



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

GALVUS 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 381 951 6 3)

Boîte de 60 (CIP : 34009 383 221 5 6)

JALRA 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 498 599 0 0)

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 600 9 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Vildagliptine
Code ATC	A10BH02 (Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DPP-4))
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte : En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. En bithérapie orale, en association avec - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, - une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (GALVUS) : 26 septembre 2007 Date initiale (JALRA) : 19 novembre 2008 Plan de gestion des risques + suivi national	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2013 A A10 A10B A10BH A10BH02	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques, hors insuline Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DDP-4) Vildagliptine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités GALVUS inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/08/2009 (JO du 25/08/2009).

Par effet de gamme, renouvellement conjoint des spécialités JALRA inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/01/2012 (JO du 10/01/2012).

Les conclusions des évaluations précédentes par la Commission de transparence figurent dans le tableau ci-après.

Indications	GALVUS 50 mg	
	SMR	ASMR
Monothérapie	Insuffisant (Avis du 21/11/2012)	-
Bithérapie (+metformine)	Important (Avis du 10/12/2008)	V
Bithérapie (+sulfamide)	Important (Avis du 10/12/2008)	V
Bithérapie (+insuline)	Insuffisant (Avis du 29/10/2014)	-
Trithérapie (+metformine+sulfamide)	Important (Avis du 29/10/2014)	V
Trithérapie (+metformine+insuline)	Modéré (Avis du 29/10/2014)	V

JALRA, co-marketing de GALVUS a été évalué par la Commission le 7 décembre 2011 dans le cadre de son inscription.

En 2008, dans son avis d'inscription, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS, ayant pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, 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) ;
- le taux de poursuite 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).

Les résultats de cette étude sont présentés en annexe et sa conclusion au paragraphe 4.3.2.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :

En monothérapie¹

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

En bithérapie orale, en association avec²

- 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 appropriée³.

En trithérapie orale, en association avec⁴

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec⁵ ou sans⁶ metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.»

03.2 Posologie

Adultes

En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptine est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir.

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

En cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

...

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

...

Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). Chez les patients présentant une

¹ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 21/11/2012 (SMR insuffisant)

² Indications évaluées par la Commission de la transparence le 10/12/2008 (SMR important – ASMR V)

³ Indication obsolète car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

⁴ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 29/10/2014 (SMR important – ASMR V)

⁵ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 29/10/2014 (SMR modéré – ASMR V)

⁶ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 29/10/2014 (SMR insuffisant)

insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de GALVUS/JALRA est de 50 mg une fois par jour.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

GALVUS/JALRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de GALVUS/JALRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Monothérapie

Le laboratoire a versé une étude (INTERVAL⁷) d'évaluation des bénéfices de la vildagliptine, en monothérapie ou en ajout au traitement en cours qui a inclus des sujets âgés (âge ≥ 70 ans, moyenne 75 ans, 70-97). Ses résultats, qui ne concernent pas uniquement la vildagliptine en monothérapie, ne sont pas présentés.

4.1.2 Bithérapie avec metformine

Etude 2308 versus glimépiride⁸

Le laboratoire a versé les résultats définitifs à 2 ans de l'étude 2308 comparant l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine seule.

En décembre 2008, la Commission avait évalué les résultats intermédiaires à 1 an et avait conclu : « Dans l'étude 2308IA, l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez des patients atteints de diabète de type 2 et insuffisamment contrôlés par un traitement par metformine seule (HbA1c $>6,5\%$ et $\leq 8,5\%$) sur une période de traitement allant jusqu'à 5 ans. Le protocole de cette étude prévoyait une analyse intermédiaire à 1 an dont l'objectif était de démontrer la non infériorité de l'association metformine + vildagliptine par rapport à l'association metformine + glimépiride chez 2 789 patients (1 396 dans le groupe metformine + vildagliptine, 1 393 dans le groupe metformine + glimépiride) en termes de réduction d'HbA1c.

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

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

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

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

⁷ Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger M J, Paldanius P M ,Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2013.

⁸ Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab 2010; 12:780-789.

Dans l'étude 2308IA, le nombre de patients ayant eu des hypoglycémies a été plus important dans le groupe metformine + glimépiride (224/1383) que dans le groupe metformine + vildagliptine (23/1389). Il n'a été observé aucune hypoglycémie sévère dans le groupe metformine + vildagliptine alors que 10 hypoglycémies sévères ont été constatées dans le groupe metformine + glimépiride. Il convient de souligner que les patients inclus ont des taux bas d'HbA1c, que la titration du glimépiride semble énergique ce qui a pu provoquer un surcroît d'hypoglycémies dans le groupe metformine + glimepiride.»

