



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 20 décembre 2004 (JO du 28 décembre 2004)

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 358 016-2)

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 358 028-0)

Laboratoire MERCK SERONO

chlorhydrate de metformine / glibenclamide
Liste I
Code ATC : A10BD02

Renouvellement conjoint des spécialités :

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé
B/90 (CIP : 358 022-2)

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg, comprimé pelliculé
B/90 (CIP : 358 033-4)

Date de l'AMM initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 18 octobre 2001

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

chlorhydrate de metformine / glibenclamide

1.2. Indication

« Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. »

1.3. Posologie¹

« Voie orale. Réservé à l'adulte.

Généralités :

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg

Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle (glycémie, HbA1c).

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg

Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle (glycémie, HbA1c).

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg doit être préférentiellement utilisé chez des patients insuffisamment équilibrés par GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg.

Initiation du traitement :

Le traitement sera débuté avec le dosage de la combinaison fixe correspondant aux doses de metformine et de glibenclamide initialement prescrites. La posologie sera ensuite progressivement augmentée, si besoin, en fonction des résultats biologiques.

Adaptation posologique :

L'adaptation posologique se fera toutes les 2 semaines ou plus, par palier de 1 comprimé, en fonction des résultats glycémiques.

Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale et éviter la survenue d'hypoglycémies.

Posologie maximale recommandée :

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg

La posologie maximale recommandée est de 6 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg par jour.

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg

La posologie maximale recommandée est de 3 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/5 mg par jour.

¹ posologie usuelle de glibenclamide : la dose initiale recommandée est de ½ comprimé de 2,5 mg par jour, administré avant le petit-déjeuner. Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de ½ comprimé en fonction de la réponse glycémique, en répartissant les doses avant les 2 ou 3 principaux repas. En traitement d'entretien, la posologie maximale est de 15 mg par jour.

posologie usuelle de metformine : en association avec d'autres antidiabétiques oraux, la posologie initiale usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour de GLUCOPHAGE 500 mg ou 850 mg, administrés au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.

Chez les patients prenant une dose élevée de metformine (2 à 3 grammes/jour), il est possible de remplacer deux comprimés de GLUCOPHAGE 500 mg par 1 comprimé de GLUCOPHAGE 1000 mg.

La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour.

Exceptionnellement, une posologie de 4 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/5 mg peut être nécessaire.

Répartition des prises :

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg

La répartition des prises dépend de la posologie quotidienne pour un patient donné, soit :

- 1 prise par jour, le matin avec le petit-déjeuner pour une posologie de 1 comprimé/jour ;
- 2 prises/jour, matin et soir, pour une posologie de 2 ou 4 comprimés par jour ;
- 3 prises par jour, matin, midi et soir, pour une posologie de 3, 5 ou 6 comprimés par jour ;

Les comprimés doivent être pris au moment des repas. La répartition des prises sera adaptée en fonction des habitudes alimentaires de chaque patient. Cependant, toute prise de comprimé doit être suivie d'un repas suffisamment riche en hydrates de carbone afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques.

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg

La répartition des prises dépend de la posologie quotidienne pour un patient donné, soit :

- 1 prise par jour, le matin avec le petit-déjeuner pour une posologie de 1 comprimé/jour ;
- 2 prises/jour, matin et soir, pour une posologie de 2 ou 4 comprimés par jour ;
- 3 prises par jour, matin, midi et soir, pour une posologie de 3 comprimés par jour.

Les comprimés doivent être pris au moment des repas. La répartition des prises sera adaptée en fonction des habitudes alimentaires de chaque patient. Cependant, toute prise de comprimé doit être suivie d'un repas suffisamment riche en hydrates de carbone afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques.

Association à un traitement à l'insuline :

Aucune donnée clinique n'est disponible en association à un traitement par insuline.

Sujet âgé :

La posologie de GLUCOVANCE doit être adaptée à la fonction rénale (commencer par 1 comprimé de GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg). Un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire.

