

# Médicament émergent

## VILDAGLIPTINE



Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé

N° 75 NOVEMBRE 2006

### Dénomination générique

(commerciale) : Vildagliptine (Galvus®)

**Fabricant :** Novartis

**Indication :** Diabète de type 2

**État actuel :** Une demande d'approbation pour la vildagliptine a été déposée auprès de Santé Canada et de la *Food and Drug Administration* des États Unis<sup>1</sup>.

**Description :** La vildagliptine fait partie d'un groupe de plusieurs médicaments intensificateurs de l'effet incrétine qui sont en cours de développement<sup>2</sup>. Les hormones incrétones (p. ex., *glucagon like peptide* [GLP 1]) jouent un rôle dans le maintien d'une glycémie normale chez les personnes en bonne santé, mais leurs effets peuvent être diminués chez les personnes qui sont atteintes de diabète. Le GLP 1 stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas lorsque la glycémie s'élève après un repas. Il agit de plusieurs autres façons, notamment en retardant la vidange gastrique et en inhibant la sécrétion de glucagon, ce qui contribue à maîtriser les taux de glucose dans le sang. La vildagliptine fait augmenter les taux de GLP 1 en inhibant la dipeptidylpeptidase 4, soit l'enzyme qui inactive le GLP 1<sup>2</sup>. Lors d'études cliniques, on a administré la vildagliptine par voie orale en monothérapie et en association avec d'autres hypoglycémifiants.

**Traitements existants :** Les stratégies de traitement du diabète de type 2 comprennent une alimentation équilibrée, l'activité physique et la pharmacothérapie. Plusieurs hypoglycémifiants oraux sont offerts au Canada. Parmi ces derniers, on compte les sulfonylurées (p. ex., le glyburide, le gliclazide, le glimépiride) et d'autres sécrétagogues de l'insuline (p. ex., le natéglinide et le répaglinide), des biguanides (p. ex., la metformine), des inhibiteurs de l'alpha glucosidase (p. ex., l'acarbose) et des thiazolidinediones (p. ex., la pioglitazone et la rosiglitazone). Ces agents à administration par voie orale peuvent être prescrits en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments. Certains patients atteints de diabète de type 2 qui n'arrivent pas à maintenir une glycémie satisfaisante peuvent également nécessiter de l'insuline<sup>3</sup>.

**Coût :** Il n'y a aucune information sur le prix de la vildagliptine.

**Données probantes :** La vildagliptine a fait l'objet de plusieurs essais de phases II et III. Les essais de phase III sont en cours ou ont été publiés sous forme de résumés<sup>4,7</sup>.

Lors de deux essais de phase II à double insu, des patients naïfs atteints de diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir de la vildagliptine ou un placebo pendant 12 semaines<sup>8,9</sup>. Dans l'étude menée par Ristic et ses collaborateurs<sup>8</sup>, 279 patients ont reçu de la vildagliptine (à raison de 25 mg 2 fois par jour ou de 25 mg, 50 mg ou 100 mg 1 fois par jour) ou un placebo. À la fin de l'étude, tous les groupes présentaient des diminutions des taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) par rapport aux valeurs de départ. Les réductions des taux d'HbA<sub>1c</sub> observées chez les groupes ayant reçu de la vildagliptine à 50 mg (- 0,56 %) et à 100 mg (- 0,53 %) étaient significativement supérieures à celles du groupe placebo ( $p < 0,05$ )<sup>8</sup>.

Dans l'étude menée par Pratley et ses collaborateurs<sup>9</sup>, 100 patients ont été randomisés pour recevoir de la vildagliptine à raison de 25 mg 2 fois par jour ou un placebo. Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne ajustée des taux d'HbA<sub>1c</sub> était significativement différente chez le groupe vildagliptine, comparativement à celle du groupe placebo (différence intergroupe - 0,6 % ± 0,2 %,  $p = 0,0012$ ). Quant à elle, la glycémie plasmatique à jeun était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine<sup>9</sup>.

# Médicament émergent

## VILDAGLIPTINE



Dans l'étude de phase II menée par Ahren et ses collaborateurs<sup>10</sup>, 107 patients dont l'état était stabilisé par la metformine (à raison de 1 500 à 3 000 mg par jour) ont été randomisés pour recevoir de la vildagliptine à raison de 50 mg par jour ou un placebo. Après les 12 semaines de l'étude de base, 42 patients du groupe vildagliptine et 29 patients du groupe placebo ont poursuivi le traitement à l'insuline pendant 40 semaines supplémentaires. Après 12 semaines, les taux d'HbA<sub>1c</sub> étaient significativement plus faibles dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (différence intergroupe  $-0,7\% \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Cette différence significative en faveur de la vildagliptine a été maintenue dans le sous-groupe de patients ayant terminé les 52 semaines de traitement<sup>10</sup>.