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes, avec un âge moyen de 57,5 ans, une ancienneté connue du DT2 de 5,7 ans et un IMC moyen de 31,8 kg/m². L'HbA1c à l'inclusion était de 7,3% et la dose moyenne de metformine reçue à l'inclusion était de 1,9 g/jour.

A 2 ans, la réduction d'HbA1c par rapport à l'inclusion était similaire dans les deux groupes, respectivement -0,1% dans le groupe vildagliptine + metformine et dans le groupe metformine + glimépiride (population PP). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les deux groupes a été inférieure au seuil fixé à 0,3% (IC97,5% : [0 ; 0,2]) indiquant que l'association metformine + vildagliptine est non inférieure à l'association metformine + glimépiride. Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Une proportion identique de patients ont atteint une valeur d'HbA1c < 7% (36,9% *versus* 38,3%) mais une part plus importante, statistiquement significative, de patients du groupe vildagliptine + metformine ont atteint cette valeur sans hypoglycémie par rapport au groupe metformine + glimépiride : respectivement 36% *versus* 28,8% (p=0,004).

Les hypoglycémies étaient moins fréquentes dans le groupe vildagliptine + metformine par rapport au groupe metformine + glimépiride : respectivement rapportées chez 2,3% des patients *versus* 18,2% (59 épisodes sous vildagliptine *versus* 838 épisodes hypoglycémiques sous glimépiride).

Etude 2338 *versus* gliclazide⁹

L'objectif de cette étude randomisée, en double aveugle était de démontrer à 52 semaines la non-infériorité de la bithérapie vildagliptine + metformine par rapport à la bithérapie gliclazide + metformine chez des patients DT2 non contrôlés par de la metformine reçue précédemment.

Les patients (âgé ≥18 ans, HbA1c compris entre 7,5 et 11%, traités par metformine depuis au moins 3 mois et avec une dose stable de MET à 1500 mg depuis au moins 4 semaines) étaient randomisés, selon un ratio 1 :1, pour recevoir soit :

- de la vildagliptine (50 mg 2 fois par jour)
- ou du gliclazide (80 mg/j, titré en 12 semaines jusqu'à 320 mg/j)
- associés respectivement à de la metformine (dose stable de 1500 mg/j).

Un total de 1007 patients a été randomisé: 513 dans le groupe vildagliptine + MET et 494 dans le groupe gliclazide + MET.

Parmi ceux-ci, 819 (81,3%) ont terminé l'étude à 52 semaines.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes.

L'âge moyen était de 59,5 ans, avec 38,7% des patients âgés de plus de 65 ans. L'ancienneté connue du DT2 était de 6,6 ans. L'IMC moyen était de 31,0 kg/m² et un tiers des patients était obèse (IMC>30 kg/m²). La dose moyenne de metformine reçue à l'inclusion était de 1,9 g/jour.

L'HbA1c à l'inclusion était de 8,5% et la glycémie à jeun de 10,8 mmol/L dans le groupe vildagliptine + MET *versus* 10,6 mmol/L dans le groupe gliclazide + MET.

La proportion de patients présentant une insuffisance rénale (IR) légère à modérée était similaire entre les groupes ainsi que la part des patients avec une IR sévère : 30,4% et 1,8% dans le groupe vildagliptine + MET et 30,8% et 1,4% dans le groupe gliclazide + MET.

Une titration progressive du gliclazide, à partir d'une dose initiale de 80 mg/jour était prévue et une dose médiane de 240 mg par jour a été atteinte à 12 semaines, maintenue en moyenne stable par la suite.

⁹ Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27:318-326.

Critère de jugement principal

A 52 semaines (population PP), la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion était de -0,81% ($\pm 0,06$) dans le groupe vildagliptine + MET versus -0,85% ($\pm 0,06$) dans le groupe gliclazide + MET. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux groupes a été inférieure au seuil fixé à 0,4% (IC95% : [0,11 ; 0,20]) indiquant que l'association metformine + vildagliptine est non inférieure à l'association metformine + gliclazide.

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Critères de jugement secondaires

La proportion de patients atteignant une valeur cible HbA1c <7% était similaire entre les groupes (31,9% dans le groupe vildagliptine + MET versus 29,6% dans le groupe gliclazide + MET) et la proportion de patients atteignant une valeur cible HbA1c <6,5% était supérieure de manière statistiquement significative dans le groupe vildagliptine + MET : 21,1% dans le groupe vildagliptine + MET versus 15,4% dans le groupe gliclazide + MET ($p=0,041$).