Patients pédiatriques :

L'utilisation de GLUCOVANCE n'est pas recommandée chez l'enfant. »

1.4. Contre-indications

« - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients

- Diabète de type 1, acido-cétose, ou précoma diabétique
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - ♦ insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - ♦ infarctus du myocarde récent,
 - ♦ choc.
- Insuffisance hépatocellulaire,
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement
- Association au miconazole. »

1.5. Mises en garde et précautions d'emploi majeures (cf RCP)

« Insuffisance rénale

La metformine est éliminée essentiellement par voie urinaire. Le risque d'acidose lactique liée à la metformine augmentant avec le degré d'altération de la fonction rénale, la créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure à la normale, et chez les patients âgés.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Hypoglycémie

Ce médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, GLUCOVANCE expose au risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques. Après l'initiation du traitement, une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'éviter la survenue d'hypoglycémies.

Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris la prise de petit déjeuner). Il est important que la prise d'hydrates de carbone soit régulière ; le risque d'hypoglycémies étant augmenté par la prise tardive d'un repas, par une alimentation insuffisante ou par un repas non équilibré en hydrates de carbone. L'hypoglycémie survient préférentiellement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration concomitante d'autres médicaments hypoglycémians. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

A : Voies digestives et métabolisme
A10 : Médicaments du diabète
A10B : Antidiabétiques, hors insuline
A10BD : Association d'antidiabétiques oraux
A10BD02 : metformine et sulfamides

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- les spécialités à base de metformine et leurs génériques :

GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg, 1 000 mg, comprimé, indiquées dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique chez l'adulte (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux), chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent (en monothérapie ou en association à l'insuline).

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par le chlorhydrate de metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

▪ les spécialités à base de glibenclamide et leurs génériques :
DAONIL 5 mg et HEMI DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable, indiquées dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des spécialités indiquées en bithérapie orale, en association à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :

- Autres sulfamides hypoglycémisants
- Glitazone
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
- Glinide
- Inhibiteurs de la DPP 4 (gliptines)
- Incrétino-mimétiques par voie injectable

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 16 juin 2004
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
Le service médical rendu est important.
GLUCOVANCE n'apporte pas d'ASMR en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport à l'association non fixe de glibenclamide et de metformine (ASMR V).

La Commission disposait à l'époque de 2 études contrôlées, randomisées en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de réduction du taux d'HbA1c et la tolérance, après 16 semaines de traitement, des spécialités GLUCOVANCE comparées à la prise séparée de chacun des principes actifs chez des patients mal équilibrés par un régime alimentaire, l'exercice physique et une monothérapie par metformine ou sulfamide hypoglycémiant. La Commission avait conclu à une efficacité supérieure de l'association fixe comparée à celle de chacun des constituants utilisés en monothérapie.

Avis de la Commission du 5 octobre 2005
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités des conditionnements en boîte de 90

Le service médical rendu est important.
Pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux présentations déjà disponibles.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Données d'efficacité

La firme a déposé, dans le cadre de ce renouvellement d'inscription, 4 nouvelles études.

- Une étude de cohorte² avait pour objectif d'évaluer l'observance du traitement antidiabétique pour les associations fixes suivantes : metformine / glibenclamide, metformine / rosiglitazone, metformine / glipizide, chez des patients bénéficiant de la mutuelle américaine *Texas Medicaid*. Cette étude ne sera pas décrite dans ce document du fait de la non transposabilité des données (profil de patients différents de ceux suivis en France, autre prise en charge thérapeutique...).
- Une étude³ a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe metformine / glibenclamide versus celles des associations libres metformine + pioglitazone ou sulfamides + pioglitazone. Dans cette étude, le dosage de metformine dans l'association fixe était de 400 mg. Ce dosage n'étant pas disponible en France, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.
- Une étude⁴ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association fixe metformine / glibenclamide à celles de l'association libre metformine + rosiglitazone. Dans cette étude la pertinence, du comparateur et des doses administrées est discutable. En effet, l'utilisation de la rosiglitazone, de part son profil de tolérance notamment cardiovasculaire, était controversée à l'époque de la réalisation de l'étude. A noter que les AMM des spécialités à base de rosiglitazone sont suspendues depuis le 23 septembre 2010.

