

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **VIPIDIA** (alogliptine) et **VIPDOMET** (alogliptine/metformine), antidiabétiques

#### **Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2**

#### L'essentiel

- ▶ **VIPIDIA** a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- ▶ Son efficacité a été montrée chez les patients insuffisamment contrôlés en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec l'insuline et la metformine.
- ▶ **VIPDOMET** a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 :
  - chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine.
  - en association à la pioglitazone chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine et de la pioglitazone.
  - en association à l'insuline chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffit pas à apporter un contrôle glycémique adéquat.
- ▶ L'association fixe alogliptine/metformine n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à l'association libre de l'alogliptine et de la metformine.

#### Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indication à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide, puis une trithérapie associant metformine, sulfamide et gliptine, ou bien un inhibiteur des alphaglucosidases, est recommandé.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association avec l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémisants.

#### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

VIPIDIA est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association à la metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants,
- en bithérapie en association à un sulfamide, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine,
- en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

VIPDOMET peut être utilisé chez des patients non contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée, ou en substitution de l'association libre alogliptine-metformine dans cette indication, ainsi qu'en association à l'insuline dans le cadre d'une trithérapie.

## Données cliniques

- L'efficacité de l'alogliptine 25 mg a été évaluée dans 4 études de phase III avec la variation du taux d'HbA1c comme critère de jugement principal.
- En bithérapie avec la metformine, l'alogliptine 25 mg a été supérieure au placebo à 26 semaines avec une différence entre les groupes de -0,5 % d'HbA1c dans une étude ayant inclus 527 patients.
- En bithérapie avec la metformine, l'alogliptine n'a pas été inférieure, en termes de variation du taux d'HbA1c, au glipizide à 104 semaines, dans une étude ayant inclus 2638 patients
- En bithérapie avec le glibenclamide, l'alogliptine a été supérieure au placebo (différence de -0,5 %) à 26 semaines dans une étude ayant inclus 500 patients. Plus de 50% d'arrêts de l'étude a été observé.
- En association avec l'insuline et la metformine, une analyse en sous-groupe (n=150 patients) a montré la supériorité de l'alogliptine versus placebo (différence intergroupe de -0,6 %).
- Les événements indésirables les plus fréquents ont été des hypoglycémies, des diarrhées et des nausées. Une étude de tolérance cardio-vasculaire a montré la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs sur un suivi médian de 19 mois.
- La bioéquivalence entre l'association fixe alogliptine/metformine et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie. Aucune étude de phase III n'a été menée sur l'association fixe. Les données d'efficacité disponibles proviennent des études ayant évalué l'alogliptine (VIPIDIA).

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VIPIDIA est :
  - important en bithérapie en association à la metformine,
  - important en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant,
  - insuffisant en bithérapie en association à l'insuline,
  - insuffisant en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide,
  - modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.
- Dans les indications dans lesquelles le service médical rendu est modéré ou important, compte tenu de l'absence de supériorité démontrée par rapport aux antidiabétiques oraux disponibles, et de l'absence de données sur la tolérance à long terme, VIPIDIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline.
- Le service médical rendu\* par VIPDOMET est :
  - important en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association libre alogliptine-metformine.
  - modéré en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de metformine seule ne suffisent pas à apporter un contrôle glycémique adéquat.
  - en association avec la pioglitazone : la Commission ne peut se prononcer sur cette indication obsolète, la pioglitazone n'étant plus commercialisée.
- Compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'association fixe par rapport à l'association libre de metformine et d'alogliptine ou d'autres antidiabétiques oraux, VIPDOMET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dont le traitement comporte l'association libre de l'alogliptine et de la metformine ou bien dans le cadre d'une trithérapie chez des patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à une insuline.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 octobre 2014 (CT-13127) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* 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 collectivité.

\*\* 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 »