



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 décembre 2008

GALVUS 50 mg, comprimé

B/30 (CIP : 381 951-6)

B/60 (CIP : 383 221-5)

B/90 (CIP : 571 465-5)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

vildagliptine

Liste I

Code ATC : A10BH02

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 26 septembre 2007, modifiée le 25 janvier 2008

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour les conditionnements en boîte de 30 et 60

Inscription Collectivités pour le conditionnement en boîte de 90

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vildagliptine

1.2. Originalité

La vildagliptine, hypoglycémiant oral, appartient à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) dont l'administration entraîne une augmentation des taux des hormones incrélines.

1.3. 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. »

1.4. Posologie (Cf RCP)

« Adultes

En association à la metformine ou à une thiazolidinedione, 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 une thiazolidinedione ou 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).

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 GALVUS 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

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).

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)

GALVUS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents compte tenu de l'absence de données. »

1.5. 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 en hémodialyse présentant une insuffisance rénale terminale (IRT). L'utilisation de GALVUS n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

GALVUS ne doit pas être utilisé chez les patients ayant 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 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 ≥ 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 re débuté à la suite d'un arrêt de traitement par GALVUS 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, 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 (2008)

- 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 100 mg (sitagliptine)
- XELEVIA 100 mg (sitagliptine)

Ces spécialités sont indiquées :

- « chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'un agoniste des récepteurs PPAR γ (thiazolidinedione) est appropriée, 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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments antidiabétiques oraux pouvant être ajoutés à la metformine, à un sulfamide ou à une glitazone 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
 - Glitazones
 - Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - Glinide
 - Incrétino mimétique par voie injectable, exénatide (BYETTA)
- 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 :
 - Glitazones
 - Inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
 - Glinide
 - Incrétino mimétique par voie injectable, exénatide (BYETTA)
- 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 glitazone en monothérapie : sans objet

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.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé à l'appui de sa demande :

- six études cliniques comparatives,
- une analyse des données de tolérance à partir des résultats combinés des essais cliniques,
- les données de tolérance issues des premiers PSURs.

3.1. Résultats d'efficacité

L'analyse des données d'efficacité de la vildagliptine en association à d'autres antidiabétiques oraux est issue de 6 études cliniques déposées par le laboratoire :

- **trois études vildagliptine (50 mg/j ou 2x50mg/j) versus placebo,**
 - **étude 2303**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule
 - **étude 2305**, réalisée en association au glimépiride³ chez des patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide seul
 - **étude 2304**, réalisée en association à la pioglitazone⁴ chez des patients insuffisamment contrôlés par la pioglitazone seule
- **une étude vildagliptine versus pioglitazone,**
 - **étude 2354**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes)
- **une étude vildagliptine versus glimépiride,**
 - **étude 2308IA**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes)
- **une étude vildagliptine versus glitazones,**
 - **étude 23119**, réalisée en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (non déposée auprès des autorités d'enregistrement européennes).

3.1.1. Etudes versus placebo : 2303⁵, 2305⁶, 2304⁷

Objectif et méthodologie :

Ces trois études comparatives, randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine en association à la metformine ou au glimépiride ou à la pioglitazone par rapport à un placebo, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 11\%$) par une monothérapie par metformine (étude 2303) ou par glimépiride (étude 2305) ou par pioglitazone (étude 2304).

Traitements de l'étude 2303, en association à metformine :

Cinq cent quarante quatre patients (N=544), âgés de 18 à 78 ans, ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines l'un des trois traitements :

- vildagliptine 50 mg/j, 1 fois/jour et metformine ≥ 1500 mg/jour (N = 177)
- vildagliptine 100 mg/j, 50 mg 2 fois/jour et metformine ≥ 1500 mg/jour (N = 185)
- placebo et metformine ≥ 1500 mg/jour (N=182).

3 Classe des sulfamides hypoglycémifiants, spécialités à base de glimépiride : AMAREL et génériques

4 Classe des glitazones, spécialités à base de pioglitazone : ACTOS 15 mg et 30 mg

5 Bosi E et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007; 30:890-895 et rapport d'étude

6 Garber AJ et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes, Obes. Metab. 2008; 10: 1-10 et rapport d'étude

7 Garber AJ et al Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes. Metab. 2007;9:166-174.

Avant la randomisation, les patients recevaient depuis au moins 3 mois de la metformine, à dose stable ≥ 1500 mg/jour pendant 4 semaines.

Traitements de l'étude 2305, en association au glimépiride :

Cinq cent quinze patients (N=515), âgés de 18 à 80 ans, ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines l'un des trois traitements :

- vildagliptine 50 mg/j, 1 fois/j et glimépiride ≤ 4 mg/j (N=170),
- vildagliptine 100 mg/j, 50mg 2 fois/j et glimépiride ≤ 4 mg/j (N=169),
- placebo et glimépiride ≤ 4 mg/j (N=176).

Avant la randomisation les patients recevaient depuis au moins 3 mois un sulfamide hypoglycémiant, à dose stable (glimépiride ≥ 2 mg/j, glipizide $\geq 7,5$ mg/j, glyburide $\geq 7,5$ mg/j) pendant 4 semaines. Les doses de glimépiride pouvaient être réduites en cours d'étude en cas d'hypoglycémie.

