

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

COMPETACT 15 mg/850 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 377 383-7)

B/180 (CIP : 377 388-9)

Laboratoires TAKEDA

chlorhydrate de pioglitazone / chlorhydrate de metformine

Code ATC : A10BD05

Liste I

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 28 juillet 2006

Motif de l'examen : Réévaluation du Service Médical Rendu en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

chlorhydrate de pioglitazone / chlorhydrate de metformine

1.2. Indication

« COMPETACT est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par la metformine seule à dose maximale tolérée. »

1.3. Posologie¹

« Administration chez l'adulte »

La dose usuelle de COMPETACT est de 30 mg/jour de pioglitazone plus 1 700 mg/jour de chlorhydrate de metformine (soit 1 comprimé de COMPETACT 15 mg/850 mg, administré 2 fois par jour).

Une adaptation de la dose de pioglitazone (en association à la dose optimale de metformine) devra être envisagée avant de passer à COMPETACT.

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

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

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 COMPETACT.

Insuffisant rénal

COMPETACT ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Insuffisant hépatique

COMPETACT ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles, l'utilisation de COMPETACT n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans. »

¹ posologie usuelle de pioglitazone : le traitement peut être débuté à la dose de 15 mg ou 30 mg en une seule prise quotidienne. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à la dose de 45 mg en une seule prise quotidienne.

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.

1.4. Contre-indications

- « - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV)
 - Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
 - Insuffisance hépatique
 - Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
 - Acidocétose diabétique ou pré-coma 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
 - Allaitement. »

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

« Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution vers une insuffisance cardiaque. Chez des patients présentant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque, (par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique) les médecins doivent initier la pioglitazone à la plus faible dose disponible et l'augmenter graduellement.

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, après commercialisation, lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. L'insuline et la pioglitazone étant associées à une rétention hydrique, l'administration concomitante d'insuline et de COMPETACT peut augmenter le risque d'oedème. COMPETACT doit être arrêté en cas de dégradation de l'état cardiaque. Une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec la pioglitazone a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 de moins de 75 ans, avec une atteinte macrovasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, cependant sans augmentation de la mortalité. L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, une attention particulière doit être portée à ces patients. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

A :	Voies digestives et métabolisme
A10 :	Médicaments du diabète
A10B :	Antidiabétiques, hors insuline
A10BD :	Association d'antidiabétiques oraux
A10BD05 :	metformine et pioglitazone

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 pioglitazone et leurs génériques :

ACTOS 15 mg, 30 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 :

- Sulfamides hypoglycémisants
- 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 13 décembre 2006
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention chez les patients diabétiques de type 2, en particulier en surcharge pondérale, insuffisamment équilibrés par la metformine seule à dose maximale tolérée.

COMPETACT est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Le service médical rendu par COMPETACT est important.

COMPETACT, association fixe de pioglitazone et de metformine, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Données d'efficacité

L'AMM de COMPETACT a été octroyée sur la base de 2 études de pharmacocinétique :

- une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe pioglitazone + metformine (15 mg/850 mg) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses
- une étude ayant évalué l'influence du repas sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association fixe.

On ne dispose pas d'étude clinique spécifique avec l'association fixe, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance ayant été faite principalement avec la pioglitazone (ACTOS).

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique.

Aucune étude de méthodologie acceptable et évaluant COMPETACT n'a été retrouvée dans la littérature.

4.2. Données de tolérance

4.2.1. Données issues des PSUR et du RCP

Sur la base des données de pharmacovigilance post commercialisation de la spécialité COMPETACT issues du dernier Periodic Safety Update Reports (PSUR n°22) couvrant la période du 1^{er} février 2010 au 31 juillet 2010, 80 effets indésirables ont été rapportés, dont 11 considérés comme graves.

Il y a eu 1 décès (considéré comme possiblement lié au traitement par COMPETACT) suite à une hypoglycémie.

Parmi les cas graves recensés, il y a eu : 4 cas d'insuffisance cardiaque, 2 cas d'ischémie cardiaque, 2 cas d'hypoglycémie, 1 cas de prise de poids de plus de 30 kg², 1 cas de rhabdomyolyse (effet indésirable non mentionné dans le RCP), 1 cas de réaction anaphylactique.

² Sur un an de traitement. La prise de poids est survenue 4 mois après le début de traitement.

Parmi les autres cas rapportés, il a notamment été observé :

- 8 cas de prise de poids allant de 1 à 6 kg, dont 2 associés à des œdèmes
- 5 cas d'œdèmes maculaires³
- 4 cas de réactions anaphylactiques et d'angioedème
- 1 cas de troubles hépatobiliaires
- 1 cas d'acidose lactique avec menace du pronostic vital
- 1 infarctus du myocarde.

4.2.2. Données issues de la littérature

La pioglitazone, comparée aux sulfamides, a été associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque congestive (OR=1,68 IC 95% [0,99 ; 2,85])⁴.

