

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 22 octobre 2014 et d'observations écrites examinées le 29
octobre 2014*

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 770 5 0)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 571 766 5 5)

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé en plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/Alu)

Boîte de 60 (CIP : 34009 273 490 1-0)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 584 849 1-9)

ICANDRA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 617 9 8)

Boîte de 180 (3x60) (CIP : 34009 578 915 6 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Vildagliptine/metformine
Code ATC (2013)	A10BD08 (Association d'hypoglycémiants oraux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	B/60 : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) B/60 et B/180 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. »

SMR	Important
ASMR	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.
Place dans la stratégie thérapeutique	EUCREAS/ICANDRA, association fixe vildagliptine/metformine, doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure centralisée)	Date initiale (EUCREAS) : 14 novembre 2007 Date initiale (ICANDRA) : 01 décembre 2008 Extension d'indication (EUCREAS) : 25 octobre 2012 Extension d'indication (ICANDRA) : 29 octobre 2012 Plan de gestion des risques + suivi national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BD Association d'hypoglycémifiants oraux A10BD08 Vildagliptine/metformine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Les spécialités EUCREAS/ICANDRA sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du diabète de type 2 des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés¹.

EUCREAS/ICANDRA est une association fixe de metformine et de vildagliptine, laquelle amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4). EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/minute.

La présente demande concerne l'utilisation de EUCREAS/ICANDRA **en association avec un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie orale)**, chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. L'extension d'indication en association avec l'insuline fait l'objet d'un avis séparé.

Par courrier en date du 2 juillet 2013, la Commission de la transparence informait l'ensemble des laboratoires exploitant des incrétines (gliptines et analogues de GLP-1) de son souhait de réévaluer le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la population cible de l'ensemble des spécialités concernées, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques potentiellement liées à ces médicaments. Dans ce contexte, la Commission avait suspendu l'évaluation de tous les dossiers en cours, dont le dossier EUCREAS/ICANDRA.

Le bureau de la Commission, en sa séance du 12 mars 2014, a décidé de ne pas réaliser la réévaluation des incrétines. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétines et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas (ce qui avait notamment motivé la réévaluation) qui restent néanmoins des risques à surveiller². Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études

¹ Avis de la Commission en date du 29 avril 2009 : SMR important – ASMR V

² Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2:

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés¹.

- **EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.**

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant³.»

04 POSOLOGIE

« *Adultes*

La posologie du traitement antidiabétique par EUCREAS/ICANDRA doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. EUCREAS/ICANDRA peut être initié à la dose de 50 mg/850mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée.

...

- Pour les patients insuffisamment contrôlés par l'association metformine avec un sulfamide hypoglycémiant:

Les doses d'EUCREAS/ICANDRA doivent fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. Quand EUCREAS/ICANDRA est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

...

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant EUCREAS/ICANDRA doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN).

³ Indication faisant l'objet d'un avis séparé.

Population pédiatrique

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'EUCREAS/ICANDRA chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{4,5,6,7}

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 % est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif ≤ 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Dans un certain nombre de cas particuliers l'objectif glycémique sera moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de bonne pratique de la HAS (2013), la stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

⁴ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

⁵ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁶ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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;35:1364-79.

⁷ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant,

- ✓ si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- ✓ si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou d'un analogue du GLP-1 en trithérapie, si l'IMC $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.