Traitements de l'étude 2304, en association à pioglitazone :

Quatre cent soixante trois patients (N=463), âgés de 18 à 80 ans ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines l'un des trois traitements :

- vildagliptine 50 mg/j, 1 fois/j et pioglitazone 45 mg/j (N=147),
- vildagliptine 100 mg/j, 50mg 2 fois/j et pioglitazone 45 mg/j (N=158),
- placebo et pioglitazone 45 mg/j (N=158).

Avant la randomisation les patients recevaient depuis au moins 3 mois une glitazone (pioglitazone >30 mg ou rosiglitazone >4 mg), puis pioglitazone 45 mg/j pendant 4 semaines, cette dose était ensuite maintenue pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 18 ans, avec un taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 11\%$, sans signes d'insuffisance rénale⁸, d'antécédents cardiaques récents⁹ ou d'insuffisance hépatique¹⁰, et insuffisamment contrôlés :

- étude 2303 : par un traitement par metformine (≥ 1500 mg/j) en monothérapie
- étude 2305 : par un traitement par glimépiride ≤ 4 mg/j en monothérapie
- étude 2304 : par un traitement par pioglitazone 45 mg/j en monothérapie.

Critère principal d'efficacité : variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport au placebo

Parmi les critères secondaires :

- variation moyenne de la glycémie à jeun à 24 semaines de traitement par rapport au placebo
- pourcentage de patients avec HbA1c $\leq 6,5\%$ à 24 semaines de traitement

Résultats

Les résultats de ces études (tableaux 1,2,3) sont issus de l'analyse des patients avec une valeur de base d' HbA1c $\geq 7,4\%$ lors de la sélection, ayant reçu au moins une dose, avec une valeur de base et au moins une valeur ultérieure d'HbA1c valides (ITT modifiée).

Les taux moyens initiaux d'HbA1c étaient de 8,4 % (étude 2303), 8,5% (étude 2305) et 8,7% (étude 2304).

8 Etude 2303 (association à metformine) : créatininémie sérique $> 1,5$ mg/dL (132 μ mol/L) pour les hommes, $> 1,4$ mg/dL (123 μ mol/L) pour les femmes, ou clairance de la créatinine anormale ; études 2304 et 2305 (association au glimépiride et pioglitazone) : créatininémie sérique $> 2,5$ mg/dL (220 μ mol/L)

9 Antécédents de torsades de pointe, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire, intervention coronaire percutanée au cours des 3 derniers mois, au cours des 6 derniers mois : IDM, pontage coronarien ou angor instable, Insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement ; anti-arythmique de classe Ia, Ib, Ic ou III, à l'ECG : bloc auriculo-ventriculaire de second degré (Mobitz 1 et 2), bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré QTc allongé (> 500 ms)

10 Pathologie hépatique telle que cirrhose ou hépatite chronique évolutive, anomalies biologiques significatives :ALAT, ASAT > 3 LSN, Bilirubine $> 1,3$ fois LSN lors de la visite de suivi

Tableau 1 – Etude 2303 : en association à metformine

	metformine associée à		
	Vildagliptine 50mg/j	Vildagliptine 2x 50 mg /j	placebo
N (randomisés)	177	185	182
N (ITT modifiée)	143	143	130
Age moyen (ans)*	54.2 ± 9.8 ans (extrêmes 23 à 79 ans)		
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	32.7 ± 5.4 kg/m2 (extrêmes 19 à 47.4)		
• Variation de l'HbA1c (en %)			
HbA1c moyenne initiale (SD)	8.38 (0.08)	8.38 (0.09)	8.30 (0.08)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée (SD)	-0.51 (0.10)	-0.88 (0.10)	+0.23 (0.10)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%	-0.73 (0.14) (-1.00,-0.47) p ** <0.001	-1.10 (0.14) (-1.37,-0.84) p ** <0.001	
• Variation de la glycémie à jeun (g/l)			
Glycémie à jeun initiale (SD)	1.74 (0.03)	1.78 (0.04)	1.81 (0.04)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0.03 (0.04)	-0.18 (0.04)	+0.12 (0.04)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%	-0.15 (0.05) (-0.25,-0.05) p=0.003	-0.30 (0.05) (-0.40,-0.20) p <0.001	
• % de patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6.5%	9.2 % p=0.04	18.2% p <0.001	3.1%

* population ITT modifiée

** selon modèle ANCOVA

dose moyenne de metformine : 2100 mg/j

Tableau 2 - Etude 2305 : en association au glimépiride

	Glimépiride associé à		
	Vildagliptine 50mg/j	Vildagliptine 2x 50 mg /j	placebo
N (randomisés)	170	169	176
N (ITT modifiée)	132	132	144
Age moyen (ans)*	58.2 ± 10.7 ans (extrêmes 26 à 82 ans)		
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	31.3 ± 5.3 kg/m2 (extrêmes 21 à 47.4)		
• Variation de l'HbA1c (en %)			
HbA1c moyenne initiale (SD)	8.53 (0.08)	8.55 (0.09)	8.53 (0.08)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée (SD)	-0.58 (0.10)	-0.63 (0.09)	+0.07 (0.09)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%	-0.64 (0.13) (-0.90,-0.39) p ** <0.001	-0.70 (0.13) (-0.95,-0.44) p ** <0.001	
• Variation de la glycémie à jeun (g/l)			
Glycémie à jeun initiale (SD)	1.89 (0.05)	1.88 (0.04)	1.86 (0.04)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0.06 (0.04)	-0.08 (0.04)	+0.03 (0.04)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%	-0.09 (0.06) (-0.20,-0.02) p=0.118 NS	-0.11 (0.06) (-0.22,-0.00) p =0.056 NS	
• % de patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6.5%	11.4 % p=0.137	13.6% p=0.041	6.3%

