

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVANDAMET (rosiglitazone / metformine), association antidiabétique**Pas d'avantage clinique démontré pour cette association fixe****L'essentiel**

- ▶ AVANDAMET est une association fixe rosiglitazone / metformine indiquée *per os* dans le traitement du diabète de type 2, en particulier avec surcharge pondérale, insuffisamment équilibré par la dose maximale tolérée de metformine seule ; et en trithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leurs doses maximales tolérées.
- ▶ Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables faible et de l'existence d'alternatives médicamenteuses, la place d'AVANDAMET dans le traitement du diabète de type 2 est limitée.
- ▶ Il n'a pas été démontré de bénéfice en termes de morbi-mortalité.
- ▶ Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables faible et de l'existence d'alternatives médicamenteuses, la place d'AVANDIA dans le traitement du diabète de type 2 est limitée.
- ▶ 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. La survenue de fractures est un nouveau risque qui a été identifié.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD).
Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glitazones).
Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007).
Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie (<i>voir note page suivante</i>)	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie : - metformine + insulinosécréteur + glitazone - ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.

Note – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglucosidases.

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En bithérapie orale, AVANDAMET représente une alternative à l'adjonction d'un sulfamide ou d'un glinide ou d'un IAG, à la metformine.

Dans son indication en trithérapie orale, l'utilisation d'AVANDAMET doit concerner les patients diabétiques de type 2 traités par l'association metformine et sulfamide n'ayant pas 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.

Données cliniques

■ 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.

■ Tolérance

- ▶ Dans les études déposées, le profil de tolérance a été conforme 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 montré une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cardiaque sous rosiglitazone. Aucune n'a mis en évidence de réduction de la mortalité cardiovasculaire.

Intérêt du médicament

- Au vu des données disponibles, notamment en termes de tolérance, le service médical rendu* par AVANDAMET est modéré.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en ville.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

