



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 octobre 2008

AVANDAMET 1 mg / 500 mg, comprimés pelliculés

B/112 (CIP : 363 498-1)

B/336 (CIP : 371 704-6)

B/360 (CIP : 371 705-2)

AVANDAMET 2 mg / 500 mg, comprimés pelliculés

B/112 (CIP : 363 499-8)

B/168 (CIP : 371 706-9)

B/180 (CIP : 371 707-5)

AVANDAMET 2 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 365 144-2)

B/168 (CIP : 371 708-1)

B/180 (CIP : 371 709-8)

AVANDAMET 4 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 365 145-9)

B/168 (CIP : 371 710-6)

B/180 (CIP : 371 711-2)

rosiglitazone / metformine

Liste I

Code ATC : A10BD03

Date de l'AMM : 20 octobre 2003, dernier rectificatif le 3 mars 2008

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

Motif de la demande : Réévaluation du SMR et de l'ASMR des spécialités AVANDAMET suite au dépôt de nouvelles données.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

association fixe rosiglitazone / metformine

1.2. Indications

« AVANDAMET (association fixe de rosiglitazone et de metformine) est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule ;
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée. »

1.3. Posologie (cf RCP)

« Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg/jour de rosiglitazone plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine (cette dose correspond à 2 comprimés d'AVANDAMET 1mg / 500 mg, deux fois par jour ou bien à 1 comprimé d'AVANDAMET 2 mg/1000 mg, 2 fois par jour).

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée est de 8 mg / 2000 mg par jour (cette dose est réalisable avec 2 comprimés d'AVANDAMET 2 mg/ 500 mg, deux fois par jour ou bien avec 1 comprimé d'AVANDAMET 4 mg/1000 mg, 2 fois par jour).

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par AVANDAMET pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise d'AVANDAMET au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant)

- patient sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié, AVANDAMET peut être débuté à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique
- Patient sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par AVANDAMET (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les sujets de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette population. »

1.4. Contre-indications

« L'administration d'AVANDAMET est contre-indiquée chez les patients ayant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé

- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV)
- **un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir section 4.4)**
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubrique 4.4)
- une acido-cétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubrique 4.4)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement.

L'abaissement de la glycémie débute progressivement, une diminution maximale de la glycémie à jeun est obtenue après environ 8 semaines de traitement. L'amélioration du contrôle glycémique s'accompagne d'une diminution à la fois de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A : Voies digestives et métabolisme
 A10 : Médicaments du diabète
 A10B : Antidiabétiques oraux
 A10BD : Association d'antidiabétiques oraux
 A10BD03: rosiglitazone / metformine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres spécialités de la famille des glitazones inscrites sur la liste des produits remboursables :

- en bithérapie orale :
 - en association à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2 (en particulier ceux en surcharge pondérale), insuffisamment contrôlés par la metformine aux doses maximales tolérées : AVANDIA (rosiglitazone), ACTOS (pioglitazone), COMPETACT (association fixe pioglitazone/metformine)
- en trithérapie orale : en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale : AVANDIA (rosiglitazone), ACTOS (pioglitazone)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en bithérapie orale :
 - 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 :
 - sulfamides hypoglycémiants
 - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - glinide
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)

- incrétino mimétique par voie injectable
- 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 sulfamides en monothérapie et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :
 - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
 - incrétinomimétique par voie injectable (en association à un sulfamide)
- en trithérapie orale : chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :
 - insuline
 - incrétino mimétique par voie injectable

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 7 avril 2004

- AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.

Rapport efficacité/effets indésirables : important

SMR important

ASMR V par rapport à l'association non fixe des 2 mêmes principes actifs.

Avis de la Commission du 31 mai 2006

- AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée.