* population ITT modifiée

** selon modèle ANCOVA

dose de glimépiride baissée à 2 mg/j pour 5 patients (1 du groupe vildagliptine 50 mg/j , 3 du groupe vildagliptine 2x50mg/j et 1 du groupe PCB)

Tableau 3 - Etude 2304 : en association à pioglitazone

	Pioglitazone 45 mg/j associé à		
	Vildagliptine 50mg/j	Vildagliptine 2x 50 mg /j	placebo
N (randomisés)	147	158	158
N (ITT modifiée)	124	136	138
Age moyen (ans)*	54,3 ± 9.4ans (extrêmes 25 à 81 ans)		
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	32.3 ± 5.5 kg/m2 (extrêmes 22 à 48 ans)		
• Variation de l'HbA1c (en %)			
HbA1c moyenne initiale (SD)	8.62 (0.09)	8.69 (0.11)	8.72 (0.10)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée (SD)	-0.76 (0.10)	-0.97 (0.10)	-0.30 (0.10)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée (SD) IC 95%	-0.46 (0.14) (-0.73,-0.19) p * =0.001	-0.67 (0.14) (-0.94,-0.40) p * * <0.001	
• Variation de la glycémie à jeun (g/l)			
Glycémie à jeun initiale (SD)	1.86 (0.05)	1.79 (0.05)	1.81 (0.05)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-0.15 (0.04)	-0.20 (0.04)	-0.08 (0.04)
Différence par rapport au placebo, moyenne ajustée IC 95%	-0.06 (0.05) (-0.17, 0.04) p=0.243 NS	-0.12 (0.05) (-0.23,-0.01) p =0.025	
• % de patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6.5%	19.4 % p=0.090 NS	23.5% p=0.011	11.8%

* ITT modifiée ** selon modèle ANCOVA

Sur le critère de jugement principal :

Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante :

- chez les patients sous metformine+vildagliptine que chez ceux sous metformine seule (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -1,10 %, IC95% [-1,37 ; -0,84] ; p<0,001 dans l'étude 2303)
- chez les patients sous glimépiride+vildagliptine que chez ceux sous glimépiride seul (différence entre vildagliptine 50 mg/j et placebo : -0,64 %, IC95% [-0,90 ; -0,39] ; p<0,001 dans l'étude 2305)
- chez les patients sous pioglitazone+vildagliptine que chez ceux sous pioglitazone seule (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -0,67%, IC95% [-0,94 ; -0,40] ; p<0,001 dans l'étude 2304).

Sur les critères secondaires d'efficacité :

Glycémie à jeun :

- la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante :
 - chez les patients traités par metformine + vildagliptine 2x 50mg/j que chez ceux traités par metformine seule : -0,18 g/l versus +0,12 g/l (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -0,30 g/l, IC95% [-0,40 ; -0,20] ; p <0,001) dans l'étude 2303,
 - chez les patients traités par pioglitazone + vildagliptine 2x 50 mg/j que chez ceux traités par pioglitazone seule : -0,20 g/l versus -0,08 g/l (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -0,12 g/l, IC95% [-0,23 ; -0,01] ; p =0,025) dans l'étude 2304.
- la variation de la glycémie à jeun n'a pas été différente entre les groupes traités par glimépiride + vildagliptine et glimépiride seul dans l'étude 2305.

Pourcentage de patients ayant atteint une HbA1c ≤ 6,5% :

- il a été plus important :
 - dans le groupe traité par metformine + vildagliptine 2x50 mg/j que dans le groupe metformine seule (18,2% versus 3,1% ; p<0,001) de l'étude 2303,
 - dans le groupe traité par pioglitazone + vildagliptine 2x50 mg/j que dans le groupe pioglitazone seule (23,5% versus 11,8%. p=0,011) de l'étude 2304.
- il n'a pas été différent dans les groupes traités par glimépiride + vildagliptine 50 mg/j et glimépiride dans l'étude 2305.

3.1.2 Etude versus comparateur actif : association metformine + pioglitazone, étude 2354¹¹

Objectif et méthodologie :

Cette étude randomisée en double aveugle avait pour objectif principal de démontrer la non infériorité de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + pioglitazone sur la baisse de l'HbA1c, chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 18 à 77 ans insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c ≥ 7,5% et ≤ 11%) par une monothérapie par metformine à dose stable ≥ 1500 mg/jour¹². Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des pathologies cardiaques¹³, une insuffisance rénale¹⁴ ou des troubles hépatiques¹⁵.