Lors de la réunion de 2006 de l'*American Diabetes Association*, les résultats de plusieurs essais sur la vildagliptine ont été présentés. Parmi ces essais, quatre essais de phase III randomisés à double insu regroupaient de 256 à 780 patients atteints de diabète de type 2<sup>47</sup>. La posologie évaluée de vildagliptine était de 50 mg par jour dans un essai<sup>6</sup> et de 50 mg 2 fois par jour dans quatre essais<sup>47</sup>. L'administration de la vildagliptine ou d'un placebo s'ajoutait à celle d'un traitement par la metformine<sup>6</sup> dans une étude, puis à celle d'insuline dans une deuxième étude<sup>7</sup>. Une autre étude comparait la vildagliptine à la rosiglitazone<sup>5</sup>, tandis qu'une autre étude la comparait à la metformine<sup>4</sup>. Trois essais<sup>57</sup> étaient d'une durée de 24 semaines et un essai<sup>4</sup> durait 52 semaines. Tous les résumés faisaient mention de la variation des taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Dans l'essai de 52 semaines mené chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments, les groupes ayant reçu la vildagliptine et la metformine (administrées à raison de 1 000 mg 2 fois par jour) ont montré une réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs de départ : vildagliptine  $-1,0\% \pm 0,1\%$ , metformine  $-1,4\% \pm 0,1\%$ ). La différence intergroupe n'a pas permis d'établir la non infériorité de la vildagliptine par rapport à la metformine<sup>4</sup>. Dans une population semblable traitée par la vildagliptine ou la rosiglitazone (à raison de 8 mg par jour) pendant 24 semaines, la variation moyenne ajustée des taux de HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs de départ était de  $-1,1\% \pm 0,1\%$  pour la vildagliptine (les données pour la rosiglitazone n'étaient pas présentées). Le résumé concluait que la non infériorité de la vildagliptine par rapport à la rosiglitazone était établie<sup>5</sup>.

Dans l'essai comparant les doses quotidiennes de 50 et de 100 mg de vildagliptine en association avec la metformine à un placebo en association avec de la metformine, les deux groupes ayant reçu de la vildagliptine présentaient des réductions statistiquement significatives des taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au groupe ayant reçu un placebo en association avec de la metformine. La différence intergroupe en ce qui a trait à la variation moyenne ajustée des taux d'HbA<sub>1c</sub> était de  $-0,7\% \pm 0,1\%$  chez le groupe ayant reçu de la vildagliptine à raison de 50 mg en association avec de la metformine, et de  $-1,1\% \pm 0,1\%$  chez le groupe ayant reçu de la vildagliptine à raison de 100 mg en association avec de la metformine ( $p < 0,001$ ), comparativement au groupe ayant reçu un placebo en association avec de la metformine<sup>6</sup>.

Chez les patients dont l'état n'est pas maîtrisé adéquatement par l'insuline, l'ajout de la vildagliptine à leur traitement a fait diminuer de façon significative le taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à l'ajout d'un placebo (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs de départ : vildagliptine en association avec de l'insuline  $-0,5\% \pm 0,1\%$ ; placebo en association avec de l'insuline  $-0,2\% \pm 0,1\%$ ,  $p = 0,022$ )<sup>7</sup>.

**Effets indésirables :** Dans les essais de phase II qui comparaient la vildagliptine à un placebo<sup>89</sup>, les nombres d'effets indésirables (EI), d'effets indésirables graves (EIG) ou d'abandons attribuables à des EI étaient similaires entre les groupes. Trois épisodes d'hypoglycémie symptomatique ont été signalés chez les patients traités par de la vildagliptine. Les EI signalés chez plus de 5 % des patients étaient les suivants : maux de tête, rhino pharyngite, hypoglycémie, étourdissements, œdème périphérique, transpiration accrue, hypertension, symptômes gastrointestinaux et toux. Des taux similaires de ces EI ont été signalés dans les groupes ayant reçu un placebo.

# Médicament émergent

## VILDAGLIPTINE



Dans l'étude menée par Ahren et ses collaborateurs<sup>10</sup>, trois patients qui recevaient de la vildagliptine en association avec de la metformine ont présenté une aggravation de leur hypertension et ont nécessité un traitement, et un patient a signalé de l'œdème périphérique. Deux patients du groupe vildagliptine ont subi un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Les taux globaux d'EI et d'EIG étaient similaires entre les groupes.

Une fréquence similaire d'EI a été signalée pour la vildagliptine et ses comparateurs dans tous les essais de phase III, mais les données étaient limitées dans le résumé des essais<sup>4,7</sup>. Dans trois essais, le nombre d'épisodes d'hypoglycémie était similaire entre les groupes qui recevaient de la vildagliptine et ceux qui recevaient des comparateurs<sup>4,6</sup>. Dans une étude, le groupe qui recevait de la vildagliptine en association avec de l'insuline a signalé moins d'épisodes d'hypoglycémie que le groupe qui recevait un placebo en association avec de l'insuline (on n'indiquait pas l'importance statistique de ces données)<sup>7</sup>.