Rapport efficacité/effets indésirables : moyen en l'état des données

SMR important

ASMR : AVANDAMET, association fixe de rosiglitazone et de metformine, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à l'association non fixe des deux principes actifs.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, la firme a déposé 11 études :

	Objectif de l'étude	Durée	N patients
<u>Monothérapie</u> Etude ADOPT	Comparer l'efficacité de la rosiglitazone en monothérapie à long terme à celle du glibenclamide et à la metformine Etude de supériorité	4 à 6 ans	4 351 RSG=1 456 MET=1 454 GLI=1 441
<u>Bithérapie</u> Etude AVM 264	Comparer l'efficacité de l'association fixe rosiglitazone/metformine à celle d'une association libre metformine et sulfamides Etude de non infériorité	1 an	595 AVM=294 MET+SU=301
Etude RECORD 18 mois	Evaluer l'efficacité de la rosiglitazone en association à la metformine ou aux sulfamides sur le contrôle glycémique lors d'une analyse intermédiaire Etude de non infériorité	analyse Intermédiaire à 18 mois	1 122 SU/RSG=598 MET/RSG=524
<u>Trithérapie</u> Etude Rosenstock (2006)*	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline glargine par rapport à la rosiglitazone chez des patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline et mal contrôlés par une bithérapie orale comportant sulfamides hypoglycémisants + metformine	24 semaines	217 RSG = 112 Insuline Glargine = 105
Etude Triplitt (2006)	Etude des mécanismes par lesquels l'insuline glargine ou la rosiglitazone améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2, mal contrôlés par une bithérapie metformine + sulfamides hypoglycémisants à dose maximale efficace.	4 mois	20 RSG = 10 Insuline Glargine = 10
<u>Etudes support</u> AVD 137	Objectif de l'étude Evaluer l'efficacité de la rosiglitazone en association à la Metformine sur la réduction du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) Etude de supériorité	Durée 32 semaines	N patients 389 MET+RSG=204 MET+GLI=185
RECORD MAPA	Evaluer l'effet de la rosiglitazone en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémisants sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle Etude de supériorité	1 an	926 MET/RSG=379 SU/RSG=380
AVANTAGE**	Décrire la tolérance et les effets indésirables observés en conditions courantes d'utilisation d'AVANDIA (étude observationnelle)	1 an	3 580
SINERGENCE**	Evaluer l'observance au traitement d'une bithérapie fixe ou libre (étude observationnelle)	6 mois	2 444
DREAM***	Evaluer versus placebo l'impact de la rosiglitazone ou du ramipril sur la progression du DT2 chez le patient ayant une intolérance au glucose Etude de supériorité	3 ans	5 269
ROSIS 18 mois	Comparer les effets de la rosiglitazone à ceux du gliclazide sur la fonction β -cellulaire en « add-on » de metformine chez des patients DT2 non contrôlés par la metformine seule. Etude de supériorité	analyse intermédiaire à 18 mois	84 MET+RSG =43 MET+SU=41

* Cette étude ne sera pas décrite car elle a déjà été évaluée par la Commission dans son avis du 31 mai 2006

** Ces études observationnelles de courte durée ne seront pas décrites dans l'avis. La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude post inscription demandée dans son avis du 24 mars 2004 (étude de suivi d'un minimum de 2 ans) dès leur disponibilité

*** L'étude DREAM ne sera pas décrite car elle ne correspond pas aux indications de l'AMM

Parmi toutes ces études, seules les études comparatives réalisées dans les indications de l'AMM et permettant d'apprécier le bénéfice clinique des spécialités AVANDAMET seront décrites dans le présent document (étude AVM 264).

Les études relatives à l'évaluation d'AVANDIA font l'objet d'un autre avis.

4.1. Efficacité¹

Etude AVM 264²

Objectif : démontrer la non infériorité d'AVANDAMET à 52 semaines par rapport à l'association metformine + sulfamide (glibenclamide ou gliclazide) chez les patients en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par metformine seule ($HbA1c \geq 7\%$).

Méthodologie : étude de non infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, avec une stratification en fonction de l'IMC ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$; ou $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Schéma :

Cette étude a comporté :

- une période de « run-in » de 4 semaines au cours de laquelle la metformine était poursuivie à la posologie de 2g/j
- une période de traitement de 52 semaines.

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit AVANDAMET 4 mg/2g
- soit l'association metformine + glibenclamide (2 g/5 mg), soit l'association metformine + gliclazide (2g/80 mg).

