculaires par rapport à un placebo ou des comparateurs actifs a été de 0,88 IC95% [0,37 ; 2,11] dans le groupe traité par la vildagliptine à la posologie de 50 mg/j et de 0,84 IC95% [0,62 ; 1,14] dans le groupe traité par la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois/j.

Les auteurs de la méta-analyse ont considéré que la vildagliptine n'était pas associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires.

## 08.3 Résumé & discussion

La vildagliptine, dans l'indication de son AMM en monothérapie a été évaluée principalement dans 2 études.

Une étude randomisée, de non-infériorité, a comparé en double aveugle, pendant 104 semaines, la vildagliptine à un sulfamide, le gliclazide, en monothérapie, chez 1 092 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls.

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 54,8 ans et en majorité obèses. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 2 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,6% et supérieur à 8% chez environ 65% des patients.

Après 104 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre vildagliptine et gliclazide en termes de réduction du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de 0,13% IC95% [-0,06 ; 0,33]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant supérieure au seuil fixé (0,3%), **la non infériorité de la vildagliptine par rapport au gliclazide ne peut être établie**. Ce même résultat est retrouvé dans la population ITT.

Les principaux événements indésirables observés dans les 2 groupes ont été des infections, des troubles gastro-intestinaux et des affections musculo-squelettiques. Le faible nombre d'hypoglycémies (chez 4 patients sous vildagliptine, 14 sous gliclazide), pouvant s'expliquer par la titration progressive du gliclazide, ne peut être analysé qualitativement.

<sup>19</sup> Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan M., Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:485-494.

<sup>20</sup> de façon prospective par un comité indépendant d'adjudication

<sup>21</sup> Risque élevé défini par des antécédents d'événements cardio et cérébro-vasculaires : insuffisance cardiaque, ischémie cérébro-vasculaire et/ou événements thromboemboliques, ischémie cardiaque.

Il est à noter, malgré le niveau de preuve discutable, que le taux de patients répondeurs est faible. En effet, l'objectif thérapeutique a été atteint par environ 15% des patients dans chaque groupe de traitement.

Cette étude n'ayant pas inclus de patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, on ne dispose pas de données dans cette population cible du libellé de l'AMM.

Une étude randomisée 2 :1, stratifiée notamment selon le stade de sévérité de l'insuffisance rénale, a comparé en double aveugle, pendant 24 semaines, 50 mg/j de vildagliptine à un placebo chez 525 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et ayant une insuffisance rénale modérée (n=294) ou sévère (n=221). La vildagliptine et le placebo étaient pris en monothérapie ou associés à un autre antidiabétique préalablement reçu.

L'objectif principal était la tolérance. Les critères d'efficacité (variation du taux d'HbA1c, taux de répondeurs) étaient exploratoires.

A l'inclusion, dans la strate de patients avec IR modérée, les patients étaient âgés en moyenne de 68,6 ans, obèses, diabétiques depuis 15,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,8% et plus de 2/3 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux. Dans la strate de patients avec IR sévère, les patients étaient âgés en moyenne de 64,3 ans, obèses, diabétiques depuis 18,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 7,7% et plus de 3/4 d'entre eux étaient traités par insuline seule ou en association à des antidiabétiques oraux.

Des événements indésirables ont été observés :

- dans la strate avec IR modérée, chez 67,5% des patients (110/163) sous vildagliptine et 72,9% des patients (94/129) sous placebo
- dans la strate avec IR sévère chez 72,6% des patients (90/124) sous vildagliptine et 74,2% des patients (72/97) sous placebo.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement :

- chez 18,4% des patients sous vildagliptine et 20,2% des patients sous placebo dans la strate avec IR modérée,
- chez 21% des patients sous vildagliptine et 17,5% des patients sous placebo dans la strate avec IR sévère.

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

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

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

On ne dispose pas dans cette étude de données :

- de tolérance chez les patients avec une IR terminale
- de tolérance versus les comparateurs actifs (notamment sulfamides, insuline)
- de tolérances robustes avec la vildagliptine en monothérapie (peu de patients inclus). En effet, la monothérapie ne concernait que 3,7% des patients avec IR modérée (6 sous vildagliptine et 5 sous placebo) et 2,7% des patients avec IR modérée (5 sous vildagliptine et 1 sous placebo)
- d'efficacité chez le patient diabétique avec IR.

Il n'y a pas d'étude de supériorité versus comparateur actif.

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité et aucune étude n'est en cours.

Dans la version du PGR en date du 23 février 2012, 3 risques sont identifiés : élévation des transaminases et troubles hépatiques, angioedème et pancréatite aiguë.

Parmi les risques potentiels, on retrouve : lésions cutanées, infections graves, fonction cardiaque altérée, événements musculaires avec ou sans utilisation de statine, hypoglycémie, événements neuropsychiatriques et cancer du sein.