Une part similaire de patients a rapporté un événement indésirable : 61,8% pour le groupe vildagliptine + MET versus 61,3% pour le groupe gliclazide + MET. A part pour les rhinopharyngites, la fréquence des EI courants (céphalées, douleur des extrémités, asthénie, bronchite, fatigue, tremor et hyperhydrose) était plus importante dans le groupe gliclazide + MET par rapport au groupe vildagliptine + MET. La proportion d'EI grave était de 6,7% dans le groupe vildagliptine + MET et de 8,7% dans le groupe gliclazide + MET.

4.1.3 Conclusion

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les données du PSUR 8 pour GALVUS/JALRA (couvrant la période du 01/03/2011 au 29/02/2012), précédemment examiné par la Commission ainsi qu'un résumé des Addendum Reports.

► Dans la dernière version du PGR de GALVUS/JALRA (version 12.1), le risque potentiel « cancer du pancréas » a été ajouté.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, il n'y a pas eu de modifications de RCP.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données de panel

Selon le panel EPPM (en cumul mobile annuel Hiver 2014), GALVUS a fait l'objet de 202 265 prescriptions dont 72% chez des patients âgés de plus de 65 ans. JALRA n'apparaît pas dans le panel.

4.3.2 Etude post inscription VILDA

Cf annexe pour la méthodologie et les résultats de l'étude

L'étude VILDA a permis de suivre en vie réelle 1 700 patients recrutés par 483 médecins généralistes (1 471 patients) et 84 médecins spécialistes (229 patients) en France.

Le traitement par vildagliptine était administré chez des patients d'âge moyen 63 ans, principalement des hommes (60%), avec un poids moyen élevé (86,0 kg) et un IMC élevé (30,2

kg/m²), une ancienneté du diabète de 7,0 ans en moyenne, avec un taux d'HbA1c moyen élevé de 7,8%. Il n'était pas observé de différences importantes entre les caractéristiques des patients inclus et non-inclus de l'étude, ni entre les patients de l'étude et ceux de la base EGB qui avaient été mis sous traitement de vildagliptine à la même période.

Au total, en ce qui concernait les indications, une prescription conforme au RCP était observée pour 81,5% des prescriptions initiales de vildagliptine selon le RCP 2013 et 62,1% des prescriptions selon le RCP 2009. Chez ces derniers patients, la posologie était conforme au RCP pour 93,5% d'entre eux. Il était rarement observé de situations de mésusage relevant du non-respect des précautions d'emploi du RCP 2009 et certaines ont été levées dans le RCP 2013 (insuffisance cardiaque et insuffisance rénale).

Le traitement par vildagliptine était maintenu chez 88,8% [IC95% : 87,2% - 90,4%] des patients à 2 ans.

Le nombre d'arrêts de traitement observés à 2 ans était de 185 (11,3%). Les motifs les plus fréquents étaient une inefficacité du produit et une intolérance.

Le taux d'HbA1c moyen diminuait dans les 6 premiers mois jusqu'à atteindre 7,0% puis se maintenait au cours des 2 ans de suivi. La baisse observée était concordante avec les résultats des essais cliniques sur le produit. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était faible et ceux-ci étaient majoritairement observés en cas d'association à un traitement insulino-sécréteur ou de l'insuline. Il était observé une stabilité de l'ensemble des paramètres observés : poids, fonction rénale et hépatique et lipides. Le pourcentage de patients ayant atteint la cible thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%, pas de prise de poids, pas d'épisode d'hypoglycémie) était de 50% à 2 ans.

4.3.3 Etude EGB et sur panel de médecins généraliste (HYPOVI)

Deux études avaient pour objectif de comparer la fréquence des épisodes hypoglycémiques par la vildagliptine et chez les patients à profils similaires traités par sulfamides hypoglycémisants et/ou glinides en pratique réelle en France :

- L'étude EGB¹⁰ se limitait à évaluer la fréquence des épisodes hypoglycémiques sévères ayant conduit à une hospitalisation ainsi que la fréquence des passages aux urgences (toutes causes confondues) chez des patients de profil comparable traités entre 2009 et 2012 dans les deux cohortes étudiées ;
- L'étude sur un panel d'environ 1200 médecins généralistes volontaires (HYPOVI) visait à estimer et comparer la fréquence de tous les événements hypoglycémiques sévères hospitalisés ou non (et des hypoglycémies symptomatiques déclarées par le patient) sur la base d'un recueil déclaratif et rétrospectif dans les deux cohortes étudiées à profils de patients et de niveau d'équilibre glycémique similaires.

