

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GALVUS (vildagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP 4)

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement du diabète de type 2

L'essentiel

- ▶ GALVUS est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone.
- ▶ Il réduit de façon modeste l'HbA1c et sa tolérance doit être surveillée.
- ▶ GALVUS, en association à un autre antidiabétique oral, n'a pas montré d'efficacité supérieure à celle d'autres associations d'antidiabétiques oraux de référence.
- ▶ Devant son rapport efficacité/effets indésirables et l'existence d'alternatives thérapeutiques en bithérapie orale, la place de GALVUS dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est limitée.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD).
Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides), glitazones.
Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007).
Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

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

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.

Note – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucosidases.

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

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Ne disposant pas de comparaison directe à des bithérapies autres que metformine/glimépiride et metformine/pioglitazone, la Commission ne peut situer l'apport de cette association par rapport aux autres bithérapies recommandées.

GALVUS doit être utilisé principalement en association à la metformine lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine seule ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, la place de l'association sulfamide + vildagliptine est limitée.

Compte tenu de la place restreinte des glitazones en monothérapie, la place de l'association glitazone/vildagliptine est très limitée. De plus, les contre-indications de la metformine et de la vildagliptine étant proches, les associations sulfamide/vildagliptine et glitazone/vildagliptine ne devraient concerner que les patients intolérants à la metformine.

GALVUS n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance cardiaque (III ou IV de la classification NYHA) et ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique chez les patients avec des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Données cliniques

- Dans quatre études sur cinq fournies par le laboratoire, la réduction du taux d'HbA1c a été de l'ordre de 0,7 %. Ce niveau d'efficacité a également été constaté dans une méta-analyse ayant inclus 29 essais, évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques dont les inhibiteurs de la DPP-4. Elle a conclu à une efficacité modeste de ces produits : réduction du taux d'HbA1c de 0,74 % par rapport au placebo pour les inhibiteurs de la DPP-4, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs.

■ Tolérance

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :
 - en association au glimépiride et à la metformine : tremblements, céphalées, sensations vertigineuses et nausées,
 - en association à la pioglitazone : prise de poids et œdèmes périphériques.
- La fréquence d'épisodes d'hypoglycémie observée a été similaire dans les groupes placebo et vildagliptine dans deux études. Dans une autre étude, cette fréquence a été inférieure avec metformine + vildagliptine (23 sur 1 389 sujets) *versus* metformine + glimépiride (224 sur 1 383 sujets).
- Les données de tolérance, chez des patients traités par GALVUS en monothérapie ou en association, n'ont pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire, de lésions cutanées, d'angio-œdème ou d'infection grave, ni des cas d'atteinte hépatique liée au traitement. Cependant, compte tenu d'une tolérance, notamment cutanée et cardiaque, mal cernée et des incertitudes portant sur la tolérance hépatique, les doutes quant au profil de tolérance de GALVUS persistent.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GALVUS est important.
- GALVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