11 rapport d'étude et Bolli G et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin : a 24 week, randomised, double blind study. Diabetes, Obes. And Metab. 2008;10 :82-90

12 traité par metformine depuis 3 mois, à la dose de 1500 mg/j au moins depuis 4 semaines

13 Torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, intervention coronarienne de moins de 3 mois, dans les 6 mois infarctus du myocarde, pontage aorto coronarien, angor instable, AVC, insuffisance cardiaque (I à IV NYHA), bloc AV 2 nd et 3 ème degré, intervalle onde QT prolongé (>500 ms), traitement avec des antiarythmiques de classe Ia, Ib,Ic,III

14 créatinine sérique ≥ 132 micromole/L homme et ≥ 123 micromole/L femme

15 maladie hépatique telle que cirrhose ou insuffisance hépatique chronique active, ALT ou AST >2.5 fois à la normale.

Schéma d'administration: 576 patients ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines :

- vildagliptine 50 mg/j, 2 fois/jour, associé à metformine ≥ 1500 mg/jour (N= 295) ou
- pioglitazone 30 mg/j, 1 fois/jour, associé à metformine ≥ 1500 mg/jour (N= 281)

Critère principal de jugement¹⁶: variation moyenne du taux d'HbA1c à 24 semaines de traitement par rapport à la valeur de base

L'association vildagliptine/metformine devait être considérée comme non inférieure à l'association pioglitazone/metformine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux associations (vildagliptine/metformine - pioglitazone/metformine) était inférieure à 0,4% (le seuil de non infériorité a été fixé à 0,3% par la suite, par un amendement au protocole).

Parmi les critères secondaires d'efficacité: après 24 semaines de traitement, glycémie à jeun et pourcentage de patients avec HbA1c $\leq 6,5\%$

Résultats :

Les résultats présentés dans le tableau 4 sont issus de l'analyse per protocole. Trente trois patients (11,2%) du groupe vildagliptine (N=295) et 37 patients (13,2%) du groupe pioglitazone (N=281) ont interrompu leur traitement en raison d'un manque d'efficacité (2,7% versus 2,8%), d'événements indésirables (2,7% versus 3,2%) ou pour d'autres raisons.¹⁷

Le taux moyen initial d'HbA1c était d'environ 8,4% ; 42,2% des patients de la population randomisée avaient des taux initiaux d'HbA1c $\leq 8\%$ et 24,7% des valeurs $> 9\%$.

Tableau 4 - Etude 2354 : metformine / vildagliptine versus metformine/pioglitazone

		Metformine associée à	
		vildagliptine 2x 50 mg/j	pioglitazone 30 mg/j
N (randomisés)		295	281
N (en per protocole)		264 (89,5%)	246 (87,5%)
Age moyen (ans)*		56.6 ± 9.5 ans (extrêmes 29 à 77 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m2) *		32.1 ± 5.4 kg/m2 (extrêmes 22 à 46.8)	
• Variation de l'HbA1c (en %) par rapport à l'état initial			
HbA1c moyenne initiale (SD)		8.41 (0.06)	8.40 (0.06)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée (SD)		-0.88 (0.05)	-0.98 (0.06)
Différence entre les traitements, moyenne ajustée (IC 95%)		-0.10 (0.08) (-0.05,-0.26)* *	
• Variation moyenne de la glycémie à jeun (g/l)			
Glycémie moyenne à l'inclusion (SD)		1.97 (0.03)	1.98 (0.03)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée SD		-0.24 (0.02)	-0.37(0.03)
Différence entre les traitements, moyenne ajustée (IC 95%)		0.13 *** (0.06, 0.20)	
• % de patients avec un taux d'HbA1c ≤ 6.5 % à 24 semaines		19.7%	17.9%

*population randomisée **modèle ANCOVA *** marge de non infériorité 0.6 mmol/l soit 0.108 g/l (1 mmol/l =18.02 mg/dl)
dose moyenne de metformine sur la durée totale de l'étude : 2020 mg /j (452), 60.7% des patients du groupe vildagliptine et 57.7% des patients du groupe pioglitazone ont reçu des doses de metformine ≥ 2000 mg/j.

Sur le critère de jugement principal : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux associations (vildagliptine/metformine - pioglitazone/metformine) ayant été inférieure au seuil de non infériorité fixé (0,3%), la non infériorité de l'association vildagliptine/metformine par rapport à l'association pioglitazone/metformine a été établie.

Sur les critères secondaires d'efficacité : aucune différence sur le pourcentage de patients avec un taux HbA1c $\leq 6,5\%$ à 24 semaines n'a été observée entre les deux traitements.

La non infériorité de l'association metformine/vildagliptine par rapport à l'association metformine/pioglitazone n'a pas été établie sur la diminution de la glycémie à jeun.

16 Amendement au protocole : levée de l'aveugle à 24 semaines.

17 Retrait du consentement : 2,4% vs 5%, violation de protocole 1,4% vs 0,4%, perdus de vue 1,7% vs 1,4% , problèmes administratifs 0,3% vs 0,4%.

3.1.3. Etude versus comparateur actif : association metformine + glimépiride, étude 2308IA analyse intermédiaire à 1 an (en cours de publication)

Objectif principal : démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'association metformine + vildagliptine (GALVUS) 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 critère principal de cette étude était l'évaluation de l'échec du contrôle glycémique (défini par un taux d' $HbA1c >8,0\%$).