Dans la base EGB, 1440 patients ont été exposés à la vildagliptine et 10 019 à un traitement insulino-sécréteur (IS) sur la période 2009-2012. Les patients de la cohorte IS étaient plus âgés que ceux de la cohorte vildagliptine (moyenne 67,3 ± 12,8 vs. 63,5 ± 11,9 ; p < 0,0001) et avaient des durées d'exposition au traitement plus longues sur la période considérée.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut CMUc et la durée d'exposition du traitement, les résultats mettent en évidence qu'un traitement par vildagliptine se traduit par un taux d'hospitalisations pour hypoglycémie, de passages aux urgences (tous motifs) non suivis d'hospitalisation et de décès significativement inférieur au taux observé sous un traitement par insulinosécréteurs sulfamides ou glinides. Aucune hospitalisation pour hypoglycémie n'a été observée sous vildagliptine contre 13,6/1000 patients-années sous sulfamides/glinides (p < 0,0003). Le taux d'incidence des passages aux urgences non suivi d'hospitalisation était 2 fois moindre dans le groupe vildagliptine (132,6/1000 patients-années) que dans le groupe sulfamides/glinides (235,0/1000 patients-années) (p < 0,0001 ; avec un OR de 0,486 (IC95% [0,363 ; 0,651])).

Le taux de décès du groupe vildagliptine (au cours de la période d'exposition aux traitements comparés) était plus faible avec 10,3/1000 patients-années par rapport au groupe sulfamides/glinides avec 186,7/1000 patients-années (p < 0,0001) avec un OR de 0,04 (IC95% [0,019-0,098]).

¹⁰ Echantillon Général des Bénéficiaires qui représente 1/97^e des assurés du régime général, du régime agricole (MSA) et du régime des indépendants (RSI).

Les résultats issus des données déclaratives rétrospectives du panel de médecins généralistes (HYPOVI) basés sur des effectifs relativement faibles qui en réduisent la portée ne sont pas présentés.

4.3.4 Autres données

Le laboratoire a également fourni 3 publications d'études observationnelles EDGE¹¹ (sur 1 an), GUARD¹² (sur 6 mois), HYPOCRAS¹³ (chez des patients âgés de plus de 65 ans sur 6 mois).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹⁴.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission le 10/12/2008, 21/11/2012, 29/10/2014 (GALVUS), le 7/12/2011 (JALRA) la place de la vildagliptine en association (bithérapie ou trithérapie) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'a pas été modifiée.

En 2008, la Commission indiquait « 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. ».

Il est à noter que la vildagliptine n'est plus contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale modérée à sévère.

¹¹ Mathieu C, Barnett A H, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). Int J Clin Pract 2013. 2013 Oct;67(10):947-56.

¹² Rosales R, Abou JE, Al-Arouj M, et al: Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19,000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study. Diabetes Obes.Metab 2015. Jun;17(6):603-7.

¹³ Penfornis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4 inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. Diabetes Metab 2012; 38:550-7.

¹⁴ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédent du 10/12/2008, 21/11/2012, 29/10/2014 (GALVUS), du 7/12/2011 (JALRA) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

En monothérapie

En bithérapie orale, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant

En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine

En association à l'insuline (avec ou sans metformine)

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

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

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de GALVUS/JALRA reste

- important en trithérapie orale,
- moyen en bithérapie orale,
- modéré en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine.
- en l'absence de nouvelles données pertinentes, non qualifié en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline.

▮ Les spécialités GALVUS/JALRA sont un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2, excepté en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline où elles n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

▮ 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 des indications de GALVUS/JALRA est modéré.

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

L'étude post-inscription a permis, sur une population représentative des patients traités en France, de montrer que les conditions d'utilisation de la vildagliptine étaient respectées et d'autre part de confirmer son efficacité et sa sécurité d'utilisation. Cependant, les données ne permettent pas d'estimer l'impact de GALVUS/JALRA par rapport aux autres traitements disponibles.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GALVUS/JALRA reste

- important :

en bithérapie orale, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

en trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine.

- Modéré dans l'indication **en trithérapie** en association à l'insuline avec la metformine.

- Insuffisant :

en monothérapie

en bithérapie en association à l'insuline seule.

Dans les indications en association aux thiazolidinediones, la Commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu dans ces indications obsolètes car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM :

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,

En trithérapie orale, en association avec

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

En association à l'insuline avec la metformine lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

Et un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

En monothérapie

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

En association à l'insuline seule lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

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

► **Conditionnements**

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

RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION
GALVUS (vildagliptine)
ETUDE VILDA
Laboratoire Novartis

I. CONTEXTE

Pour GALVUS, une demande d'étude émanant de la Commission de la transparence a été inscrite dans l'avis du 10/12/2008. Le libellé de cette demande était le suivant :

« 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). »

Ce libellé d'étude a été repris dans l'avenant du 30/07/2009 de la convention signée entre le laboratoire et le CEPS. En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle VILDA et a déposé le 13/11/2013 les résultats finaux.