Puis les doses de rosiglitazone et de sulfamide hypoglycémiant ont été augmentées jusqu'à la dose maximale possible en fonction de la glycémie à jeun et de la survenue d'hypoglycémies.

- Critères d'inclusion :

- patients diabétiques de type 2 ayant un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- âge compris entre 18 et 75 ans
- taux d'HbA1c compris entre $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$
- glycémie à jeun $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$
- patients prétraités par metformine à la dose d'au moins 0,85 g/j pendant au moins 8 semaines.

Critères de non inclusion :

- traitement par un autre antidiabétique oral que metformine
- patient nécessitant un traitement par l'insuline ou ayant des antécédents d'acidose métabolique
- patient ayant un œdème ou des antécédents d'œdèmes
- antécédents d'hypoglycémie sévère
- anémie
- pathologie rénale
- pathologie hépatique (ALAT ou ASAT ou bilirubine totale ou phosphatase alcaline $> 2,5$ fois la limite supérieure)
- insuffisance cardiaque congestive stade I – IV NYHA
- antécédent d'infarctus du myocarde

¹ Note : définition des abréviations

RSG : rosiglitazone

MET : metformine

AVM : Avandamet

GLI : glibenclamide

SU : sulfamides

² Hamann A. et al. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Exp Clin Endocrinol DIABETES 2008; 116 : 6-13

- angioplastie transluminale percutanée, pontage aortocoronarien, ou accident vasculaire

Critère de jugement principal : variation par rapport à l'état initial de l'HbA1c à 52 semaines

AVANDAMET devait être considéré comme non inférieur à l'association metformine + sulfamide (glibenclamide ou gliclazide), si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère taux d'HbA1c) était inférieure à 0,4%.

Principaux critères de jugement secondaires :

- variation absolue de la glycémie à jeun par rapport à l'état initial
- pourcentage de patients ayant une réduction du taux d'HbA1c $\geq 0,7\%$ à 52 semaines par rapport à l'état initial
- pourcentage de patients ayant une diminution de la glycémie à jeun $\geq 1,7$ mmol/l à 52 semaines par rapport à l'état initial
- pourcentage de patients ayant une HbA1c $\leq 6,5\%$ et $< 7,0\%$ à 52 semaines par rapport à l'état initial

Autres critères secondaires non détaillés : variation absolue des marqueurs de l'inflammation (CRP, PAI-1), de la viscosité sanguine, du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR), variations absolues de l'insulinosensibilité et de la fonction β -cellulaire mesurées à l'aide des tests HOMA-S et HOMA-B ; variations absolues de l'insulinémie à jeun, de la pro-insuline et du rapport pro-insuline/insuline et du peptide C par rapport à l'état initial ; détérioration de la fonction bêta-cellulaire ; variation absolue de la mesure ambulatoire de la pression artérielle mesurée sur 24 heures

Résultats :

Caractéristiques de la population :

	Groupes de traitement		Total
	RSG/MET	MET + SU	
Randomisés	294	302	596
Population ITT	285	288	573
Population ITT sans LOCF	230	229	459

Note : La population ITT sans LOCF (sans remplacement des données manquantes) a été définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels une évaluation à l'état initial et après traitement était disponible. Cette population peut être considérée comme population PP. En effet, nous ne disposons pas des résultats dans la population PP, celle-ci n'a été ni définie, ni décrite dans le rapport de l'étude.

Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion :

	Groupes de traitement	
	RSG/MET N=294	MET + SU N=301
Sexe n (%)		
Homme	155 (53%)	158 (52%)
Femme	139 (47%)	143 (48%)
Age (ans) moyenne $\pm$ écart type	58,5 $\pm$ 9,6	59,3 $\pm$ 9,2
IMC (kg/m²) moyenne $\pm$ écart type	33,0 $\pm$ 5,9	32,2 $\pm$ 4,9
Poids (kg) moyenne $\pm$ écart type	91,4 $\pm$ 17,1	88,9 $\pm$ 16,6
Tour de taille (cm) moyenne $\pm$ écart type	107,9 $\pm$ 13,4	107,0 $\pm$ 13,0
Ancienneté du diabète (années) moyenne $\pm$ écart type	6,3 $\pm$ 5,4	6,4 $\pm$ 5,6

Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les groupes de traitement.