Le protocole de cette étude prévoyait une analyse intermédiaire à 1 an¹⁸ 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' $HbA1c$.

Méthodologie : étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle.

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2, âgés de 18 à 73 ans, insuffisamment contrôlés (taux d' $HbA1c >6,5\%$ et $\leq 8,5\%$) par une monothérapie par metformine à dose stable ≥ 1500 mg/jour¹⁹ avec un IMC compris entre 22 et 45 kg/m².

Note : les critères d'inclusion étaient similaires aux autres études sauf pour les taux d' $HbA1c$. Rappelons que parmi les critères de non inclusion figuraient les patients atteints d'affections cardiaques²⁰, ayant une insuffisance rénale²¹ ou des troubles hépatiques²². En conséquence, les patients inclus ne présentaient que très peu de complications cardiaques, rénales ou hépatiques.

Schéma d'administration :

Les patients traités par des doses stables de metformine (≥ 1500 mg/j) ont été randomisés pour recevoir soit la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois/j, soit le glimépiride. La dose initiale de glimépiride a été de 2 mg/j. Puis cette dose a été titrée progressivement par palier jusqu'à un maximum de 6 mg/j. La dose quotidienne moyenne de glimépiride reçue à 1 an a été de 4,5 mg/j.

Critère principal de jugement :

Variation de l' $HbA1c$ entre l'inclusion et la fin de l'étude (à 1an)

L'association metformine + vildagliptine devait être considérée comme non inférieure à l'association metformine + glimépiride si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence sur le critère variation du taux d' $HbA1c$ entre les deux traitements (association metformine/ vildagliptine – association metformine/glimépiride) était inférieure à 0,3%.

Note : le choix du comparateur est pertinent (l'association metformine/sulfamide est une bithérapie de référence). Le glimépiride et la metformine ont été utilisés à la posologie optimale recommandée par leur AMM. Le seuil de non infériorité choisi, 0,3%, est plus restrictif que celui utilisé habituellement (0,4%).

18 Le protocole prévoyait que cette analyse intermédiaire à un an devait être réalisée dès que 2 800 patients avaient complété 52 semaines de traitement dans l'étude principale.

Une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre.

19 traité par metformine depuis 3 mois, à la dose de 1500 mg/j au moins depuis 4 semaines

20 Torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, intervention coronarienne de moins de 3 mois, dans les 6 mois infarctus du myocarde, pontage aorto coronarien, angor instable, AVC, insuffisance cardiaque (I à IV NYHA), bloc AV 2nd et 3ème degré, intervalle onde QT prolongé (>500 ms), traitement avec des antiarythmiques de classe Ia, Ib, Ic, III

21 créatinine sérique ≥ 132 micromole/L homme et ≥ 123 micromole/L femme

22 maladie hépatique telle que cirrhose ou insuffisance hépatique chronique active, ALT ou AST >2.5 fois à la normale.

Critères secondaires de jugement :

- Variation moyenne de la glycémie à jeun à 1 an de traitement
- Variation du poids
- Pourcentage de patients répondeurs défini par le pourcentage de patients atteignant une valeur cible prédéfinie d'HbA1c à 1 an (HbA1c<7%, HbA1c ≤6,5%, HbA1c ≤6% et diminution du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion ≥0,5% et ≥0,7%)
- Coefficient d'échec du contrôle glycémique entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois de traitement (ce coefficient représente la pente de la courbe de variation de l'HbA1c. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse).

Résultats : (population ITT)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires. Les patients étaient :

- âgés en moyenne de 57,5 ans (25% des patients étaient âgés de 65 ans et plus),
- en majorité obèses (IMC moyen de 31,8 kg/m², environ 58% des patients avaient un IMC≥30 kg/m², 26% un IMC≥35 kg/m²).

L'ancienneté du diabète était de 5,7 ans et les patients étaient traités par metformine depuis 3 ans en moyenne, à la posologie moyenne de 1 898 mg/j.

A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 7,3%. La majorité des patients (86%) avaient une HbA1c ≤8%.

Critère principal :

Tableau 5 : évolution du taux d'HbA1c (population PP) :

Groupe de traitement	n	Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (DS)	Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (DS)	Différence/comparateur moyenne (DS)	IC 97,5%
vildagliptine + metformine	1118	7,33 (0,02)	-0,44 (0,02)	0,09 (0,03)	(0,02 ; 0,16)
glimépiride + metformine	1072	7,36 (0,02)	-0,53(0,02)		

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

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Des analyses en sous groupes (en fonction de l'âge, de l'IMC et de l'HbA1c initiale) prévues au protocole ont été fournies par la firme. Aucun test statistique n'ayant été réalisé, les résultats de ces analyses en sous groupes de type exploratoire ne seront pas décrites.

Critères secondaires :

- Variation moyenne de la glycémie à jeun à 1 an de traitement : aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

- Variation du poids :

A 1an 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).

