

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**GALVUS** (vildagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4**Avis défavorable au remboursement en monothérapie dans le diabète de type 2 en raison d'un intérêt clinique insuffisant****L'essentiel**

- ▶ GALVUS a désormais l'AMM dans le diabète de type 2 en monothérapie, lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- ▶ Son efficacité n'a pas été établie en monothérapie.
- ▶ Il n'y a pas de données d'efficacité spécifiquement chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.
- ▶ Les risques de pancréatite aiguë, d'atteinte hépatique (dont élévation des transaminases) et d'angioœdème font l'objet d'une surveillance renforcée.

Indication préexistante

- La vildagliptine était déjà indiquée dans le diabète de type 2 en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du diabète de type 2 nécessite le contrôle de la glycémie, de l'HbA1c et des facteurs de risque associés. La lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire sont les premiers traitements et doivent être poursuivies à toutes les étapes de la maladie. Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque ces mesures ne suffisent plus à contrôler la glycémie.
Les objectifs du traitement et le choix du ou des médicaments sont fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète, de l'atteinte rénale, du risque hypoglycémique.
- En monothérapie, le traitement de première intention est la metformine.
 - En cas d'intolérance (principalement digestive) ou de contre-indication (notamment en cas d'insuffisance rénale) à la metformine, ce sont principalement les sulfamides qui sont recommandés.
Si la clairance glomérulaire est < 60 ml/min, la metformine est contre-indiquée. Sont alors recommandés en monothérapie : les sulfamides hypoglycémiants si la clairance se situe entre 30 et 50 ml/min (insuffisance rénale modérée) et l'insuline si la clairance est < 30 ml/min (insuffisance rénale sévère).
 - Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose et miglitol) et le répaglinide sont des traitements à utiliser en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides.
 - Les gliptines, dont la sitagliptine (JANUVIA/XELEVIA) dosée à 100 mg et la linagliptine (TRAJENTA) n'ont pas de place en monothérapie dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
 - Si le taux d'HbA1c reste > 7 % en monothérapie, on a recours à une bithérapie ou à une trithérapie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
En monothérapie, GALVUS n'a pas de place dans la prise en charge du diabète de type 2.

Données cliniques

- Une étude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, a comparé pendant 104 semaines la vildagliptine à un sulfamide, le gliclazide, en monothérapie, chez 1 092 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique.
Après 2 ans de traitement, dans la population per protocole, la différence de réduction du taux d'HbA1c (critère principal) entre vildagliptine et gliclazide a été de 0,13 % (IC 95 % [-0,06 % ; 0,33 %]). La borne supérieure de l'intervalle de confiance étant supérieure au seuil fixé (0,3 %), la non infériorité de la vildagliptine par rapport au gliclazide n'est pas démontrée.
Les principaux événements indésirables observés dans les deux groupes ont été des infections, des troubles gastro-intestinaux et des affections musculo-squelettiques.
- On ne dispose ni d'étude de supériorité *versus* comparateur actif, notamment les sulfamides et l'insuline, ni de données de morbi-mortalité.
- Une étude de tolérance, randomisée (2 :1) et stratifiée notamment selon le stade de sévérité de l'insuffisance rénale (IR), a comparé en double aveugle pendant 24 semaines vildagliptine (50 mg/j) et placebo chez 525 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés ayant une IR modérée (n = 294) ou sévère (n = 221). La vildagliptine et le placebo ont été administrés le plus souvent associés à un ou plusieurs autres antidiabétiques déjà en cours et plus rarement seuls (3,7 % des patients avec IR modérée et 2,7 % des patients avec IR sévère).
Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes ont été : hypoglycémie, infections (principalement rhinopharyngite) et œdèmes périphériques.
On ne dispose pas dans cette étude de données de tolérance :
 - en monothérapie, puisque seuls 17/525 patients étaient traités par monothérapie ;
 - ou chez les patients en insuffisance rénale terminale.
- Depuis la commercialisation de la vildagliptine, les effets indésirables suivants ont été inclus dans l'AMM avec une fréquence indéterminée : pancréatite, hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du médicament), urticaire et lésions cutanées bulleuses ou desquamantes.
Dans le plan de gestion des risques, cinq risques sont identifiés : élévation des transaminases et troubles hépatiques, angio-œdème, pancréatite aiguë, lésions cutanées et hypoglycémies. Parmi les risques potentiels, on trouve altération de la fonction cardiaque et cancer du sein.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GALVUS en monothérapie est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de GALVUS en monothérapie.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