Cinq études ont signalé que le poids corporel demeurait stable chez les patients traités par la vildagliptine<sup>4,6,8,10</sup>. Comparativement au groupe placebo, on ne signalait pas de variation significative du poids corporel chez le groupe vildagliptine après 12 semaines de traitement<sup>8,9</sup>.

**Commentaire :** Plus de deux millions de Canadiens sont atteints de diabète, et on s'attend à ce que ce nombre augmente à trois millions d'ici 2010<sup>11</sup>. Parmi les personnes atteintes de diabète, 90 % sont atteintes de diabète de type 2<sup>11</sup>. Les dépenses en soins de santé associées au traitement du diabète augmentent au fur et à mesure que la prévalence de la maladie s'accroît. En 2001, les dépenses totales en soins de santé (excluant les médicaments d'ordonnance) prodigués aux personnes atteintes de diabète en Saskatchewan s'élevaient à 154 millions de dollars canadiens, alors qu'elles étaient de 140 millions de dollars canadiens en 1991. En 2001, les dépenses moyennes en soins de santé par personne atteinte de diabète étaient de 3 372 dollars canadiens, somme qui était presque trois fois plus élevée que celle qui était dépensée pour la population générale<sup>12</sup>.

Les médicaments intensificateurs de l'effet incrétine, comme la vildagliptine, la sitagliptine et la saxagliptine, constituent une nouvelle classe thérapeutique d'agents administrés par voie orale dans le traitement du diabète<sup>2</sup>. Afin de déterminer la place qu'occupera la vildagliptine dans le traitement, des renseignements supplémentaires sur son efficacité, son innocuité et son coût sont nécessaires. D'autres recherches ont présentement lieu, et, en date du 28 septembre 2006, le site Web [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) indiquait que 11 essais sur la vildagliptine étaient en cours<sup>13</sup>. Actuellement, les données probantes sur la vildagliptine se limitent à des critères de substitution de l'efficacité (p ex., HbA<sub>1c</sub>). Des recherches cliniques de plus longue durée sont nécessaires afin d'établir les avantages cliniques de la vildagliptine (c. à d. la réduction des complications associées au diabète et la tolérance à long terme). Par conséquent, il est possible qu'on ne puisse pas établir l'efficacité clinique ni l'efficacité de la vildagliptine, comparativement à celles d'autres hypoglycémifiants, avant un certain temps.

- Références:**
1. Milne C. Med Post 2006.
  2. Gallwitz B. Minerva Endocrinol 2006;31(2):133-47.
  3. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2003;27(Suppl 2):i-S140.
  4. Dejager S, et al. Presentation at 66th Annual Scientific Sessions. American Diabetes Association; 2006 Jun 9; Washington. Abstract no 120-OR. Accessible au: <http://scientificsessions.diabetes.org>.

# Médicament émergent

## VILDAGLIPTINE



5. Rosenstock J, et al. Presentation at 66th Annual Scientific Sessions. American Diabetes Association; 2006 Jun 9; Washington. Abstract no 557-P. Accessible au : <http://scientificsessions.diabetes.org> .
6. Garber A, et al. Presentation at 66th Annual Scientific Sessions. American Diabetes Association; 2006 Jun 9; Washington. Abstract no 121-OR. Accessible au : <http://scientificsessions.diabetes.org> .
7. Fonseca V, et al. Presentation at 66th Annual Scientific Sessions. American Diabetes Association; 2006 Jun 9; Washington. Abstract no 467-P. Accessible au : <http://scientificsessions.diabetes.org> .
8. Ristic S, et al. Diabetes Obes Metab 2005;7(6):692-8.
9. Pratley RE, et al. Horm Metab Res 2006;38(6):423-8.
10. Ahren B, et al. Diabetes Care 2004;27(12):2874-80.
11. Canadian Diabetes Association. Diabetes facts. Toronto: The Association; 2006. Accessible au : [http://www.diabetes.ca/Section\\_About/thefacts.asp](http://www.diabetes.ca/Section_About/thefacts.asp) .
12. Pohar S, et al. Epidemiological and cost trends in diabetes in Saskatchewan, 1991 to 2001. [Institute of Health Economics Working Paper 05-06]. Edmonton: Institute of Health Economics; 2005 Oct. Accessible au : <http://www.ihe.ca/documents/ihe/publications/papers/2005-06paper.pdf> .
13. National Institutes of Health, et al. ClinicalTrials.gov [database online]. Bethesda: The Institute; 2006. Accessible au : <http://www.clinicaltrials.gov/> .

Préparé par Gaetanne Murphy, BScPharm.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)