Ainsi, les recommandations de bonne pratique prévoient la possibilité d'utiliser un inhibiteur de la DPP-4 en trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant). Seule la sitagliptine est actuellement prise en charge dans cette indication.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Association fixe inhibiteur de la DPP-4 + metformine						
JENTADUETO 2,5 mg/1000 mg comprimé pelliculé Linagliptine/metformine <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées.	05/09/2012	Important	V	Non
KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg comprimé pelliculé Saxagliptine/metformine <i>AstraZeneca</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.	En cours d'évaluation par la Commission de la transparence	-	-	Non en trithérapie
JANUMET 50 mg/850 mg comprimé pelliculé Sitagliptine/metformine <i>MSD</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2009	Insuffisant	-	Non
JANUMET/VELMETIA 50 mg/1000 mg comprimé pelliculé Sitagliptine/metformine <i>MSD</i>	Oui	En association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2009	Important	V	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteur de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg comprimé pelliculé Linagliptine Boehringer Ingelheim	Oui	Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes ⁸ : En association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	20/06/2012	Important	V	Non
ONGLYZA 5 mg comprimé pelliculé Saxagliptine Astra Zeneca	Oui	Chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie ⁹ : En trithérapie orale, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.	En cours d'évaluation par la Commission de la transparence	-	-	Non en trithérapie
JANUVIA/XELEVIA 25 mg, 50 mg ¹⁰ comprimé pelliculé Sitagliptine MSD	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	19/09/2012	Insuffisant car metformine CI chez IR	-	Non en trithérapie
JANUVIA/XELEVIA 100 mg comprimé pelliculé Sitagliptine MSD	Oui	En trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	24/06/2009	Important	V	Oui
GALVUS 50 mg comprimé Vildagliptine Novartis	Oui	En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	En cours d'évaluation par la Commission de la transparence	-	-	Non en trithérapie

*Classe pharmaco-thérapeutique

⁸ La linagliptine (TRAJENTA 5 mg) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose.

⁹ La dose de saxagliptine (ONGLYZA) doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Ce dosage n'est pas disponible en France.

¹⁰ Dosages adaptés aux patients avec insuffisance rénale. Le dosage à 25 mg n'est pas commercialisé en France.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'extension d'indication n'a été approuvée qu'en Europe.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (100%)	AMM
Royaume-Uni	Oui (100%)	AMM
Italie	En cours	-
Espagne	-	-
Portugal	En cours	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

✓ EUCREAS

Date de l'avis (motif de la demande)	29 avril 2009 (Inscription)
Indications	EUCREAS est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 : - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, - ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
SMR	EUCREAS 50 mg/850 mg : insuffisant EUCREAS 50 mg/1000 mg : important
ASMR	EUCREAS 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé Sans objet EUCREAS 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé La spécialité EUCREAS 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de vildagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Etudes demandées	-

✓ ICANDRA

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2011 (Inscription)
Indications	ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 : - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, - ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.
SMR	Important
ASMR	La spécialité ICANDRA 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de vildagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

En rappel, la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs aux doses de l'association fixe a été établie.

Le dossier du laboratoire comporte les résultats d'une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la vildagliptine (50 mg x 2/jour) à un traitement par sulfamide (glimépiride) et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie¹¹.