AVANDAMET a été administré à la posologie de 8 mg/2g chez 73% des patients, l'association metformine + glibenclamide à la posologie de 2g/15 mg chez 46% des patients et l'association metformine + gliclazide à la posologie de 2g/240 mg chez 44% des patients.

Les doses maximales de sulfamides n'ont pas pu être atteintes à cause des limites glycémiques (GAJ < 1,10g/l) ou en raison de l'apparition d'épisodes hypoglycémiques.

Critère principal :

Tableau 6 : variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à la valeur initiale (population ITT, sans LOCF)

HbA1c (%)	Groupes de traitement	
	RSG/MET N = 285	MET + SU N = 288
n	230	229
Valeur initiale (moyenne ± écart type)	8,04 ± 0,89	7,99 ± 0,96
A 52 semaines (moyenne ± écart type)	7,22 ± 0,94	7,10 ± 0,90
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type)	-0,79 ± 0,95	-0,86 ± 0,92
Variation par rapport à la valeur initiale ajustée (moyenne ± écart type)	-0,78 ± 0,06	-0,86 ± 0,06
Différence moyenne avec l'association MET + SU	0,09	
IC 95%	-0,08, 0,25	

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été de 0,25% (IC 95% [-0,08 ; 0,25]). La borne de non infériorité étant de 0,4% à 52 semaines, AVANDAMET a été non inférieur à l'association metformine + sulfamide.

Critères secondaires :

Tableau 7 : variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale (population ITT avec LOCF)

Glycémie à jeun (mg/dl)	Groupes de traitement	
	RSG/MET N = 285	MET + SU N = 288
n	283	280
Valeur initiale (moyenne ± écart type)	190,0 ± 51,0	184,1 ± 51,7
A 52 semaines (moyenne ± écart type)	146,1 ± 48,1	144,9 ± 46,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type)	-43,6 ± 50,7	-39,3 ± 50,4
Variation par rapport à la valeur initiale ajustée (moyenne ± écart type)	-41,3 ± 2,9	-40,5 ± 2,9
Différence moyenne avec l'association MET + SU	-0,8	
IC 95%	-7,7, 6,0	

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Tableau 8 : pourcentages de patients atteignant les valeurs cibles d'HbA1c à 52 semaines (population en ITT avec LOCF)

HbA1c (%)	Groupes de traitement	
	RSG/MET N = 285	MET + SU N = 288
n	284	288
Valeur initiale (moyenne ± écart type)	8,04 ± 0,89	7,99 ± 0,96
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c ≤ 6,5%	54 (19,0%)	80 (27,8%)
Comparaison à l'association MET + SU		
Odds ratio	0,60	-
IC 95%	0,39, 0,91	-
p	0,0167	-
Odds ratio		-

IC 95%		-
p		-
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c < 7,0%²	117 (41,2%)	145 (50,3%)
Comparaison à l'association MET + SU		-
Odds ratio	0,67	-
IC 95%	0,47, 0,96	-
p	0,0294	-
Pourcentage de patients ayant une réduction d'HbA1c ≥ 0,7%²	148 (52,1%)	164 (56,9%)
Comparaison à l'association MET + SU		-
Odds ratio	0,76	-
IC 95%	0,53, 1,08	-
p	NS	-

A 52 semaines, le pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c ≤ 6,5% ou < 7,0% dans le groupe RSG/MET a été significativement inférieur à celui du groupe MET+ SU.