Ces risques font l'objet d'un suivi renforcé dans le cadre du PGR et d'une étude spécifique de suivi de tolérance par la pharmacovigilance française.

Les données de tolérance cardiovasculaire portent sur des effectifs relativement faibles.

## 08.4 Programme d'études

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

- d'une étude observationnelle à long terme dont l'objectif est de comparer la sécurité d'emploi chez 9 000 patients traités par GALVUS et 54 000 patients traités par d'autres antidiabétiques oraux dans la base de données General Practice Research Database (GPRD) – *étude en cours, 1<sup>er</sup> rapport intermédiaire soumis au CHMP en 2010, date de fin non estimable*
- d'une étude d'utilisation qui a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage de GALVUS. 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. Etude terminée, rapport d'étude soumis au CHMP, en cours d'évaluation.
- de deux études cliniques, randomisées, et multicentriques afin d'évaluer la tolérance de GALVUS (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 GALVUS 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). Etudes terminées, rapports d'études soumis au CHMP et support de la levée de restriction obtenue en novembre 2011 chez le patient avec IR modérée à sévère.
- d'une étude clinique randomisée et multicentrique afin d'étudier la tolérance de GALVUS (50 mg/ jour) par rapport à un placebo chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques sur 52 semaines. Etude terminée, rapport d'étude devant être soumis au CHMP en décembre 2012.

## 09 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

*Sans objet (cf paragraphe 010.1)*

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

### 010.1 Service Médical Rendu

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

GALVUS entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

La vildagliptine a été évaluée en monothérapie après échec du régime et de l'exercice physique. Dans cette indication, l'efficacité n'a pas été établie. En effet, la non infériorité versus gliclazide (traitement de référence et de 1<sup>ère</sup> intention en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine) n'a pas été démontrée.

Il n'y a pas de données d'efficacité chez les patients cibles de l'indication AMM ayant une intolérance ou une contre indication à la metformine notamment en cas d'insuffisance rénale.

L'étude de tolérance réalisée chez le patient diabétique et insuffisant rénal n'a pas évalué la monothérapie de façon robuste (peu de patients inclus, 17/525 patients).

Les données d'efficacité sont limitées et l'efficacité ne peut être appréciée par rapport à des comparateurs actifs, notamment les sulfamides. Une étude versus des comparateurs actifs tels que metformine ou sulfamides aurait permis d'apprécier l'apport de cette spécialité en monothérapie ce d'autant plus que la réduction observée avec ces comparateurs, ayant par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité<sup>22</sup>, est élevée (de l'ordre de -1 à -1,5%). On ne dispose pas d'étude de supériorité versus comparateur actif, notamment les sulfamides.

Ainsi, l'intérêt de la vildagliptine en monothérapie ne peut être apprécié.

Depuis la commercialisation de la vildagliptine, des cas d'effets indésirables non identifiés dans les essais cliniques ont été rapportés. Il s'agit notamment de cas de pancréatites, de réactions cutanées, d'infections graves, d'événements neuro-psychiatriques et d'atteintes musculaires.

Les risques concernant notamment la survenue de pancréatites et de réactions allergiques sont mal cernés à long terme et des incertitudes et inquiétudes existent quant au profil de tolérance particulièrement hépatique.

Dans la version du PGR en date du 23 février 2012, 3 risques sont identifiés : élévation des transaminases et troubles hépatiques, angioedème et pancréatite aiguë. Parmi les risques potentiels, on retrouve notamment: altération de la fonction cardiaque, et cancer du sein.

Pour ces raisons, le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS, en monothérapie, ne peut être qualifié.

Cette spécialité, au vu des données disponibles, ne peut être recommandée en monothérapie. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques (principalement metformine et sulfamides). En cas de contre indication à la metformine, sont recommandés principalement les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline en cas d'insuffisance rénale modérée, l'insuline en cas d'insuffisance rénale sévère. En cas d'échec d'une monothérapie correctement menée avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, le passage à une bithérapie peut être envisagé.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

<sup>22</sup> Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998, 352, 854-65

### 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 GALVUS en monothérapie de seconde ligne (patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée) 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 de l'étude de non-infériorité versus comparateur pertinent (le gliclazide), il n'est pas attendu d'impact de la part de GALVUS sur le contrôle glycémique et donc sur la morbi-mortalité des patients traités par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

De plus, il existe une incertitude quant à la transposabilité de ces résultats à la pratique courante dans la mesure où cette étude n'incluait aucun patient pour lesquels la metformine était contre-indiquée ou mal tolérée.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité GALVUS n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique.

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

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GALVUS en monothérapie, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

## 010.3 Population cible

Sans objet

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de la spécialité GALVUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « *en monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication* ».**