09.1 Efficacité

Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi sur 24 semaines de l'addition de la vildagliptine (50 mg x2 /j) à un traitement par sulfamide (glimépiride) et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.
Méthode	Etude de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, double aveugle, en groupes parallèles, sur 24 semaines
Principaux critères d'inclusion	Patients DT2 âgés de 18 à 80 ans, insuffisamment contrôlés par antidiabétiques oraux (ADO) à doses stables depuis ≥ 12 semaines avant le début de l'étude, ayant une HbA1c lors de la randomisation entre 7,5 et 11%, un indice de masse corporelle (IMC) de 22 à 45 kg/m ² et une glycémie à jeun < 15 mmol/L (lors de la sélection et de la randomisation).
Principaux critères de non inclusion	Antécédent de complication métabolique aiguë Antécédent d'atteinte hépatique Antécédent cardiovasculaire récent (infarctus, pontage ou accident cérébral dans les 6 derniers mois) Insuffisance cardiaque de stade III ou IV.
Cadre et lieu de l'étude	40 centres répartis en Europe (Allemagne, Italie, Hongrie, Roumanie, Royaume-Uni), en Inde, Asie, Australie, Amérique Centrale.
Groupes de traitement	Les patients éligibles étaient randomisés de façon équilibrée pour recevoir la vildagliptine (50 mg x2/j) ou le placebo, en plus de leur traitement en cours par metformine (≥ 1500 mg) et glimépiride (≥ 4 mg).
Déroulement de l'étude	Une première période de sélection de 1 à 2 semaines était suivie d'une période de titration et/ou de stabilisation pouvant durer jusqu'à 12 semaines, et enfin de la période de 24 semaines de traitement randomisé, en double-aveugle. Les patients éligibles étaient randomisés et étaient ensuite suivis avec quatre visites d'étude (aux semaines 6, 12, 18 et 24). Le traitement par ADO reçu avant la sélection pouvait être la metformine seule (≥1500 mg/j avec HbA1c ≥ 8,5% et ≤11%) ou la metformine (≥1500 mg/j) en bithérapie avec un sulfamide ou un glinide ou une glitazone (HbA1c ≥7,5% et ≤11%). Les patients éligibles poursuivaient alors leur traitement par metformine ≥1500 mg/j et le traitement ADO associé autre que le glimépiride était modifié pour la période de titration et stabilisation de 12 semaines. Le glimépiride était titré progressivement de 2 à 4 mg en deux semaines et stable sur les 10 semaines précédant la randomisation. Les patients pour lesquels la dose ne pouvait être titrée à 4 mg sortaient de l'étude. A la fin de la période de stabilisation, une visite était réalisée (semaine -1) pour évaluer l'éligibilité notamment sur le critère de l'HbA1c ≥7,5 et ≤11%.

¹¹ Lukashevich V et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 16:403-409, 2014.

Critère de jugement principal	A 24 semaines, variation ajustée du taux d'HbA1c
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation de la glycémie à jeun par rapport à l'état initial Taux de répondeurs atteignant les objectifs glycémiques d'HbA1c < 7% ou ≤ 6,5%.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 290 patients (145 par groupe) permettait de mettre en évidence une supériorité de la vildagliptine sur le placebo sur la réduction de l'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion avec une différence par rapport au placebo de 0,5%, une estimation de 15% de patients perdus de vue, une puissance de 90%, un risque unilatéral de 2,5% et un écart-type de 1,2%.
Analyse statistique	Le critère d'efficacité principal a été analysé à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement, la région et la valeur initiale de l'HbA1c comme covariables. Les critères secondaires d'efficacité ont été analysés selon le même modèle ANCOVA.

Résultats :

Au total, 318 patients ont été randomisés : 158 dans le groupe vildagliptine et 160 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Populations d'analyse

	Vildagliptine	Placebo
Randomisés	158 (100)	160 (100)
Population ITT*	152 (96,2)	160 (100)
Population Tolérance	157 (99,4)	160 (100)
Population per protocole	144 (91,1)	155 (96,9)

*Population randomisée ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et pour lesquelles au moins une mesure d'efficacité est disponible

Le pourcentage de patients du groupe vildagliptine ayant terminé l'étude était de 91,1% (n=144) et celui du groupe placebo de 96,9% (n=155). Davantage de patients du groupe vildagliptine ont arrêté l'étude prématurément par retrait de consentement (4,4% vs 1,3%).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient homogènes dans les deux groupes de traitement. Les patients avaient une moyenne d'âge de 55 ans (20% ≥ 65 ans). L'IMC moyen était de 28 kg/m² (proportion d'obèses de 27,4%). L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7,3 ans. L'HbA1c moyenne initiale était de 8,7% dans le groupe vildagliptine et de 8,8% dans le groupe placebo. La glycémie à jeun était de 9,3 mmol/L dans le groupe vildagliptine et 9,5 mmol/L dans le groupe placebo.

