

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GLUCOVANCE (association fixe de metformine 500 mg et glibenclamide 2,5 mg ou 5 mg), antidiabétique

Avis défavorable au maintien du remboursement en raison de l'absence d'intérêt clinique

L'essentiel

- ▶ GLUCOVANCE est indiqué dans le 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.
- ▶ Les spécialités GLUCOVANCE sont sous-dosées en metformine et/ou trop dosées en glibenclamide, exposant à un risque élevé d'hypoglycémie.
- ▶ 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.
- ▶ Le dosage en metformine de GLUCOVANCE 500 mg/5 mg et celui du glibenclamide dans les deux présentations ne sont pas adaptés à la prise en charge des patients.

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), glitazones. Les recommandations n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, les traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide et le liraglutide, incrétino-mimétiques, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). 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

Les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association) ont exclu le glibenclamide de la stratégie de traitement, car il existe d'autres sulfamides à risque d'hypoglycémie moins élevé.

Les spécialités GLUCOVANCE n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Données cliniques

- On ne dispose pas d'étude pertinente comparant GLUCOVANCE à ses deux principes actifs pris séparément ou à d'autres bithérapies utilisées en France.

■ Tolérance

Les données de pharmacovigilance ont mis en évidence des effets indésirables graves liés à l'administration concomitante de GLUCOVANCE avec un des ses principes actifs : acidose lactique par surexposition en metformine, hypoglycémie sévère par surexposition au sulfamide. Ces données confirment les risques de l'utilisation de GLUCOVANCE.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GLUCOVANCE est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des thérapies existantes.
- Avis défavorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

* 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.