Tableau 9 : pourcentages de patients atteignant les valeurs cibles de la glycémie à jeun à 52 semaines (population en ITT avec LOCF)

	Groupes de traitement	
	RSG/MET N = 285	MET + SU N = 288
N	283	280
Valeur initiale moyenne de la GAJ (mg/dl) ± écart type	190+/-51	183,9+/-51,6
Pourcentage de patients ayant une glycémie à jeun ≤ 110 mg/dl	44 (15,5%)	63 (22,5%)
Comparaison à l'association MET + SU		
Odds ratio	0,68	
IC 95%	0,43, 1,07	
p	NS	
Pourcentage de patients ayant une glycémie à jeun < 126 mg/dl	105 (37,1%)	96 (34,3%)
Comparaison à l'association MET + SU		
Odds ratio	1,38	-
IC 95%	0,94, 2,04	-
p	NS	-
Pourcentage de patients ayant une réduction de la glycémie à jeun ≥ 30,0 mg/dl	173 (61,1%)	149 (53,2%)
Comparaison à l'association MET + SU		
Odds ratio	1,25	
IC 95%	0,87, 1,81	
p	NS	

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 52 semaines sur ce critère entre les deux groupes de traitement.

4.2. Tolérance

4.2.1. Etude AVM 264 :

Le nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable a été comparable entre les deux groupes de traitement : 56% dans le groupe RSG/MET (165/294) versus 58% dans le groupe MET + SU (175/301).

Des événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7% des patients traités dans le groupe RSG/MET et 11% des patients traités dans le groupe MET + SU. Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (2% dans le groupe RSG/MET versus 5% dans le groupe MET + SU) et des nausées (1% dans le groupe RSG/MET versus 2% dans le groupe MET + SU).

Une hypoglycémie a été observée chez 6% des patients du groupe RSG/MET (58 événements) contre 30% des patients du groupe MET + SU (482 événements d'hypoglycémies).

Douze patients (4%) ont présenté des œdèmes dans le groupe RSG/MET versus 3 (1%) dans le groupe MET + SU.

Un cas d'insuffisance cardiaque grave a été rapporté dans chaque groupe de traitement.

Une cardiopathie ischémique a été rapportée chez deux patients du groupe RSG/MET et un patient du groupe MET + SU.

Après 52 semaines, le poids a augmenté dans les 2 groupes, mais cette augmentation a été plus importante dans le groupe RSG/MET que dans le groupe MET+SU (2,6kg versus 1,4 kg, p=0,0016).

4.2.2. Autres données spécifiques à la tolérance cardiovasculaire :

Plusieurs méta-analyses d'essais randomisés se sont intéressées aux effets d'un traitement par glitazones sur la mortalité cardiovasculaire et l'incidence des accidents liés à l'ischémie myocardique. Les controverses provoquées par ces méta-analyses ont suscité la publication de plusieurs études épidémiologiques comparant des cohortes de patients traités par rosiglitazone à des cohortes de patient ne recevant pas de rosiglitazone. Étant donné le faible niveau de preuves apporté par la comparaison de groupes non constitués par randomisation, ces études épidémiologiques ne seront pas analysées. Seules les méta-analyses seront décrites.

Méta-analyse GSK :

En août 2005, GSK a réalisé, à partir de son registre d'essais cliniques, une méta-analyse de 42 essais randomisés (14 237 patients) comparant rosiglitazone versus placebo ou autre antidiabétique oral (metformine, sulfamides). L'objectif était d'estimer le risque de développer ou d'aggraver une ischémie cardiaque sous rosiglitazone. Plus de 70 % des patients inclus dans ces essais n'avaient pas de maladie cardiovasculaire connue. L'incidence globale des événements spécifiques associés à une ischémie myocardique a été plus élevée dans les stratégies thérapeutiques incluant la rosiglitazone qu'avec les traitements comparateurs (placebo, metformine, sulfamides), soit 1,99% versus 1,51% (HR=1,31 IC 95% [1,01 ; 1,70]).

Après la publication en 2006 de l'essai ADOPT, essai à long terme ayant inclus 4 360 patients, les résultats de celui-ci ont été combinés par GSK à la méta-analyse précédente. Après avoir intégré ces résultats, le risque d'infarctus du myocarde est resté significativement augmenté sous rosiglitazone (RR : 1,46 ; IC95 : 1,01 à 2,1), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire (RR : 1,3 ; IC95 : 0,7 à 2,4).