L'étude VILDA est une étude observationnelle, multicentrique, prospective, de suivi sur une période de 2 ans en conditions réelles d'utilisation de patients diabétiques de type 2 traités par vildagliptine soit sous la forme simple (GALVUS) sous la forme combinée de l'association fixe vildagliptine + metformine (EUCREAS). Cette étude a été réalisée en France auprès de médecins généralistes et spécialistes en endocrinologie et maladie métaboliques.

Le critère de jugement sur lequel s'est fondé le calcul du nombre de sujets nécessaire, était le pourcentage de patients respectant les conditions d'utilisation de la vildagliptine à 2 ans de suivi. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé égal à 1 000 pour atteindre une précision de $\pm 3\%$ sur l'estimation de ce pourcentage. Pour obtenir ce nombre de patients après 2 ans de suivi, il était prévu d'inclure 1 300 patients sur un an et de recruter pour cela 1 200 médecins généralistes (MG) et 195 spécialistes.

Les autres critères d'évaluation reprenaient ceux de la demande : caractéristiques des patients traités par vildagliptine, conditions d'utilisation de la vildagliptine au regard du libellé du RCP de 2009 et de 2013, taux de maintenance du traitement sur 2 ans, fréquence des arrêts de traitement et motifs, évolution du taux d'HbA1c, évolution du poids, survenue d'épisodes d'hypoglycémies.

II. RESULTATS

Description des médecins

Les échantillons de médecins, généralistes et endocrinologues, ont été constitués à partir des bases de la société CEGEDIM, recensant l'ensemble des médecins exerçant en France en 2009. La représentativité des médecins actifs de l'étude, c'est-à-dire ayant inclus au moins un patient, a été évaluée par rapport à l'ensemble des médecins de la base.

Tous les médecins endocrinologues (n=1 878) exerçant en France ont été contactés. Parmi eux, 187 (10%) ont accepté de participer à l'étude et 84 ont été actifs (vs 195 dans le protocole). Par rapport à l'ensemble des endocrinologues de la base CEGEDIM, les endocrinologues actifs de

l'étude étaient plus âgés, avaient plus souvent un exercice de type libéral et il était noté une sur-représentation des régions du Sud-Ouest.

Un échantillon de 41 000 médecins généralistes a été constitué par tirage au sort à partir de la base CEGEDIM (n=66 996). Parmi eux, 1 125 (2,7%) ont accepté de participer à l'étude et 483 ont été actifs (vs 710 dans le protocole). Comparativement à l'ensemble des médecins généralistes français, les MG actifs de l'étude étaient plus souvent des hommes et il était noté une sous-représentation de la région Ile de France.

Au total donc, 567 médecins ont participé à l'étude : 483 généralistes et 84 spécialistes.

Description des patients

Au total, 1 763 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 63 ont été exclus de l'analyse des données de suivi: 41 parce qu'ils ont été inclus après la fin de la période d'inclusion prévue et 22 parce que les critères d'inclusion n'étaient soit pas renseignés soit pas respectés.

Au final, 1 700 patients ont donc été pris en compte dans l'analyse des données de suivi: 444 (26%) traités par GALVUS et 1 256 (74%) traités par EUCREAS. La durée moyenne de suivi était de 22,9 mois. Le suivi à 2 ans était disponible et renseigné pour 1 363 des 1 700 patients (80,2%) avec une différence notable entre médecins généralistes et spécialistes (82,3% vs 66,4%).

Pour l'analyse des événements indésirables, l'ensemble des 1 763 patients recrutés ont été pris en compte.

Représentativité des patients inclus dans l'étude

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude VILDA ont été comparées à celles des patients répondant aux critères d'inclusion mais non inclus dans l'étude. Sur les 567 médecins actifs de l'étude, 392 ont renvoyé un registre de non inclusion renseignant au total 1 457 patients non-inclus. Chez les médecins spécialistes, les caractéristiques des patients inclus (n=229) et non-inclus (n=145) étaient comparables en termes d'âge, de sexe et d'ancienneté du diabète. Chez les médecins généralistes, les patients inclus (n=1 471) étaient, par rapport aux non inclus (n=1 312), plus souvent des hommes (61,0% vs 55,9%), ils étaient en moyenne légèrement plus âgés (63,0 vs 62,0 ans), avec une ancienneté du diabète moindre (pourcentage avec un diabète depuis plus de 5 ans :47,4% vs 55,0%). Les trois motifs de non-inclusion les plus fréquents étaient : un refus du patient (40,7%), une impossibilité de suivi (37,4%) et un manque de temps (17,5%). Un refus du patient est rapporté plus fréquemment par les généralistes que les spécialistes (42,9% vs 21,4%) et un manque de temps, plus souvent par les spécialistes que les généralistes (28,3% vs 16,3%).