- Pourcentage de patients répondeurs défini par le pourcentage de patients atteignant une valeur cible prédéfinie d'HbA1c à 1 an (HbA1c<7%, HbA1c ≤6,5%, HbA1c ≤6% et diminution du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion ≥0,5% et ≥0,7%) :

Tableau 6 :

	vildagliptine + metformine n (%)	glimépiride + metformine (%)	p
Population Per Protocole	N= 1118	N= 1072	
Au moins un des critères	712 (63,7)	716 (66,8)	NS
HbA1c < 7%	427/789 (54,1)	415/748 (55,5)	NS
HbA1c ≤ 6.5%	381/1043 (36,5)	440/1014 (43,4)	0,001
HbA1c ≤ 6.0%	134/1116 (12,0)	174/1069 (16,3)	0,004
Réduction d'HbA1c ≥ 0.7%	452 (40,4)	502 (46,8)	0,003
Réduction d'HbA1c ≥ 0.5%	602 (53,8)	621 (57,9)	NS
Population ITT	N= 1359	N=1321	
Au moins un des critères	820 (60,4)	843 (64,0)	NS
HbA1c < 7%	477/920 (51,8)	477/873 (54,6)	NS
HbA1c ≤ 6.5%	425/1230 (34,6)	497/1207 (41,2)	0,001
HbA1c ≤ 6.0%	160/1354 (11,8)	208/1311 (15,9)	0,002
Réduction d'HbA1c ≥ 0.7%	501 (36,9)	563 (42,7)	0,002
Réduction d'HbA1c ≥ 0.5%	687 (50,6)	718 (54,5)	0,044

Au stade de la bithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 6,5%. Cet objectif a été atteint par 36,5% des patients du groupe metformine + vildagliptine contre 43,4% des patients du groupe metformine + glimépiride. Cette différence a été statistiquement significative.

3.1.4. Etude versus comparateur actif : association metformine + glitazone, étude US GALIANT-23119 (en cours de publication) :

Cette étude randomisée, ouverte, d'une durée de 12 semaines, a comparé l'association metformine + vildagliptine, administrée à la posologie de 100 mg 1 fois/jour à l'association metformine + glitazone (pioglitazone dans 74% des cas) chez 2 664 patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, suivis en médecine de ville aux Etats Unis.

Cette étude ne peut être retenue par la Commission compte tenu :

- de sa courte durée,
- du fait qu'elle n'a été réalisée qu'aux Etats Unis ce qui pose le problème de la transposabilité des données,
- et surtout du fait qu'elle a été réalisée avec la vildagliptine administrée à la posologie de 100 mg 1 fois/j non conforme au RCP européen. L'AMM n'a pas été octroyée en Europe à GALVUS 100 mg compte tenu du profil de tolérance peu favorable notamment hépatique observé à cette dose au cours des essais cliniques.

3.2. Données de tolérance

La tolérance de la vildagliptine a été estimée à partir des données :

- des études en monothérapie (hors AMM), d'une durée ≥ à 12 et ≤ 52 semaines, regroupées dans une base de données combinées de 8 essais cliniques (de phase II (2202, 2205) et de phase III (2329, 2301, 2384, 2327, 2309, 2355 – un des bras), ayant inclus au total 2 264 patients
- des études en association d'une durée ≥ à 12 et ≤ 52 semaines, regroupées dans une seconde base de données combinées (de phase II 2204 et 2204^{E1}, phase III 2303) et de 4 études cliniques (2304, 2305, 2311(hors AMM en association à l'insuline), 2355 - deux des bras), ayant inclus au total 1 520 patients.

L'évaluation de la tolérance hépatique est issue d'un dossier complémentaire regroupant l'ensemble des études cliniques contrôlées du dossier initial, complétées de données hépatiques issues des études cliniques terminées plus récemment (juillet 2007), de données de tolérance à long terme (issues des extensions d'étude pour des durées de traitement $\geq$ 52 semaines), d'analyses intermédiaires d'études en cours et de notifications spontanées rapportées dans les pays où le produit est déjà commercialisé. Un total d'environ 7400 patients traités par GALVUS a été pris en compte pour l'appréciation de la tolérance hépatique.

3.2.1. Selon le RCP (paragraphe 4.8)

« Sur un total de 3 784 patients traités par la vildagliptine 50 mg/j ou 100 mg/j²³ dans des études contrôlées d'une durée d'au moins 12 semaines²⁴, 2 264 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1 520 en association à un autre médicament, 2 682 patients ont reçu 100 mg/j de vildagliptine et 1 102 patients ont reçu 50 mg/j de vildagliptine.

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelle clinique et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2%, 0,3% et 0,2% pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives.

De rares cas d'angioedème ont été rapportés à un taux comparable à celui observé dans les groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). La majorité des événements ont été d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

En association à la metformine

Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association à la metformine, il ne s'est produit aucune sortie d'essai due à des effets indésirables dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association à la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine.

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1% chez les patients recevant 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine (fréquents) et de 0,4% chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine (peu fréquents). Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+0,2 kg et -1,0 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dans les études en double aveugle (n= 208)²⁵ ont été : tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, nausées.