Une méta-analyse⁵ ayant inclus 29 essais versus placebo, a évalué le risque d'insuffisance cardiaque chez des patients avec un diabète de type 2 ou à fort risque de développer un diabète de type 2 (n=20 254). Les glitazones ont été associées à un risque élevé d'insuffisance cardiaque comparé au placebo (OR = 1,59 IC 95% [1,34 ; 1,89], p<0,00001), ce risque étant plus élevé avec la rosiglitazone (OR = 2,73 IC 95% [1,46 ; 5,10], p<0,00001), que pour la pioglitazone (OR = 1,51 IC 95% [1,26 ; 1,81], p NS).

Le risque de survenue d'insuffisance cardiaque sévère, comparé à un placebo, a été le même pour chacune des glitazones (OR = 1,47 IC 95% [1,16 ; 1,87], p=0,002).

Les glitazones ont été associées à un risque de survenue d'œdèmes (OR = 2,04 IC 95% [1,85 ; 2,26], p<0,00001).

La pioglitazone, comparée à la metformine, a été associée à une augmentation du risque de survenue de fractures (OR=1,57 IC 95% [1,13 ; 2,17])⁶.

Cette augmentation du risque de fractures a été notamment observée chez les femmes de plus de 65 ans et après 1 an de traitement⁶.

Le RCP précise « qu'une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes a été observée lors d'une analyse des données issues des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle, portant sur plus de 8 100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7 400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans. Des fractures ont été observées chez 2,6% des femmes traitées par la pioglitazone contre 1,7% des femmes traitées par un comparateur. »

Un nouveau risque (survenue de pneumonie) a été identifié⁷.

Les données récentes de la littérature soulignent l'augmentation de prise de poids, d'œdèmes, de fractures et du risque d'insuffisance cardiaque congestive sous traitement par pioglitazone^{8,9}.

³ Le RCP précise que des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires, avec diminution de l'acuité visuelle, ont été rapportés après commercialisation. Parmi ces cas, plusieurs ont été associés à des œdèmes périphériques concomitants.

⁴ Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. An update. Comparative effectiveness review number 27. Effective healthcare. AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011

⁵ Hernandez AV et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc drugs. 2011; 11:115-28

⁶ Habib ZA et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 :592-600

⁷ Singh S et al. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. Thorax 2011; 66:383-8

⁸ 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. Diabetologia. 2009 ;52:17-30.

⁹ Patrick J Phillips, Stephen M Twigg. Oral hypoglycaemics: A review of the evidence. Australian family physician, Vol 39, No. 9, Sep 2010: 651-653

Des données récentes établissent un lien potentiel entre le traitement par pioglitazone et la survenue de cancer de la vessie¹⁰.

L'étude PROactive^{11,12}, étude randomisée prospective de morbi-mortalité d'une durée de 34,5 mois, comparant la pioglitazone à un placebo et ayant inclus 5 238 patients diabétiques de type 2, a mis en évidence 14 cas de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone (n=2 605) contre 6 cas dans le groupe placebo (n=2 633).

Dans une autre étude, demandée par la FDA, comparant la pioglitazone au glimépiride et évaluant la tolérance hépatique, 2 cas de cancer de la vessie sous pioglitazone contre 0 sous glimépiride ont été observés. L'Odds Ratio de survenue cancer de la vessie sous pioglitazone en combinant les résultats de cette étude avec ceux de l'étude PROactive est de 2,68 (IC 95% [1,05 ; 6,85]).

Une autre étude post-commercialisation d'une durée de 36 mois demandée par la FDA a enregistré 3 cas sous pioglitazone (n=1 051) versus 0 cas sous glibenclamide (n= 1 046). Les résultats combinés de cette étude avec ceux de PROactive donneraient un Odds Ratio de survenue de cancer de la vessie de 2,87 IC 95% [1,08 ; 8,9].

Les résultats intermédiaires à 5 ans d'une étude de cohorte^{13, 14} réalisée aux Etats-Unis, dont l'objectif était de comparer l'incidence des cancers de la vessie chez des patients exposés à la pioglitazone versus des patients non exposés et ayant inclus 193 099 patients dont 30 173 traités par pioglitazone, ont montré une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de cancer de la vessie chez les patients traités depuis plus de 24 mois (HR = 1,4 IC 95% [1,03 ; 2,0]).

Dans une étude¹⁵, dont l'objectif était de détecter un signal de cancer de la vessie associé à la prise de pioglitazone sur la base de notifications spontanées auprès de la FDA entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2009, 93 cas de cancer de la vessie ont été déclarés dont 31 associés à la pioglitazone (OR = 4,30 IC 95% [2,82 ; 6,52] p<0,001).

Au 29 mars 2011, 15 cas de cancer de la vessie ont été rapportés en France dont 12 après une exposition de plus de 12 mois.

Au 31 mai 2011¹⁶, 46 cas de cancer de la vessie sous pioglitazone ont été notifiés en France dont 42 au cours de l'année 2011 (2 cas avaient été déclarés avant l'alerte FDA, 2 cas fin 2010)¹⁷.