Les caractéristiques des patients de l'étude VILDA ont également été comparées à celles des sujets de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) ayant eu une initiation de vildagliptine sur la période d'inclusion de l'étude (n=1 152). Les patients de l'étude étaient comparables à ceux de la base EGB en termes d'âge et de produit prescrit (GALVUS ou EUCREAS) mais ils étaient plus souvent des hommes (60,0% vs 53,5%) et plus souvent pris en charge en ALD (96,0% vs 88,7%).

Parmi les patients inclus dans l'étude, l'initiation du traitement par vildagliptine pouvait avoir eu lieu soit le jour de la visite d'inclusion soit dans les 6 mois précédent cette visite. Les patients ayant débuté leur traitement le jour de l'inclusion avaient un diabète un peu plus ancien (7,5 vs 6,7 ans) et étaient plus souvent traités avec l'association EUCREAS (77,4% vs 71,7%).

Parmi l'ensemble des 1 700 patients inclus, 337 n'ont pas eu de visite de suivi à 2 ans et ont été considérés perdus de vue. Par rapport aux 1 363 patients suivis à 2 ans, ces patients perdus de vue étaient en moyenne plus jeunes (61,9 vs 63,0 ans), avaient un taux d'HbA1c légèrement supérieur (8,0 vs 7,7).

Caractéristiques des patients inclus

Les 1 700 patients inclus avaient un âge moyen de 63 ans, 60% d'entre eux étaient des hommes, leur IMC moyen était de 30,2 kg/m² et 45% d'entre eux étaient obèses. Ils présentaient une ancienneté moyenne du diabète de 7,0 ans.

Des différences existaient entre les caractéristiques des patients inclus par les médecins généralistes (n=1 471) et ceux inclus par les spécialistes (n=229) : pourcentage plus élevé d'hommes de femmes (55,7% vs 50,9%), âge moyen légèrement plus élevé (63,0 vs 61,0 ans), corpulence moins importante (poids de 92,6 vs 98,1 et IMC de 32,7 vs 35,0) et ancienneté du diabète légèrement inférieure (9,0 vs 10,3 ans). Valeur de l'HbA1c à l'initiation 7.8 versus 7.5

Concernant les paramètres biologiques à l'initiation du traitement, le taux HbA1c moyen était de 7,8% et la glycémie à jeun de 1,6g/l. Le taux moyen de triglycérides était de 1,6 g/l. Les taux moyen de cholestérol total, HDL et de LDL étaient respectivement de 1,9 g/l, 0,5 g/l et 1,1 g/l. La clairance de la créatinine était en moyenne de 82,2 ml/min et elle était normale (≥ 60 ml/min) pour 86,6% des patients.

Concernant les règles hygiéno-diététiques, 43,4% des patients pratiquaient avoir une activité physique régulière (plus souvent parmi les spécialistes que les généralistes). D'après leurs médecins, les patients respectaient les recommandations en termes d'activités physique dans 37% des cas et d'alimentation dans 51% des cas.

Outre un poids élevé, les facteurs de risque rapportés étaient : une hypertension artérielle chez 84,7% des patients avec 70,1% des patients traités, une dyslipidémie (traitée) chez 66,4%, un tabagisme actuel ou ancien chez 18,9% des patients, un antécédent familial d'infarctus du myocarde pour 5,5% des patients et un antécédent d'accident vasculaire cérébral chez 1,4% des patients.

Les antécédents rapportés étaient : une hypoglycémie symptomatique chez 9,4% des patients (sévère chez 1,9% des patients), une intolérance à un traitement antidiabétique antérieur pour 15,9% des patients ; les troubles fonctionnels digestifs représentant 70,2% des événements rapportés.

Les complications vasculaires à l'initiation du traitement étaient des complications microvasculaires chez 32,9% des patients (rétinopathie diabétique : 4,5%, micro ou macro albuminurie : 12,6%, insuffisance rénale : 2,8%, déformation des pieds : 2,9%) et des complications macrovasculaires chez 14,3% d'entre eux (accident vasculaire cérébral : 2,6%, pathologie coronarienne : 12,5%, claudication intermittente : 2,9%).

Il est à noter que pour l'ensemble des données décrivant les patients à l'initiation du traitement, les pourcentages de données manquantes étaient faibles ; le pourcentage le plus élevé s'élevant à 11,8% pour le dosage des triglycérides.

Conditions d'utilisation de la vildagliptine

La principale raison de l'instauration du traitement par vildagliptine était dans 82,2% un mauvais équilibre glycémique (HbA1c). Les autres motifs étaient : une prise de poids récente (17,4%), une diminution du nombre de prise médicamenteuse (16,1%), une intolérance au traitement (11,6%).