Méta-analyse de Nissen³ :

Cette méta-analyse de 42 essais randomisés (27 847 patients) comparant la rosiglitazone versus placebo ou un autre antidiabétique oral a montré un risque d'infarctus du myocarde significativement augmenté sous rosiglitazone (HR : 1,43 ; IC95 : 1,03 à 1,98, p=0,03), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, mais l'intervalle de confiance ne permet pas d'exclure un doublement de la mortalité cardiovasculaire (RR : 1,64 ; IC95 : 0,98 à 2,74, p=0,06).

Méta-analyse de la FDA :

En juillet 2007, la FDA a présenté les résultats d'une méta-analyse de 42 essais randomisés en double aveugle (14 237 patients). Selon cette méta-analyse, le risque d'événements liés à une ischémie myocardique a été significativement plus élevé sous rosiglitazone (HR : 1,4 ; IC95 : 1,1 à 1,8) que sous comparateur, principalement placebo.

Méta-analyse de Singh⁴ :

Cette méta-analyse a pris en compte les principales critiques faites à l'encontre de la méta-analyse de Nissen, et a inclu les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai RECORD. Quatre essais randomisés d'une durée minimale de 12 mois ont été inclus dans cette méta-analyse (14 291 patients : 6 421 sous rosiglitazone, 7 870 sous comparateur) qui a évalué le risque cardiovasculaire à long terme de la rosiglitazone. Selon cette méta-analyse, le risque d'infarctus du myocarde (HR : 1,42 ; IC95 : 1,06 à 1,91, p=0,02) et d'insuffisance cardiaque (RR= 2,09 [1,52 ; 2,88], p<0,001) ont été significativement augmentés sous rosiglitazone, sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire (RR : 0,90 ; IC95 : 0,63 à 1,26, p NS).

Méta-analyse de Lago⁵ :

Cette méta-analyse a évalué le risque de survenue d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de décès d'origine cardiovasculaire (CV), chez les patients pré-diabétiques ou diabétiques de type 2 traités par glitazones, sur la base d'une analyse des études randomisées en double aveugle concernant les glitazones rapportant un risque estimé ou une fréquence d'ICC et de mortalité CV. Cette méta-analyse confirme le risque d'ICC liée aux glitazones, sans surmortalité associée.

Sur la base de 7 études identifiées répondant aux critères de sélection, (5 études rosiglitazone, 14 491 patients et 2 études pioglitazone, 5 700 patients dont PrOACTIVE), regroupant 20 191 patients, le risque de survenue d'IC est plus élevé sous glitazones que sous comparateurs : au total, 360 ICC ont été rapportées parmi les 20 191 patients pré-diabétiques et diabétiques, 214 dans le groupe glitazone (9 360), et 146 dans le groupe comparateur (10 831) ; RR=1,72 [1,21 ; 2,42], p =0,002 ; dans le sous groupe pioglitazone 256 ICC, RR=1,32 [1,04 ; 1,68], p =0,02, dans le groupe rosiglitazone (n=104), RR = 2,18 [1,44 ; 3,32], p=0,0003

En revanche, le risque de décès cardio vasculaire n'est pas significativement augmenté avec l'une ou l'autre des glitazones RR=0,93 IC95% [0,67 ; 1,29], p NS.⁶

4.2.3. Modifications du RCP en termes de tolérance :

Depuis son dernier examen par la commission de la Transparence, le RCP d'AVANDAMET a été modifié avec un renforcement du chapitre mises en garde et précaution d'emploi du RCP (notamment renforcement de l'information concernant les rétentions hydriques et insuffisance cardiaque, renforcement du paragraphe prise de poids).

Les principales modifications ont porté sur :

L'association avec l'insuline

Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée dans les essais cliniques quand la rosiglitazone est utilisée en association à l'insuline. L'insuline et la rosiglitazone étant toutes les deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le

³ Nissen SE et al. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 1-15

⁴ Singh S. et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. JAMA 2007; 298: 1189-95

⁵ Lago RM et al. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136

⁶ Les résultats sont à prendre avec précaution compte tenu notamment de la non exhaustivité des études analysées, d'une définition hétérogène des IC, sans validation systématique par un comité scientifique indépendant, de la population non homogène concernée (patients pré-diabétiques, diabétiques, syndrome métabolique).

risque d'œdème et pourrait accroître le risque de cardiopathie ischémique. L'insuline ne doit être ajoutée à un traitement par rosiglitazone que dans des cas exceptionnels et sous surveillance étroite.