En association à un sulfamide hypoglycémiant

Dans les essais cliniques contrôlés avec 50 mg de vildagliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des sorties d'essai dues à des effets indésirables a été de 0,6% dans le groupe traité par 50 mg par jour de vildagliptine en association à un sulfamide

23 2x50mg/j ou 1x100 mg/j

24 ont été exposés à une durée de traitement $\geq$ 52 semaines : 274 patients

25 Données poolées des études 2303 (phase III) et 2204 (phase II) N=208

hypoglycémiant versus 0% dans le groupe traité par le placebo en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2 % lorsque 50 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au glimépiride versus 0,6 % pour l'association du placebo au glimépiride. Aucun épisode hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans les essais cliniques, aucune variation du poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée lorsque 50 mg par jour vildagliptine ont été ajoutés au glimepiride (-0,1 kg et -0,4 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dans les études chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine dans les études en double aveugle (n= 170) ont été : tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, asthénie.

En association à une thiazolidinedione

Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association à une thiazolidinedione, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association à une thiazolidinedione ni dans le groupe traité par le placebo en association à une thiazolidinedione.

Dans les essais cliniques, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents chez les patients recevant la vildagliptine en association avec la pioglitazone (0,6%) ; mais ces épisodes ont été fréquents chez les patients recevant le placebo en association avec la pioglitazone (1,9%).

Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans l'étude en association à la pioglitazone, les augmentations de poids par rapport aux valeurs initiales étaient de 1,4 et 2,7 kg avec le placebo et avec 100 mg par jour de vildagliptine respectivement.

Lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au traitement de fond par la pioglitazone à une dose maximale (45 mg une fois par jour), l'incidence des oedèmes périphériques a été de 7,0% en comparaison à 2,5% pour la pioglitazone en monothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$) chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en association à une thiazolidinedione (N=158) ont été : prise de poids, oedèmes périphériques. »

3.2.2. Etude 2354 : vildagliptine/metformine versus pioglitazone/metformine, non déposée aux autorités d'enregistrement

Des événements indésirables ont été observés chez 60% des patients du groupe vildagliptine (N=295) versus 56,4% de ceux du groupe pioglitazone (N=281).

Les événements indésirables plus fréquemment observés dans le groupe vildagliptine ont été : des troubles gastro intestinaux (15,9% versus 8,9%) parmi lesquels diarrhée (3,4% versus 2,9%), constipation (3,1% versus 1,1%), dyspepsie (2,4% versus 0,7%), nausées (4,8% versus 2,1%), et des troubles généraux : 14,6% versus 11,1%, parmi lesquels oedèmes (8,8% versus 6,1%), céphalées (6,1% versus 5,7%).

Ont été relevés dans les groupes vildagliptine et pioglitazone : des troubles cutanés (8,1% versus 6,1%), des troubles cardiaques (3,7% versus 2,5%).

Les effets indésirables considérés comme liés au traitement dans le groupe vildagliptine versus le groupe pioglitazone (13,2% versus 10,7%) ont été principalement :

- troubles gastro intestinaux : 5,1% versus 2,9%
- oedèmes : 4,1% versus 2,9%

- troubles cutanés : 1% versus 1,4%.

Trois épisodes d'hypoglycémie²⁶ ont été rapportés chez 1 patient du groupe vildagliptine.

Un poids stable a été observé dans le groupe vildagliptine (+0,3 kg, poids moyen initial de 91,6 kg) tandis qu'une augmentation de poids a été constatée dans le groupe pioglitazone (+ 1,9 kg, poids moyen initial de 92 kg), $p < 0.001$ ²⁷.

Dix huit patients, 9 dans chaque groupe, ont interrompu leur traitement.

3.2.3. Etude 2308IA : vildagliptine/metformine versus glimépiride/metformine, non déposée aux autorités d'enregistrement

Des événements indésirables ont été rapportés chez 74,5% des patients du groupe metformine + vildagliptine et 81,1% des patients du groupe metformine + glimépiride.

Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe metformine + vildagliptine que dans le groupe metformine + glimépiride ont été : syndrome grippal (5,7% versus 4,3%), diarrhées (5,5% versus 5,1%) et dorsalgies (5,4% vs 5,1%).

Dans le groupe traité par l'association metformine + vildagliptine, 1,7% des patients (23/1389) ont eu des hypoglycémies (39 épisodes hypoglycémiques au total) contre 16,2% des patients (224/1383) traités par l'association metformine + glimépiride (554 épisodes hypoglycémiques au total).

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 y a eu 11 arrêts de traitement dans le groupe metformine + glimépiride pour cause d'hypoglycémie, aucun dans le groupe metformine + vildagliptine.

L'incidence des anomalies hépatiques biologiques a été similaire dans les 2 groupes de traitement (16 patients du groupe metformine + vildagliptine et 12 patients du groupe metformine + glimépiride ont eu des taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN).

Les arrêts de traitements pour effets indésirables ont concerné 8% des patients du groupe metformine + glimépiride (111/1383) et 5% des patients du groupe metformine + vildagliptine (69/1389).

3.2.4. données de tolérance complémentaires

L'analyse combinée des données de tolérance de l'ensemble des essais cliniques a été actualisée en incluant les résultats des nouvelles études (cette analyse porte sur plus de 6 718 patients traités par vildagliptine en monothérapie et en association).