Les prescriptions de vildagliptine concernaient pour un quart des patients la forme isolée (GALVUS) et pour trois-quarts des cas la forme associée à la metformine (EUCREAS).

Sur l'ensemble des 1 700 patients inclus, seuls 34 (2,0%) n'avaient pas de traitement antidiabétique avant la prescription de vildagliptine. Les traitements antérieurs se décomposaient comme suit :

- un traitement par un ou plusieurs antidiabétiques oraux seuls (ADO) : 94,8% des patients traités par GALVUS et 94,9% de ceux traités par EUCREAS
 - o en monothérapie : 57,2% des patients « GALVUS » et 45,8% des patients « EUCREAS »
 - o en bithérapie : 28,4% des patients « GALVUS » et 38,1% des patients « EUCREAS »
 - o en trithérapie : 7,2% des patients « GALVUS » et 10,0% des patients « EUCREAS »
 - o en quadrithérapie : 2,0% des patients « GALVUS » et 0,8% des patients « EUCREAS »
- de l'insuline associée à un ou plusieurs ADO : 1,8% des patients « GALVUS » et 3,6% des patients « EUCREAS ».

Les monothérapies antérieures étaient le plus souvent des biguanides : 67,3% des patients GALVUS et 87,1% des patients EUCREAS. Au total, 81,1% des patients étaient traités par metformine avant l'initiation de la vildagliptine. Quand cette donnée était renseignée, la dose prescrite correspondait à la dose maximale tolérée dans 85% des cas. Par ailleurs, 15,4% des patients étaient traités par un sulfamide hypoglycémiant et/ou un glinide.

Concernant les bithérapies antérieures, les associations les plus prescrites, quelle que soit la forme de vildagliptine, étaient : biguanide + sulfamide (dans environ la moitié des cas) puis biguanide + glitazone.

Il n'était pas noté de différences entre les prescriptions des médecins généralistes et spécialistes.

A l'initiation de vildagliptine, 5,4% des patients étaient traités en monothérapie, 59,7% en bithérapie, 6,2% en trithérapie ou plus ou d'une insulinothérapie associées à un traitement par ADO.

Respect des indications et de la posologie

Les proportions de patients pour lesquels un mésusage a été observé sur l'indication du produit ont été établies selon le RCP de 2009 (en vigueur au moment de la demande d'étude) et de 2013. Sur le libellé d'AMM de 2009, la vildagliptine n'était indiquée qu'en bithérapie en association soit avec la metformine, soit avec un sulfamide ou une thiazolidinedione. Suite aux extensions d'indications, la vildagliptine est indiquée depuis 2013 également en monothérapie (selon certaines conditions), en trithérapie en association avec un sulfamide et la metformine ou en association à l'insuline.

Au total, en ce qui concernait les indications, une prescription conforme au RCP a été observée pour 1 056 patients des 1 700 patients inclus, soit 62,1% des prescriptions initiales de vildagliptine selon le RCP 2009 et pour 1 386 patients, soit 81,5% des prescriptions selon le RCP 2013. Le nombre de données manquantes était respectivement de 15 et de 24, donc faible (0,9% et 1,4%, respectivement).

Chez les patients pour lesquels l'indication était respectée au sens du RCP 2009, la posologie était conforme au RCP chez 93,5% des patients.

- Comorbidités constituant des précautions d'emploi ou des contre-indications à l'initiation du traitement

Une insuffisance hépatique a été rapportée pour 2,1% des patients, 2,3% de ceux inclus par les généralistes et 0,4% de ceux inclus par les spécialistes.

Concernant l'insuffisance rénale, une mesure de la créatininémie était renseignée pour 1546 (90,9%) patients. La clairance de la créatinine était inférieure au seuil au-dessous duquel la vildagliptine n'était pas recommandée pour 170 patients (11,0%) selon le RCP 2009. Aucun patient ne présentait d'insuffisance rénale terminale. Dans le RCP 2013, les conditions d'utilisation ont été modifiées et la vildagliptine à la posologie de 50mg/j peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale. Une insuffisance cardiaque était rapportée pour 4,5% des patients inclus parmi lesquels 5 (0,3%) avait une insuffisance cardiaque de stade III et aucun de stade IV, stade correspondant à une contre-indication de la vildagliptine dans le RCP 2013.

Résultats à 2 ans

Pour l'analyse des données de suivi, seuls les patients ayant au moins une visite de suivi ont été pris en compte, soit 1 639 patients. Leur suivi moyen était de 1,73 an.

- Taux de maintenance

L'analyse de survie des arrêts de traitements montre un taux de maintenance du traitement par vildagliptine à 1 an de 92,5% [IC95% : 91,2% - 93,8%] et à 2 ans de 88,8% [IC95% : 87,2% - 90,4%].