Une majorité de patients (n=122/158 dans le groupe vildagliptine et n=132/160 dans le groupe placebo) étaient traités par metformine (≥1500 mg/j) en bithérapie avec le glimépiride avant l'inclusion dans l'étude. L'ancienneté du traitement par metformine était similaire dans les deux groupes (43,8 mois dans le groupe vildagliptine et 41,3 mois dans le groupe placebo) à une dose moyenne comparable (1790 mg/j et 1769 mg/j, respectivement). L'ancienneté du traitement par glimépiride était de 26,5 et 25,7 mois, respectivement ; et la posologie quotidienne de 4,4 vs. 4,5 mg/jour. Quatre patients de chaque groupe étaient sous metformine en monothérapie comme traitement de fond avant l'étude ; la metformine était prise en bithérapie avec un autre sulfamide à l'entrée dans l'étude pour 32 patients du groupe vildagliptine et 27 patients du groupe placebo.

Critère principal de jugement : variation de l'HbA1c à 24 semaines

Dans la population en ITT, une diminution plus importante de l'HbA1c a été observée dans le groupe vildagliptine 50 mg x 2/j en addition à la metformine et au glimépiride, par rapport au groupe placebo, avec -1,01% versus -0,25% (Différence versus placebo de -0,76% IC95% [-0,98 ; -0,53] p<0,001).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité sur le critère principal

Traitement	n	HbA1c initiale moyenne (SE)	Réduction moyenne ajustée (SE)	Différence des moyennes ajustées Vildagliptine-Placebo		
				Moyenne (SE)	(95% CI)	p
ITT						
Vildagliptine + Met + Glim	152	8,75 (0,07)	-1,01 (0,09)	-0,76 (0,12)	(-0,98 , -0,53)	<0,001
Placebo + Met + Glim	160	8,80 (0,07)	-0,25 (0,09)			

Glim: glimepiride Met : metformine

Critères secondaires de jugement

La proportion de patients ayant atteint une HbA1c cible < 7% était plus élevée sous vildagliptine que sous placebo: 28,3% (43/152) vs 5,6% (9/160) (p< 0,001). De même, que la proportion de patients ayant atteint une HbA1c ≤ 6,5% avec 13,2% (20/152) sous vildagliptine par rapport au placebo 1,3% (2/160) (p< 0,001).

La glycémie à jeun a diminué dans le groupe traité par vildagliptine de -1,11 mmol/L alors qu'elle n'a pratiquement pas varié dans le groupe placebo (+0,02 mmol/L), avec une différence versus placebo de -1,13 mmol/L IC95% [-1,65 ; -0,60] (p<0,001).

Le poids moyen a très peu varié au cours de l'étude avec un poids initial dans les groupes vildagliptine et placebo de 73,1 kg et 72,4 kg respectivement, et des poids en fin d'étude de 73,7 kg et 72,3 kg, respectivement.

09.1 Tolérance/Effets indésirables

9.1.1 Données de l'étude clinique versus placebo de l'addition de la vildagliptine à un traitement par sulfamide et metformine sur 24 semaines

L'exposition était similaire dans les 2 groupes : 23,1 semaines sous vildagliptine et 24,0 semaines pour le placebo. Les événements indésirables (EI) ont été rapportés par 50,3% des patients du groupe vildagliptine et par 47,5% des patients du groupe placebo. La majorité des EI était d'intensité légère. Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe vildagliptine étaient les étourdissements (7,0% versus 1,9%), les hyperhydroses (6,4% versus 0,6%), les infections des voies urinaires (6,4% versus 8,1%).