L'ischémie myocardique

Les données disponibles indiquent que le traitement avec la rosiglitazone pourrait être associée à une augmentation du risque d'ischémie myocardique (voir la section 4.8). Les données cliniques chez les patients présentant une cardiopathie ischémique et/ou une artériopathie périphérique sont limitées. Par conséquent, par mesure de précaution, l'utilisation de la rosiglitazone est déconseillée chez ces patients, particulièrement ceux présentant des symptômes d'ischémie myocardique.

Le syndrome coronarien aigu (SCA)

Les patients présentant un SCA n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques contrôlés avec la rosiglitazone. En raison d'un potentiel développement d'une insuffisance cardiaque chez ces patients, la rosiglitazone ne doit par conséquent pas être initiée chez les patients présentant un événement coronarien aigu et doit être arrêtée pendant la phase aiguë (voir section 4.3).

Un risque fracturaire a été identifié chez des femmes traitées par rosiglitazone dans les études et au cours du suivi de pharmacovigilance et a été porté à l'attention des prescripteurs (*lettre aux prescripteurs avril 2007*). Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des femmes traitées par la rosiglitazone.

4.2.4. Réévaluation par l'EMA :

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des glitazones par l'EMA (octobre 2007) a confirmé un rapport bénéfice/risque favorable des glitazones (pioglitazone et rosiglitazone) dans le traitement du diabète de type 2.⁷

4.3. Conclusion

- en termes d'efficacité :

Dans l'étude AVM 264, la non infériorité d'AVANDAMET par rapport à l'association metformine + sulfamide a été démontrée à 52 semaines, en termes de réduction d'HbA1c, chez des patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule et en surpoids.

Aucune nouvelle étude clinique évaluant la trithérapie orale n'a été fournie.

- en termes de tolérance :

Dans les études déposées, les profils de tolérance ont été conformes aux événements indésirables connus pour les différentes molécules évaluées : œdèmes et prise de poids pour la rosiglitazone, hypoglycémies pour les sulfamides, troubles gastro-intestinaux pour la metformine.

Un nouveau risque a été identifié, la survenue de fractures.

Quatre méta-analyses ont évalué le risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique sous rosiglitazone. Ces méta-analyses ont en grande partie été réalisées à partir des mêmes essais randomisés. Toutes quatre ont montré une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cardiaque sous rosiglitazone. Aucune méta-analyse n'a mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire sous rosiglitazone. Les essais inclus dans ces méta-analyses ont des faiblesses méthodologiques, notamment le fait que la plupart n'ont pas été conçus pour évaluer les effets cardiovasculaires de la rosiglitazone. Cependant, les résultats sont concordants.

Les données disponibles indiquent donc que la rosiglitazone serait associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique.

Une seule méta-analyse a évalué l'effet de la pioglitazone sur l'incidence des infarctus du myocarde. D'après celle-ci, il est peu probable que la pioglitazone augmente le risque d'infarctus du myocarde⁸.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité de survenue d'infarctus du myocarde et d'ischémie cardiaque sous traitement par rosiglitazone ne peut être exclue. Un nouveau risque a été identifié, la survenue de fractures sous traitement par rosiglitazone.

⁷ www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf - 2007-10-18

⁸ Lincoff M et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomised trials. JAMA 2007;298:1180-8

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service Médical Rendu

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

Ces spécialités entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes notamment en termes de tolérance cardiovasculaire et de risque de survenue de fractures chez la femme.

Il existe des alternatives orales à ces spécialités.

Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. La sous population de patients mal contrôlés par la metformine seule ou par une bithérapie orale représente un fardeau modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique*.

Les spécialités AVANDAMET en bi-thérapie ou en tri-thérapie n'ont pas apporté d'élément permettant de conclure à un effet favorable sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Compte tenu de nouvelles données sur les risques de ce traitement (notamment, infarctus du myocarde, ischémie cardiaque, risque de fracture osseuse chez la femme) et de l'existence d'alternatives en bithérapie, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de la part des spécialités AVANDAMET.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités AVANDAMET.