D'après les résultats de 4 sous-groupes constitués en fonction de la forme (GALVUS ou EUCREAS) et de la spécialité du médecin, un meilleur taux de maintenance est observé lorsque la vildagliptine est prescrite sous forme EUCREAS par les généralistes.

- Arrêts de traitement

A 2 ans, 185 arrêts de traitement étaient rapportés. Les motifs les plus fréquents étaient une inefficacité du produit (39,7%) et une intolérance (39,1%).

- Evolution clinique des patients à 2 ans

Le taux initial d'HbA1c avant initiation du traitement par vildagliptine était de 7,8% (écart-type : 1,2%). Ce taux diminuait à 7,0% (écart-type : 1,0%) au cours des 6 premiers mois et se maintenait à ce niveau jusqu'à la dernière visite de suivi. Le pourcentage de données manquantes était faible (4%) avant initiation du traitement et de l'ordre de 25% pour les visites de suivi. Les données étaient comparables que les patients aient été inclus par un médecin généraliste ou spécialiste.

Une analyse de l'évolution de ce taux sur 2 ans par une méthode statistique adaptée aux mesures répétées confirme la baisse du taux d'HbA1c après 4 mois de traitement à 7,0% puis une stabilisation avec un taux oscillant entre 7,0% et 7,2%.

Plusieurs analyses en sous-groupes ont été effectuées et les résultats étaient comparables pour chacun de ces sous-groupes: patients n'ayant pas eu de taux d'HbA1c renseigné après 18 mois de suivi, patients traités par EUCREAS seulement, par GALVUS seulement, patients n'ayant pas arrêté leur traitement et patients traités par bithérapie vildagliptine + metformine.

Sur les 1 639 patients ayant eu au moins une visite de suivi renseignée, 8 hypoglycémies sévères ont été signalées chez 8 patients différents (0,5%) et 64 hypoglycémies symptomatiques non sévères chez 47 patients (2,9%), soit un total de 72 hypoglycémies sévères ou symptomatiques chez 51 patients (3,1%) (4 patients ayant eu successivement des hypoglycémies sévères et non sévères). L'incidence des hypoglycémies était de 0,24 [IC95% 0,10% - 0,46%] pour 100 patients années pour les hypoglycémies sévères et de 2,5 [IC95% : 1,9% - 3,1%] pour 100 patients années pour les hypoglycémies symptomatiques. Ces épisodes étaient souvent apparus chez des sujets également traités par un sulfamide/glinide et/ou une insuline.

La proportion de patients ayant atteint la cible thérapeutique (taux d'HbA1c<7%, sans hypoglycémie et sans prise de poids sur tout la période de suivi) était d'environ 45% 6 mois après l'initiation du traitement par vildagliptine et augmentait par la suite jusqu'à concerner un peu moins de 50% des patients à 2 ans de suivi ; que les patients soit encore sous vildagliptine ou non.

L'ensemble des résultats disponibles sur l'évolution du poids des patients sous traitement par vildagliptine montrait qu'en moyenne ce paramètre variait peu entre l'initiation du traitement et le suivi à 2 ans. Une analyse de l'évolution du poids sur 2 ans par une méthode statistique adaptée aux mesures répétées montre une tendance à la baisse d'un poids moyen initial de 86,0 kg à 84,0 kg à 2 ans.

La proportion de patients ayant une clairance inférieure à 60 ml/min se situait autour de 13% à 15% avant l'initiation du traitement et restait stable au cours du suivi.

Les taux moyens de transaminase et des paramètres lipidiques (LDL et HDL cholestérol) étaient stables tout au long du suivi.

- Tolérance

L'ensemble des 1 763 patients inclus dans l'étude ont été pris en compte dans l'analyse des données de tolérance. Au total, 1 097 événements indésirables (EI) ont été rapportés pour 345 patients (19,6%) et 135 patients (7,7%) ont présenté au moins un EI considéré comme lié au traitement. Parmi les EI ayant une relation suspectée avec la vildagliptine, les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (3,9%), les investigations (1,2%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (1,2%).

Le nombre de patients ayant présenté au moins un EI grave (EIG) était de 124 (7,0%) et 29 (1,6%) ont présenté au moins un EIG considéré comme lié au traitement. Les plus fréquents (survenus chez au moins 0,1% des patients) étaient des événements rénaux et des événements liés au contrôle de la glycémie : insuffisance rénale, (0,4%), hémoglobine glycosylée augmentée (0,2%), hypoglycémie (0,2%).

Quinze patients sont décédés au cours de l'étude. Ces décès ont été évalués comme non suspects par les investigateurs.