Tableau 3 : EI les plus fréquents (≥ 5% dans un des 2 groupes) (Population de Tolérance)

	Vildagliptine 50mgx2/jour+ Metformine + Glimépiride N=157 n (%)	Placebo + Metformine + Glimépiride N=160 n (%)
- Tous Els	79 (50,3)	76 (47,5)
Etourdissement	11 (7,0)	3 (1,9)
Hyperhydrose	10 (6,4)	1 (0,6)
Infection des voies urinaires	10 (6,4)	13 (8,1)
Céphalées	8 (5,1)	6 (3,8)
Hypoglycémie	8 (5,1)	3 (1,9)
Infections des voies aériennes supérieures	8 (5,1)	3 (1,9)
Asthénie	7 (4,5)	3 (1,9)
Tremblement	7 (4,5)	2 (1,3)

Le pourcentage de patients ayant eu un EI conduisant à une sortie d'étude était faible avec 0,6% sous vildagliptine (n=1) (prurit résolutif à l'arrêt du traitement) et 1,3% sous placebo (n=2).

Les EI graves (EIG) étaient rares et rapportés par un pourcentage similaire de patients des deux groupes : 1,9% (n=3) dans le groupe vildagliptine et 1,3% (n=2) dans le groupe placebo. Tous les EIG étaient des événements isolés survenus chez un seul patient. Un EIG d'hypoglycémie est survenu dans le groupe vildagliptine chez un patient en période post-chirurgicale avec des apports alimentaires réduits, non lié au traitement d'après l'investigateur.

Un seul patient (appartenant au groupe placebo) est décédé au cours de l'étude (par suicide).

Un comité indépendant d'adjudication a évalué de façon prospective sans levée de l'insu du traitement, tout événement cardio- et cérébro-vasculaire (CCV) potentiel survenu lors des essais cliniques de phase III du plan de développement. Un seul événement (syndrome coronaire aigu) a été confirmé par ce comité chez un patient du groupe vildagliptine.

D'autres comités d'adjudication ont été ensuite mis en place pour revoir tous les événements importants pré-spécifiés au niveau hépatique, ainsi que les événements pouvant être potentiellement un angioedème (revue des EI cutanés, vasculaires, musculaires et des œdèmes).

L'ensemble des EI graves ou cliniquement significatifs sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 4 : Nombre (%) de patients rapportant des EI cliniquement significatifs (Population de Tolérance)

Catégorie	Vilda + Met + Glim N=157 n (%)	Placebo + Met + Glim N=160 n (%)
Décès	0 (0,0)	1 (0,6)
EIG	3 (1,9)	2 (1,3)
EI avec sortie d'étude	1 (0,6)	2 (1,3)
EI cardio- et cérébro-vasculaire*	1 (0,6)	0 (0,0)
EI hépatiques significatifs*	0 (0,0)	0 (0,0)
EI cutanés, vasculaires, musculaires, œdèmes*	0 (0,0)	0 (0,0)
EI des risques prédéfinis	34 (21,7)	37 (23,1)

* Patients avec événement confirmé par le comité d'adjudication

L'incidence des hypoglycémies était plus élevée dans le groupe vildagliptine que sous placebo (5,1% (n=8) versus 1,9% (n=3)). Un seul patient (0,6%) du groupe vildagliptine a rapporté une hypoglycémie sévère.

9.1.1 Données du dernier PSUR (période du 01/12/2010 au 30/11/2011)

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR international de EUCREAS/ICANDRA, couvrant la période du 01/12/2010 au 30/11/2011.

A travers le dernier PSUR (PSUR 6 EUCREAS), l'exposition mondiale depuis le lancement commercial peut être estimée à environ 1,62 million de patients-année de novembre 2007 à novembre 2011 pour EUCREAS (vildagliptine, metformine).

Elévation des transaminases :

Les données cumulatives depuis le lancement recensent 200 cas potentiels dont 9 décès non dus à une insuffisance hépatique. Les cas avec augmentation de transaminases de plus de 10 fois la normale ainsi que ceux ayant des caractéristiques compatibles avec des troubles hépatiques induits par médicament correspondaient à 24 cas sans signes distinctifs particuliers démographiques ou d'antécédents médicaux ou de traitements concomitants. Ils se sont révélés réversibles à l'arrêt du traitement et d'autres étiologies possibles pour l'ictère ou l'hépatite rapporté ont été évoquées. Les autres cas au nombre de 176 font état d'une augmentation isolée des transaminases sans autres facteurs identifiés ou de cas avec cause évidente telle qu'un cancer du pancréas, une maladie hépatique sous-jacente ou de données insuffisantes. Les données cumulatives au niveau de ce PSUR mettent en évidence un petit nombre d'événements hépatiques sévères dans les conditions de commercialisation et ceux-ci n'ont pas été associés à une insuffisance hépatique sévère, transplantation ou à des décès. L'évolution, lorsqu'elle est rapportée, est réversible.

