

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 770 5 0)

EUCREAS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé en plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/Alu)

Boîte de 60 (CIP : 34009 273 490 1-0)

ICANDRA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 498 617 9 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Vildagliptine/metformine
Code ATC	A10BD08 (Association d'hypoglycémiants oraux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2:</p> <ul style="list-style-type: none">- EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (EUCREAS) : 14 novembre 2007 Date initiale (ICANDRA) : 01 décembre 2008 Plan de gestion des risques + suivi national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BD Association d'hypoglycémifiants oraux A10BD08 Vildagliptine/metformine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités EUCREAS (B/60) inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/08/2009 (JO du 28/08/2009).

Par effet de gamme, renouvellement conjoint des spécialités:

EUCREAS (B/60 sous plaquette) inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/03/2015 (JO du 26/03/2015).

et

ICANDRA inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/01/2012 (JO du 10/01/2012).

Les conclusions des évaluations précédentes par la Commission de transparence figurent dans le tableau ci-après.

Indications	EUCREAS 50 mg/1000 mg	
	SMR	ASMR
Patient non contrôlé par MET seule à dose max tolérée	Important (Avis du 29/04/2009)	V
Relai association libre	Important (Avis du 29/04/2009)	V
Trithérapie (+sulfamide)	Important (Avis du 29/10/2014)	V
Trithérapie (+insuline)	Modéré (Avis du 29/10/2014)	V

ICANDRA, co-marketing d'EUCREAS a été évalué par la Commission le 7 décembre 2011 dans le cadre de son inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2:

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou

chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés¹.

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant².

- EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant³. »

03.2 Posologie

« Adultes

La posologie du traitement antidiabétique par EUCREAS/ICANDRA doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. EUCREAS/ICANDRA peut être initié à la dose de 50 mg/850mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée.

...

- Pour les patients insuffisamment contrôlés par l'association metformine avec un sulfamide hypoglycémiant:

Les doses d'EUCREAS/ICANDRA doivent fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. Quand EUCREAS/ICANDRA est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

...

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant EUCREAS/ICANDRA doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance rénale

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

Insuffisance hépatique

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux 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

EUCREAS/ICANDRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'EUCREAS/ICANDRA chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas versé de nouvelles données cliniques d'efficacité sur l'association fixe vildagliptine/metformine.

¹ Indications évaluées par la Commission de la transparence le 29/04/2009 (SMR important – ASMR V)

² Indication évaluée par la Commission de la transparence le 29/10/2014 (SMR important – ASMR V)

³ Indication évaluée par la Commission de la transparence le 29/10/2014 (SMR modéré – ASMR V)

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▶ Le laboratoire a fourni les données du PSUR 6 pour EUCREAS/ICANDRA (couvrant la période du 01/12/2010 au 30/11/2011), précédemment examiné par la Commission ainsi qu'un résumé des Addendum Reports.
- ▶ Dans la dernière version du PGR de EUCREAS/ICANDRA (version 12.1), le risque potentiel « cancer du pancréas » a été ajouté.
- ▶ Depuis la dernière évaluation par la Commission, il n'y a pas eu de modifications de RCP.
- ▶ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données EPPM

Selon le panel EPPM (en cumul mobile annuel Hiver 2014), EUCREAS a fait l'objet de 640 573 prescriptions dont 84% chez des patients âgés de plus de 65 ans. ICANDRA n'apparaît pas dans le panel.

4.3.2 Autres données

Le laboratoire a également fourni 3 publications d'études observationnelles avec la vildagliptine EDGE⁴ (sur 1 an), GUARD⁵ (sur 6 mois), HYPOCRAS⁶ (chez des patients âgés de plus de 65 ans sur 6 mois).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁷.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission le 29/04/2009 et 29/10/2014 (EUCREAS), le 7/12/2011 (ICANDRA) la place de la vildagliptine en association (bithérapie ou trithérapie) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'a pas été modifiée.

⁴ Mathieu C, Barnett A H, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). Int J Clin Pract 2013. 2013 Oct;67(10):947-56.

⁵ Rosales R, Abou JE, Al-Arouj M, et al: Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19,000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study. Diabetes Obes.Metab 2015. Jun;17(6):603-7.

⁶ Penfornis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4 inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. Diabetes Metab 2012; 38:550-7.

⁷ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédent du 29/04/2009 et 29/10/2014 (EUCREAS), du 7/12/2011 (ICANDRA) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie).

En trithérapie avec de l'insuline

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ EUCREAS/ICANDRA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'EUCREAS/ICANDRA reste
 - moyen chez les patients non contrôlés par la metformine seule ou en substitution de l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés,
 - non qualifié en trithérapie avec sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec de l'insuline.
- ▶ Les spécialités EUCREAS/ICANDRA sont un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EUCREAS/ICANDRA reste :

- **important dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés ainsi qu'en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.**
- **modéré en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant**

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.