

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EUCREAS (vildagliptine / metformine), antidiabétique oral

Association vildagliptine / metformine 50 / 1 000 mg :
pas d'avantage clinique démontré par rapport à la prise séparée
des deux principes actifs dans le diabète de type 2

Association vildagliptine / metformine 50 / 850 mg :
avis défavorable au remboursement en raison de son absence d'intérêt clinique

L'essentiel

- ▶ L'association fixe vildagliptine / metformine est indiquée dans le diabète de type 2 chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association vildagliptine et metformine.
- ▶ Seule l'association 50 / 1 000 mg se justifie en pratique clinique. Mais son rapport efficacité/effets indésirables est moyen, compte tenu des doutes quant au profil de tolérance.
- ▶ L'association fixe dosée à 50 mg de vildagliptine et 850 mg de metformine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique :
 - le dosage de 850 mg de metformine n'est pas adapté à la pratique clinique ;
 - aucune donnée clinique n'étaye l'association de ces deux dosages.

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 alphaglucohydrolases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucohydrolases.

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

► EUCREAS 50 / 1 000 mg

L'association 50 / 1 000 mg peut se justifier en pratique clinique en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association libre vildagliptine + metformine aux mêmes doses. En l'absence de comparaisons directes, l'apport de l'association libre metformine + vildagliptine *versus* celui d'autres bithérapies (autres que metformine + sulfamide) n'est pas quantifiable.

► EUCREAS 50 / 850 mg

La preuve du bénéfice clinique de 850 mg x 2 fois par jour de metformine n'a pas été faite. Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'association fixe 50 / 850 mg.

Données cliniques

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines a évalué l'association fixe 50 / 1 000 mg *versus* les deux principes actifs pris séparément chez 1 179 patients diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement, avec un taux d'HbA1c compris entre 7,5 et 11 %. Cette association fixe a été supérieure à chacun des principes actifs pris en monothérapie.

On ne dispose pas d'étude clinique ayant évalué l'association libre vildagliptine + metformine (850 mg x 2 fois par jour).

Intérêt du médicament

■ EUCREAS 50 / 1 000 mg

Le service médical rendu* par EUCREAS 50 / 1 000 mg est important.

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

■ EUCREAS 50 / 850 mg

Le service médical rendu* par EUCREAS 50 / 850 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

Avis défavorable 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 ».

