

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

GALVUS 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 381 951 6 3)

Boîte de 60 (CIP : 34009 383 221 5 6)

Boîte de 90 (CIP : 34009 571 465 5 9)

JALRA 50 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 498 599 0 0)

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 600 9 8)

Boîte de 90 (CIP : 34009 578 911 0 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	vildagliptine
Code ATC (2013)	A10BH02 (Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DPP-4))
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	B/30 et B/60 : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) B/90 : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 : « 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. »

SMR	Important
ASMR	En l'absence de comparaison directe avec les trithérapies validées et disponibles, la Commission de la transparence considère que GALVUS/JALRA 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, à savoir, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
Place dans la stratégie thérapeutique	La vildagliptine (GALVUS/JALRA) représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure centralisée)	Date initiale (GALVUS) : 26 septembre 2007 Date initiale (JALRA) : 19 novembre 2008 Extension d'indication : 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 A10BH Inhibiteurs de la dipeptyl-peptidase (DDP-4) A10BH02 Vildagliptine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Les spécialités GALVUS/JALRA 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 en bithérapie orale en association soit avec la metformine soit avec un sulfamide hypoglycémiant (au cas où la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indication), chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine ou bien de sulfamide hypoglycémiant en monothérapie. GALVUS/JALRA n'est pas remboursable dans son indication en monothérapie¹.

La vildagliptine, principe actif de GALVUS/JALRA, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans par un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidyl-peptidase (DPP-4). La vildagliptine peut être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT) (à dose adaptée).

La présente demande concerne l'utilisation de GALVUS/JALRA **en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (trithérapie orale)**, lorsqu'une bithérapie avec ces 2 médicaments associée à un régime alimentaire et de l'exercice ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. L'extension d'indication en addition à l'insuline, avec ou sans metformine, 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 GALVUS/JALRA.

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

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

du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller². Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission restera attentive.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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 avec³

- 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 appropriée⁴.

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 suffisant⁵. »

04 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)

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.

³ Indications évaluées par la Commission de la transparence le 10/12/2008 (SMR important – ASMR V)

⁴ Indication obsolète car les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2011.

⁵ Extension d'indication faisant l'objet d'un avis séparé.

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 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.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{6,7,8,9}

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 $\leq 6,5$ % 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

⁶ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

⁷ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁸ 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.

⁹ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

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.

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 ≥ 30 kg/m² 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) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication en trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs 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 ¹⁰ : 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 juin 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 ¹¹ : 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 ¹² 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 septembre 2012	Insuffisant car metformine contre-indiquée chez l'insuffisant rénal.	-	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 juin 2009	Important	V	Oui

*Classe pharmaco-thérapeutique **Existe en association fixe avec la metformine

¹⁰ La linagliptine (TRAJENTA) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'IR sans adaptation de dose.

¹¹ 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.

¹² 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

En trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide), les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités à base d'inhibiteurs de la DPP-4 : linagliptine, saxagliptine, sitagliptine. Seule la sitagliptine est actuellement prise en charge.

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

✓ GALVUS :

Date de l'avis (motif de la demande)	10 décembre 2008 (Inscription)
Indication	En bithérapie orale, en association avec <ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR	Important
ASMR	GALVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Etudes demandées	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Extension d'indication)
Indication	En monothérapie chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
SMR	Insuffisant
ASMR	-
Etudes demandées	-

✓ **JALRA**

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2011 (Inscription)
Indication	En bithérapie orale, en association avec <ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR	Important
ASMR	JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Etudes demandées	La Commission de la transparence avait demandé la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par GALVUS. La spécialité JALRA devra faire partie de ce suivi post inscription.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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 glycémie¹³.

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 $\geq 8,5\%$ et $\leq 11\%$) ou la metformine (≥ 1500 mg/j) en bithérapie avec un sulfamide ou un glinide ou une glitazone (HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 11\%$). 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 $\geq 7,5$ et $\leq 11\%$.
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 $\leq 6,5\%$.
Calcul du nombre de sujets	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

¹³ 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.

nécessaires	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.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 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)
Étourdissement	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 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	Placebo + Met + Glim
	N=157 n (%)	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 évènement confirmé par le comité d'adjudication

L'incidence des hypoglycémies était de 5,1% (n=8) dans le groupe vildagliptine versus 1,9% (n=3) dans le groupe placebo. Aucun de ces patients n'est sorti d'étude en raison d'hypoglycémie. Un seul épisode sévère est survenu dans le groupe vildagliptine, non lié au traitement.

9.2.2 Données du dernier PSUR (période du 01/03/2011 au 29/02/2012) dans l'ensemble des indications de la vildagliptine

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR international de la vildagliptine qui avaient déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de l'examen de l'extension d'indication de GALVUS en monothérapie (Avis de la Commission de la transparence du 21 novembre 2012).

9.2.3 Données du RCP

- **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu GALVUS/JALRA 50 mg 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

9.2.4 Données issues du PGR¹⁴

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

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.

9.2.5 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 pharmacovigilance¹⁵ a rappelé que « Le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*¹⁶. 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 ».

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données du panel IMS Printemps 2014 en cumul mobile annuel, GALVUS a fait l'objet de 207 150 prescriptions. La spécialité JALRA ne figure pas dans le panel.

09.4 Résumé & discussion

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 glycémie.

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

¹⁴ Version 10.1 (08 août 2012)

¹⁵ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance-CT012013043. 18 juin 2013.

¹⁶ 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 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.

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)).

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.

09.5 Programme d'études

Dans son avis du 10 décembre 2008 (GALVUS) et du 7 septembre 2011 (JALRA), 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/JALRA. 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 ne peut être recommandée préférentiellement. La vildagliptine (GALVUS/JALRA) représente une option thérapeutique pouvant être ajoutée en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

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.
- ▶ GALVUS/JALRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ GALVUS/JALRA est un traitement à utiliser en trithérapie orale en association à la metformine et un sulfamide, lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.
- ▶ 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 GALVUS/JALRA (trithérapie) est modéré.

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

La spécialité GALVUS/JALRA 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 GALVUS/JALRA est important 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 Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette 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, la Commission de la transparence considère que GALVUS/JALRA 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, à savoir, 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.

011.3 Population cible

Dans cette indication, la population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 traités 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.

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 GALVUS/JALRA, en trithérapie, en association à un sulfamide et à la metformine 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.