Nous disposons également des principales conclusions des deux premiers PSURs, portant sur les données cumulatives collectées entre le 14 février 2007 et le 29 février 2008. Ceci concerne un effectif de 10 078 patients ayant reçu GALVUS au cours d'essais cliniques entre février 2007-2008, de 62 807 patients ayant reçu GALVUS dans le cadre d'études post-marketing et de 14 842 patients-années exposés au traitement commercialisé durant cette même période (du 14 février 2007 au 29 février 2008).

- **Tolérance cardiovasculaire :**

Des troubles de conduction et du rythme cardiaque ont été relevés chez 1,1% des patients traités par GALVUS. Cette incidence a été comparable aux groupes placebo (1,4%) et comparateurs (1,3%). L'incidence des blocs auriculo-ventriculaires du 1^{er} degré a été de 0,3% sous GALVUS versus 0,4% sous placebo et 0,3% sous comparateurs. Les incidences des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques n'ont pas été supérieures à celles des groupes placebo et comparateurs.

26 grade 1 : le patient est capable de s'autotraitement et plasma glucose < 3.1 mmol/L

27 moyenne ajustée, Δ entre les traitements : -1.6 kg, IC95% [-2.1; -1.1] $p < 0.001$ selon modèle ANCOVA

L'incidence de l'insuffisance cardiaque a été de 0,20% chez les patients traités par GALVUS, de 0,23% dans les groupes placebo et de 0,25% dans les groupes comparateurs.

- Risque infectieux :

Les données cliniques actuelles ne suggèrent pas d'augmentation du risque d'infection et d'infections sévères.

- Tolérance cutanée :

Les événements indésirables cutanés et sous-cutanés ont été rapportés chez 7,4% des patients traités par GALVUS toutes doses confondues, 8,6% des patients des groupes placebo et 10,9% des patients des groupes comparateurs. Les lésions observées sous GALVUS ont été dans 98% des cas d'intensité légère à modérée (l'hyperhydrose étant l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté).

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 (45 cas ont été rapportés, l'incidence des angioedèmes était majorée par la prise d'IEC).

3.3. Conclusion :

- **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.

En association à la pioglitazone, l'adjonction de la vildagliptine 2x50 mg/j a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite du traitement par pioglitazone 45mg/j (différence entre vildagliptine 2x50 mg/j et placebo : -0,67%, IC95% [-0,94 ; -0,40] ; $p < 0,001$, taux moyen initial 8,7%).

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

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

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

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

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

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

Dans quatre études sur cinq, la réduction du taux d'HbA1c a été de l'ordre de -0,7%. Ce niveau d'efficacité a également été constaté par les auteurs d'une méta analyse²⁸ 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)²⁹.

- **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. En association à la pioglitazone, dans l'étude 2304 versus placebo, la prise de poids et les oedèmes périphériques ont été plus fréquemment observés dans les groupes vildagliptine.

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

Les variations de poids sous vildagliptine 50 mg/j ont été similaires à celles observées sous placebo dans les études 2303, 2305, 2304. Sous vildagliptine 2x50 mg/j, des variations de poids moyennes de +1.2 kg (étude 2303), +1.3 kg (étude 2304) et +1.7 kg (étude 2305) ont été observées.

Dans l'étude 2354, le poids est resté stable sous metformine/vildagliptine tandis qu'une augmentation de poids a été constatée avec l'association metformine/pioglitazone. Un pourcentage d'oedèmes périphériques plus important a été relevé dans le groupe vildagliptine que dans le groupe pioglitazone.

28 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

29 Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

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

Dans l'étude 23081A, 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 alphaglucosidases) permettant de situer la place des associations sulfamide+vildagliptine ou glitazones+vildagliptine. En effet, on ne dispose pas d'études comparant :

- l'association glitazone + vildagliptine ou sulfamide + vildagliptine à l'association sulfamide+glitazone
- l'association sulfamide + vildagliptine à l'association inhibiteurs des alphaglucosidases + sulfamide.

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.

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.

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

Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS 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 GALVUS 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 GALVUS 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 GALVUS en association à la metformine, par rapport aux associations metformine + thiazolidinedione et metformine + glimépiride.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée.

Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de GALVUS, en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une thiazolidinedione, 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 GALVUS soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique, et ce d'autant plus que GALVUS 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 GALVUS.

Le service médical rendu par GALVUS est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GALVUS 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,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

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

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

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1c > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

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

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

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

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)³⁰

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

Place de GALVUS :

La Commission note qu'en association à la metformine, deux études de non infériorité versus comparateur actif (glimépiride et pioglitazone à la dose non optimale de 30 mg/j) sont disponibles.

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.

GALVUS 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.

Compte tenu de la place limitée des glitazones en monothérapie, la Commission considère que la place de l'association glitazone+vildagliptine est très limitée. De plus, les contre-indications de la metformine et de la vildagliptine étant proches, l'association glitazone+vildagliptine ne concernerait que les patients intolérants à la metformine.

GALVUS 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

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de GALVUS 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,
- par une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

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)³¹ indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients³².

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

31 Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12
32 sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008

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, 1,5% en monothérapie par glitazones.

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 307 000 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 55 300 personnes, et celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par glitazones à 19 200 personnes soit un total de patients correspondant à l'AMM de 381 500 personnes.

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

La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie, traitements concomitants, etc.) ;
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la survenue d'hypoglycémies, au long cours (2 ans).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

4.5.2 Taux de remboursement : 65%