Les doses maximales autorisées dans cette étude étaient pour l'association fixe 2 000 mg de metformine / 10 mg de glibenclamide, réparties en 2 prises par jour, et pour l'association, libre 2 000 mg de metformine et 8 mg de rosiglitazone. Cette étude n'a pas évalué les présentations GLUCOVANCE disponibles en France pour l'association fixe, qui ne permettent pas l'administration d'une telle posologie. Cette étude ne sera donc pas décrite.

- Une étude observationnelle, l'étude FREGATE. Cette étude a été réalisée entre février 2007 et mars 2010 auprès de médecins généralistes libéraux. Il s'agit d'une étude, comportant un recueil rétrospectif et prospectif (sur 6 mois) de données de suivi d'une cohorte de patients diabétiques de type 2 traités depuis au moins un mois par une association metformine + glibenclamide, soit sous forme fixe (GLUCOVANCE), soit sous forme modulable. Son objectif principal était d'étudier la prise en charge de ces patients par les médecins généralistes.

La méthodologie de cette étude, de nature exploratoire, limite la validité des résultats.

Au vu de l'absence de garantie sur la représentativité des médecins et des patients inclus dans cette étude, de l'absence d'analyse adéquate sur l'évolution de l'HbA1c, des résultats sur l'observance non exploitables, du non respect de l'indication de l'AMM et des recommandations de bonnes pratiques, cette étude ne peut être retenue par la Commission.

² Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. Clin Ther. 2008; 30(10):1893-907

³ Comaschi M, Corsi A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S; COM06 Study Investigators The effect of pioglitazone as add-on therapy to metformin or sulphonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide on diabetic dyslipidaemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008 ;18(5):373-9

⁴ Garber A., Klein E., Bruce S., Sankoh S., Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Diab. Obes. Metabol., 2006, 8.2 : 156-163

4.2. Données de tolérance

Sur la base des données de pharmacovigilance post commercialisation des spécialités GLUCOVANCE issues des trois derniers Periodic Safety Update Reports (PSUR n°12 à n°14) couvrant la période du 1^{er} août 2006 au 31 juillet 2009, 59 effets indésirables ont été rapportés, dont 39 considérés comme graves.

Il y a eu 6 décès (2 non évalués pour manque d'information, 2 considérés comme possiblement liés au traitement, 2 pour lesquels le lien de causalité avec le traitement par GLUCOVANCE n'a pu être établi du fait d'informations insuffisantes).

Parmi les cas rapportés, il a notamment été observé :

- 11 cas graves d'hypoglycémies. Dans 3 cas, GLUCOVANCE était associé à d'autres antidiabétiques dont un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide + metformine, pioglitazone + repaglinide + sitagliptine, glimépiride + insuline).
- 4 cas d'acidoses lactiques dont 2 associés à une insuffisance rénale et pour lesquels GLUCOVANCE était administré avec d'autres antidiabétiques oraux (metformine ou rosiglitazone + glibenclamide).
- 2 cas de pancréatites aiguës (un associé à une acidose lactique et une élévation des triglycérides, un pour lequel il y avait une prescription concomitante de COMPETACT, association metformine / pioglitazone, à celle de GLUCOVANCE).

Ces données mettent en évidence la survenue d'effets indésirables graves liés à l'administration concomitante de GLUCOVANCE avec un des ses composants (metformine ou glibenclamide) entraînant soit un risque de surdosage en metformine et un risque d'acidose lactique soit un risque d'hypoglycémie sévère en particulier chez les sujets âgés ou en cas de comorbidité associée (insuffisance rénale...) et confirment donc les risques associés à la mauvaise utilisation des spécialités GLUCOVANCE.

4.3. Conclusion

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, on ne dispose pas d'autres études comparant les spécialités GLUCOVANCE versus ses deux principes actifs pris séparément ni versus d'autres bithérapies. Il est donc difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe.

On constate que, dans les données fournies, les doses de metformine administrées sont faibles.

L'association metformine – sulfamide est pertinente au vu des recommandations actuelles. En revanche,

- le choix du glibenclamide comme sulfamide dans le cadre d'une association fixe est discutable du fait du risque élevé d'hypoglycémie, surtout en cas de nécessité de titration de la metformine
- cette association fixe pose le problème de l'adaptation posologique. En effet, la dose de metformine (1500 mg par jour) recommandée pour GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS, ayant évalué l'effet de la metformine en termes de morbi-mortalité, étude dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine.
- L'association fixe GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg limite les ajustements thérapeutiques de metformine et n'est pas pertinente pour des patients traités à des doses de metformine > 1 500 mg, ce qui est, en pratique, souvent le cas.

