

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# AVANDAMET (rosiglitazone / metformine), association antidiabétique

## Avis défavorable au remboursement en raison de nouvelles données de tolérance

### L'essentiel

- ▶ AVANDAMET est une association fixe rosiglitazone / metformine indiquée dans le traitement du diabète de type 2.
- ▶ L'efficacité sur le contrôle glycémique est modeste. Il n'a pas été démontré de bénéfice en termes de morbi-mortalité.
- ▶ De nouvelles données de tolérance ont confirmé l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et d'événements liés à une ischémie myocardique, en particulier d'infarctus du myocarde.
- ▶ Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables défavorable et de l'existence d'alternatives médicamenteuses, cette spécialité n'a plus de place dans le traitement du diabète de type 2.

### 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 glinides), glitazones.  
Les présentes recommandations, en cours d'actualisation, n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, cinq traitements antidiabétiques ayant eu leur AMM après 2006 : deux analogues du GLP-1 : l'exénatide (AMM : novembre 2006) et le liraglutide (AMM : juin 2009), et trois inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4) : 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-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 :<br>- metformine + insulinosécréteur + glitazone<br>- 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

Les deux objectifs principaux du traitement du diabète de type 2 sont de réduire les complications de microangiopathie et de macroangiopathie. La rosiglitazone ne remplit pas ce second objectif.

Peu d'arguments sont en faveur de l'utilisation de la rosiglitazone dans le traitement du diabète de type 2.

Les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association) ont exclu la rosiglitazone de leur algorithme de traitement.

Ainsi, au vu des éléments disponibles et des alternatives médicamenteuses, AVANDAMET n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète.

## Données cliniques

### ■ En termes d'efficacité

Depuis le dernier avis rendu par la Commission le 15 octobre 2008, une nouvelle donnée d'efficacité a été fournie. Après 5,5 ans de traitement, les différences en termes de réduction du taux d'HbA1c en faveur de la rosiglitazone associée soit à la metformine (0,29%) soit à un sulfamide (0,26%) ont été, par rapport à l'association de référence metformine/sulfamide, statistiquement significatives mais sans pertinence clinique.

### ■ En termes de tolérance

- ▶ En 2008, des méta-analyses avaient montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cardiaque associé à la rosiglitazone.

- ▶ L'actualisation des données en 2010 a confirmé un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive (HR = 2,10 - IC 95 % [1,35 ; 3,27]) et une incidence plus élevée de fractures (RR = 1,57 - IC 95 % [1,26 ; 1,97]) avec la rosiglitazone qu'avec les comparateurs.

Les mises à jour des méta-analyses ont confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire, principalement d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'événements liés à une ischémie myocardique.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par AVANDAMET est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.
- Les spécialités AVANDAMET ont été retirées du marché le 3 novembre 2010.

\* 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 ».