Angioedème :

De manière cumulative, l'analyse du PSUR a identifié 540 cas potentiels. Seuls 32 cas d'angioedème ont été identifiés après revue médicale dont 3 avec réaction anaphylactique. L'analyse des cas d'angioedème est rendue difficile par l'absence d'information sur les traitements par IEC ou autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Les 508 cas restants ont été sélectionnés du fait d'une urticaire isolée ou d'autres événements associés tels que cardiaques. Un nombre significatif de cas d'angioedème fait mention d'un traitement concomitant par IEC ou autre inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Pancréatite aiguë :

Il a été identifié 145 cas potentiels de manière cumulative. Sur les 61 cas rapportant une pancréatite aiguë ou une pancréatite, 58 était des notifications post-commercialisation (soit un taux de notifications rapportées de 0,036 pour 1000 patients-année). La majorité des cas avait des facteurs de risque tels que pancréatite chronique, lithiase biliaire, hypertriglycémie, obésité, alcool. Les autres cas (non étiqueté pancréatite) concernaient des augmentations de lipase et/ou d'amylase (n=37) ou des cas d'augmentation des transaminases.

Les taux de notification des pancréatites ne semblent pas montrer d'augmentation sur les différents PSUR dans une population par ailleurs prédisposée à la survenue de pancréatite, en raison de comorbidités liées au diabète (hypertriglycémie, lithiase biliaire, obésité).

Lésions cutanées :

Depuis le lancement commercial, il a été identifié 501 cas potentiels dont 476 notifications spontanées. Deux cas de syndrome de Stevens Johnson ont été rapportés avec prise d'allopurinol concomitante. Six cas de vascularite, 8 éruptions cutanées, 6 infections cutanées, 6 cas de lésions exfoliatives ainsi que 4 cas d'ulcère cutané et 3 ulcérations buccales ont été décrits. De plus, 10 cas de pemphigoïde bulleuse et 18 lésions bulleuses ont été rapportées. Il convient de noter que les lésions cutanées rencontrées dans le diabète, indépendamment de tout traitement, sont multiples. Le nombre de cas rapportés en sélectionnant leur pertinence clinique dans le bruit de fond attendu par le diabète semble faible compte tenu de l'exposition.

Infections graves :

L'analyse cumulative des cas a identifié 218 cas potentiels dont 105 graves (45 médicalement confirmés). Sur les 20 décès enregistrés, presque la moitié était due à une pneumonie. Aucun des décès n'était considéré comme relié au traitement ou, ne possédait pas d'information suffisante pour évaluer la causalité. Le taux de notification pour les infections graves dans le PSUR 6 EUCREAS/ICANDRA était de 0,12 pour 1000 patients-année. Les infections rencontrées étaient des infections habituelles de la population générale ou diabétique et non pas des infections opportunistes ou rares.

Fonction cardiaque altérée :

De manière cumulative, il a été identifié 112 cas potentiels dont 48 concernaient uniquement des œdèmes périphériques sans autre signe cardiaque associé. Parmi le reste, 28 étaient rapportés dans le cadre d'une maladie autre que cardiaque, 19 étaient des angioedèmes et enfin le dernier groupe de 17 cas se distribuait en événements non documentés, ou avec facteur de confusion tel que des comorbidités importantes (insuffisance cardiaque ou coronarienne, hypertension).