* s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est modéré.

5.2. Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données nouvelles d'efficacité et de tolérance, les spécialités AVANDAMET n'apportent pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités en bithérapie ou trithérapie orale par rapport aux antidiabétiques oraux actuellement disponibles.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 pathologie.

Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %. Il existe 4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazones.

Ces recommandations n'intègrent pas dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, deux traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM novembre 2006) et la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM mars 2007).

Selon ces recommandations :

Au stade de la monothérapie :

Chez les sujets en surpoids, du fait des données de l'étude UKPDS, la metformine est le traitement de choix en première intention.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de l'alphaglucosidase (surtout s'il existe une hyperglycémie post-prandiale) sont proposés.

Si l'indice de masse corporelle est inférieur à 27 on peut opter en première intention pour un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), principalement si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

Au stade de la bithérapie orale :

En échec des monothérapies (HbA1c > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication de celle-là.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations)

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 (Accord professionnel)

Les deux principaux éléments de décision sont :

- une insulinopénie prédominante et l'élévation progressive de l'HbA1c en particulier associée à un IMC < 27 kg/m² orientant vers une association metformine + insulinosécréteur : sulfamide (recommandation de grade B) ou glinide (recommandation de grade C), après s'être assuré de l'absence de cétonurie pouvant témoigner d'un passage à l'insulinorequérance dans le cadre d'un diabète de type 2.
- une surcharge pondérale marquée, en faveur d'une insulino-résistance prédominante associée à un IMC > 27 kg/m² orientant vers une association metformine + glitazone (Accord professionnel). Il convient de garder à l'esprit que le délai d'obtention d'un effet hypoglycémiant est plus long à obtenir avec une glitazone qu'avec les autres ADO.

La faible tolérance digestive de l'association metformine + inhibiteur des alphaglucosidases peut constituer un facteur limitant son utilisation.

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)⁹

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

Place d'AVANDAMET :

En bithérapie orale, la Commission considère que les spécialités AVANDAMET représentent une alternative orale à l'adjonction d'un sulfamide ou d'un glinide ou d'un IAG à la metformine.

Dans son indication en trithérapie orale, la Commission considère que l'utilisation d'AVANDAMET doit concerner les patients diabétiques de type 2, traités par l'association metformine et sulfamide n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées. Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2

5.4. Population cible

La population cible des spécialités AVANDAMET peut être estimée de la façon suivante :

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)¹⁰ indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006 et est restée constante entre 2006 et 2007, le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients¹¹.

Parmi ceux-ci, 91 % seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des patients diabétiques de type 2 sont traités par un ADO sans insuline, 24% par metformine seule, 21,6% par sulfamide seul.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %.

Le pourcentage de patients ayant une contre indication à la metformine et pouvant recevoir une glitazone est mal connu. On fait l'hypothèse que 10% des patients présenteraient une telle contre indication.

Le pourcentage de patients ayant une intolérance à la metformine est peu documenté¹². On fait l'hypothèse que 10% des patients seraient concernés. (Au sein de ce groupe, le pourcentage de patients pouvant recevoir une glitazone n'est pas connu).

En bithérapie orale :

- 83,2 % des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités par metformine seule
- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %.

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et par un traitement correctement mené par la metformine représenterait donc 307 000 patients.

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, 42,5% des patients des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) et 37,9% sont obèses (IMC supérieure à 30 kg/m²). Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle des glitazones, la population cible d'AVANDAMET serait alors de 246 900 patients.

En trithérapie :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide,
- 51,5% des patients ont une HbA1c supérieure à 7 %.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à 238 400 personnes.

D'après les résultats d'ECODIA 2, 42,5% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids (IMC entre 25 et 30kg/m²) et 37,9% sont obèses (IMC supérieure à 30 kg/m²).

Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle de l'indication en trithérapie orale des spécialités AVANDAMET, la population cible serait alors au maximum de 191 600 patients.

10 Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

11 sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008

12 Krentz, Drugs 2005 : 65 (3) :385-411