Le principal risque de mésusage est la prescription en 1^{ère} intention de cette association fixe ce qui serait non conforme aux Recommandations de Bonnes Pratiques actuelles. On rappelle que selon les recommandations en vigueur, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral. Le dosage de 500 mg de metformine 3 fois par jour dans l'association fixe n'est donc pas adapté à la prise en charge des patients.

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg administrée à la posologie de 4 à 6 comprimés par jour se justifierait en termes de posologie de metformine mais cette présentation expose à un risque majoré d'hypoglycémie.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2010), l'ensemble des spécialités GLUCOVANCE ont fait l'objet de 262 000 prescriptions à la posologie journalière moyenne de 2,8 comprimés.

Le nombre de prescriptions a été de :

- 54 000 pour GLUCOVANCE 500 mg / 2,5 mg en boîte de 30 comprimés
- 52 000 pour GLUCOVANCE 500 mg / 2,5 mg en boîte de 90 comprimés
- 52 000 pour GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg en boîte de 30 comprimés
- 105 000 pour GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg en boîte de 90 comprimés.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu par les spécialités GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg et 500 mg/5 mg, comprimé pelliculé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

Les spécialités GLUCOVANCE ont pour objectif le traitement de l'hyperglycémie.

Rapport efficacité/effets indésirables :

En l'absence de nouvelles données cliniques pertinentes et spécifiques, la preuve d'un bénéfice clinique ne peut être appréciée. A ce titre, l'intérêt pour les patients de cette association fixe dosée à 500 mg de metformine et 2,5 ou 5 mg de glibenclamide n'est pas établi.

Le glibenclamide est un sulfamide à fort risque d'hypoglycémie grave et sévère.

Les spécialités GLUCOVANCE sont sous-dosées en metformine et/ou trop dosées en glibenclamide. Avec GLUCOVANCE 500 mg/5 mg, le maintien d'une dose efficace de 1 500 mg de metformine⁵ est associé à une posologie forte de glibenclamide (15 mg). Il en va de même, avec la spécialité GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg. Ces spécialités exposent donc les patients à un risque hypoglycémique important et potentiellement grave en particulier chez les diabétiques âgés et/ou à risque cardio-vasculaire élevé. Le dosage en metformine pour GLUCOVANCE 500 mg/5 mg et celui du glibenclamide dans les deux formulations des spécialités GLUCOVANCE ne sont donc pas adaptés à la prise en charge des patients.

Il convient de noter que les nouvelles associations fixes comportent d'ailleurs une dose de 1 000 mg de metformine.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités GLUCOVANCE ne peut être établi.

⁵ Une dose plus forte pourrait être bénéfique et tolérée

Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Ces recommandations, en cours d'actualisation, n'intègrent pas cinq traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : deux analogues du GLP-1 : l'exénatide (AMM novembre 2006) et le liraglutide (AMM juin 2009), trois inhibiteurs de la DPP-4 : la sitagliptine (AMM mars 2007), la vildagliptine (AMM septembre 2007) et la saxagliptine (AMM octobre 2009).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)⁶

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*	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

*metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone, ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases

Les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association)⁷ ont exclu de leur algorithme de traitement le glibenclamide, sulfamide non indispensable dans l'arsenal thérapeutique (il existe d'autres sulfamides à risque moins élevé en termes d'hypoglycémie).

Ainsi, la place des spécialités GLUCOVANCE dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au vu des éléments disponibles, mais il existe des alternatives médicamenteuses.

⁶ Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

⁷ D. M. Nathan et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, volume 31, number 12, December 2008

En pratique, il est préférable de disposer de chaque principe actif séparément afin d'adapter les posologies de chaque classe d'antidiabétiques individuellement et selon l'équilibre glycémique au cours du temps.

Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités GLUCOVANCE.

Conclusion :

Au vu de l'ensemble de ces arguments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités GLUCOVANCE est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet (cf paragraphe 6.1.)

6.4. Population cible

Sans objet

6.5. Recommandation de la Commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.