Événements musculaires avec ou sans utilisation de statine :

Il a été identifié 49 cas potentiels de manière cumulative. Sur les 7 cas sélectionnés comme présentant un intérêt particulier en termes de signal soit à cause d'une augmentation des CPK ou d'un diagnostic de rhabdomyolyse, un seul cas avait un traitement par statine et faisait état d'un infarctus du myocarde. Sur les 6 autres cas, deux avaient un traitement connu pour pouvoir entraîner une rhabdomyolyse.

Hypoglycémie :

Depuis le lancement commercial, il a été identifié 189 cas d'hypoglycémie dont 48 graves avec 25 répondants à la définition de sévérité du PGR. La majorité de ces derniers cas mentionnait

l'utilisation d'insuline, de sulfamides hypoglycémisants, d'alcool ou signalait un jeûne, un exercice voire un dosage incorrect du traitement. La plupart des évolutions rapportées faisait état d'une guérison, certaines avec arrêt d'EUCREAS/ICANDRA ou d'autres traitements antidiabétiques. Seuls quelques cas ont nécessité l'administration de sucre par voie orale ou intraveineuse.

Événements neuro-psychiatriques (dépression) :

La recherche cumulative a identifié 63 cas potentiels. Principalement, il s'agissait d'événements dépressifs, d'anxiété, de nervosité ou de troubles de la mémoire. L'analyse des cas a retenu surtout 3 cas de dépression/idée suicidaire dont 2 avec re-challenge positif, pour lesquels une relation causale ne pouvait être exclue. Quant aux autres cas, beaucoup de facteurs confondants étaient associés aux événements qui ne semblaient pas avoir de relation causale avec EUCREAS/ICANDRA.

9.1.2 Données issues du RCP

- **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (N=157)**

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Hypoglycémie

Affections du système nerveux

Fréquent Sensations vertigineuses, tremblement

Affection de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Hyperhydrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent Asthénie

- **Effets indésirables après commercialisation**

Affections gastro-intestinales

Indéterminée Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Indéterminée Hépatite (réversible après arrêt du médicament)

Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Indéterminée Urticaire

Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes

9.1.3 Données issues du PGR¹²

Les risques identifiés sont : élévation des transaminases et troubles hépatiques induits par le médicament, angioedème, pancréatite aiguë, lésions cutanées, hypoglycémies, acidose lactique.

Les risques potentiels sont : infections graves, événements cardiaques chez patients avec insuffisance cardiaque (NYHA III), événements musculaires avec ou sans utilisation de statine, événements neuropsychiatriques et cancer du sein.

9.1.4 Suivi national

En France, dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national des incrétino-mimétiques. Dans ce contexte, le comité technique de pharmacovigilance¹³ (CT) a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du

¹² Version 8.1 (08 août 2012)

¹³ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*¹⁴. en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas de sujets diabétiques traités par incrétines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés ».

09.2 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS Hiver 2013 en cumul mobile annuel, EUCREAS a fait l'objet de 605 575 prescriptions. La spécialité ICANDRA ne figure pas dans le panel.

09.3 Résumé & discussion

Le dossier du laboratoire repose sur les mêmes données que celles fournies pour l'extension d'indication thérapeutique de GALVUS (vildagliptine) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, à savoir une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif était la démonstration de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines de l'addition de la vildagliptine (50mg 2 fois/jour) à un traitement par sulfamide (glimépiride) et metformine ne permettant pas un contrôle suffisant de la glycémie.

Aucune étude n'a été réalisée avec l'association fixe vildagliptine/metformine.

Au total, 318 patients ont été randomisés : 158 dans le groupe vildagliptine et 160 dans le groupe placebo.

Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 55 ans (20% ≥ 65 ans). L'IMC moyen était de 28 kg/m² (proportion d'obèses de 27,4%). L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7,3 ans. L'HbA1c moyenne initiale était de 8,7% dans le groupe vildagliptine et de 8,8% dans le groupe placebo. La glycémie à jeun était de 9,3 mmol/L dans le groupe vildagliptine et 9,5 mmol/L dans le groupe placebo. On ne connaît pas la proportion de patients relevant de l'association fixe, à savoir ceux traités par 2 g/jour de metformine.

Après 24 semaines de traitement, une diminution du taux d'HbA1c en faveur de la vildagliptine par rapport au placebo a été observée en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine ; la différence entre metformine/sulfamide/vildagliptine et metformine/sulfamide/placebo a été de **-0,76% IC95% = [-0,98 ; -0,53%] p<0,001**.

En trithérapie, le taux d'HbA1c < 7% a été atteint par 28,3% des patients du groupe vildagliptine (n=43/152) et 5,6% des patients du groupe placebo (n=9/160) (p<0,001). La glycémie à jeun a diminué dans le groupe traité par vildagliptine de -1,11 mmol/L alors qu'elle n'a pratiquement pas varié dans le groupe placebo (+0,02 mmol/L) (Différence versus placebo de -1,13 mmol/L (p<0,001)).

¹⁴ Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés par 50,3% des patients du groupe vildagliptine et par 47,5% des patients du groupe placebo. La majorité des EI était d'intensité légère. Aucun EI n'a conduit à une sortie d'étude. Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe vildagliptine étaient les étourdissements, les hyperhydroses, les infections des voies urinaires.

L'incidence des hypoglycémies était de 5,1% dans le groupe vildagliptine versus 1,9% dans le groupe placebo. Aucun des patients n'est sorti d'étude en raison d'hypoglycémie. Un seul épisode sévère est survenu dans le groupe vildagliptine, non lié au traitement.

Il n'y a pas d'étude clinique comparative versus des trithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe.

Il n'est pas possible, sur la base des données disponibles d'évaluer l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

09.4 Programme d'études

Dans son avis du 10 décembre 2008, la Commission de la Transparence a demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. Les objectifs de l'étude observationnelle VILDA sont de décrire en situation réelle de traitement et sur 2 ans:

- les caractéristiques des patients traités par la vildagliptine (y compris l'âge, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, la fonction rénale, hépatique, et cardiaque) ;
- les conditions d'utilisation de la vildagliptine (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).

Le rapport final de cette étude a été déposé et sera examiné par la Commission de la Transparence dans le cadre du renouvellement d'inscription des spécialités GALVUS/JALRA.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, aucune d'entre-elles ne peut être recommandée préférentiellement.

EUCREAS/ICANDRA, association fixe vildagliptine/metformine, doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Le dosage de metformine dans l'association fixe limite les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe n'est réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ EUCREAS/ICANDRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ▀ En l'absence d'étude réalisée avec l'association fixe vildagliptine/metformine, le rapport efficacité/effet indésirables ne peut être qualifié.
- ▀ EUCREAS/ICANDRA est un traitement à utiliser en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids 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 EUCREAS/ICANDRA (trithérapie) est modéré.

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

La spécialité EUCREAS/ICANDRA n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique pour cette extension d'indication en trithérapie orale, compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (données de morbi-mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EUCREAS/ICANDRA est important dans l'extension d'indication de l'AMM « en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles et en l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe, la Commission de la transparence considère que EUCREAS/ICANDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à un sulfamide.

011.3 Population cible

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 traités en trithérapie orale avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant + une gliptine, lorsqu'une bithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant avec régime alimentaire et exercice physique n'ont pas permis d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le nombre de patients traités en bithérapie par metformine et sulfamide est estimé à 24,6% des patients traités par antidiabétiques oraux seuls, soit 571 000 patients. Le nombre de patients ayant une HbA1c >7% est estimé à 50% selon des données d'ENTRED.

La population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait à **285 000 personnes**.

La population cible de EUCREAS/ICANDRA, en trithérapie, en association à un sulfamide se situe au sein de cette population.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.