Une étude de cohorte¹⁸ a été réalisée à partir des données du Système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)¹⁹ chaînées avec les données du Programme de

¹⁰ Philip Home, DM, DPHIL. Safety of PPAR Agonists. Diabetes care, May 2011, Volume 34. No supplement 2, S215-S219

¹¹ Dormandy J et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial, Lancet 2005;366:1279-1289

¹² Dormandy J et al. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf 2009;32:187-202

¹³ Etude observationnelle de cohorte sur une base de données américaine (Etude KPNC ou Kaiser Permanent Northern California) d'une durée de 10 ans et demandée en 2005

¹⁴ Lewis JD and al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011 ;34:916-22

¹⁵ Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. Diabetes care 2011. 34: 1369-1371.

¹⁶ Bilan des données disponibles sur la base nationale de pharmacovigilance au 31 mai 2011

¹⁷ 25/42 cas sont identifiés comme des carcinomes urothéliaux. Il n'y a pas de précisions pour les autres cas. 2 cas ont eu une évolution fatale.

¹⁸ Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Rapport final du 7/06/2011

¹⁹ Le SNIIRAM contient des données exhaustives individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé. Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, y compris les codes de diagnostic avec la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies). Le recueil de l'exposition à la pioglitazone a été réalisé à partir des données de

médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La cohorte a inclus 1 491 060 patients diabétiques bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie et âgés de 40 à 79 ans en 2006. Les patients qui avaient un cancer de la vessie avant l'entrée dans la cohorte ou dans les 6 mois suivant leur entrée dans la cohorte ont été exclus. L'exposition à la pioglitazone (et à chaque antidiabétique) était définie dans le SNIIRAM par au moins deux délivrances du principe actif en 6 mois consécutifs. Le suivi a porté sur une période de quatre années, de 2006 à 2009. Les cas incidents de cancer de la vessie ont été identifiés par les hospitalisations rapportées dans le PMSI avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie et dans le même séjour un acte chirurgical lourd et/ou instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie. Il s'agissait de cancers de la vessie infiltrants.

Une analyse de sensibilité a été réalisée.

Résultats

Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 diabétiques. L'âge moyen des exposés était de 61,5 ans contre 63,4 ans pour les non-exposés. Il y a eu 175 cas incidents de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone et 1 841 dans le groupe non-exposés. L'utilisation de la pioglitazone a été significativement associée à l'incidence du cancer de la vessie (HR ajusté = 1,22 IC95% [1,05-1,43] p=0,01). Il a été observé une relation dose-effet avec un risque significatif pour les personnes ayant une dose cumulée supérieure ou égale à 28 000 mg (HR ajusté= 1,75 IC95% [1,22-2,50]) et pour les durées d'exposition de 12 à 23 mois (HR ajusté = 1,34 IC95% [1,02-1,75] p=0,03) et supérieure à 24 mois [HR ajusté= 1,36 IC95% [1,04-1,79] p=0,02). Pour tous les autres cancers étudiés (poumon, ORL, colorectal, sein chez la femme et rein), il n'existait pas d'augmentation de risque associé à l'exposition à la pioglitazone.

Conclusion :

L'analyse de cette cohorte de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus dans la cohorte de la KPNC.

4.2.3. Evaluation du rapport bénéfice / risque par la Commission d'AMM

La Commission d'AMM du 7 avril 2011 a réexaminé le rapport bénéfice / risque de la pioglitazone et les données de pharmacovigilance rapportées lors de cette séance ont souligné un risque accru de cancer de la vessie chez des patients diabétiques traités par pioglitazone (ACTOS, COMPETACT). Suite à une hausse du nombre de notifications spontanées de cancers de la vessie, l'Afssaps et la CNAMTS ont mis en place une large étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 200 000 patients traités par pioglitazone en France entre 2006 et 2009 dont les résultats finaux sont présentés ci dessus.

L'EMA a entamé une réévaluation du rapport bénéfice / risque des spécialités à base de pioglitazone. Cette réévaluation est toujours en cours.

L'Afssaps a décidé le 9 juin 2011 de suspendre l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone et ce, à compter du 11 juillet 2011.

4.3. Conclusion

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

remboursement du SNIIRAM. La survenue d'un cancer de la vessie était déterminée à partir des données d'hospitalisation du PMSI.

Cette association fixe pose un problème d'adaptation posologique. En effet, la dose de metformine à 850 mg 2 fois par jour est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine (soit 850 mg 3 fois par jour).

Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 850 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Elle n'est pas pertinente pour des patients traités à des doses de metformine > 2 000 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 compte tenu notamment de son libellé d'indication qui n'en fait pas un traitement de substitution à une bithérapie metformine + pioglitazone mais un traitement à prescrire d'emblée après une monothérapie par metformine. On rappelle que 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 850 mg de metformine 2 fois par jour dans l'association fixe n'est donc pas adapté à la prise en charge des patients ; la nécessaire augmentation de la dose de metformine risque d'entraîner soit une exposition à de fortes doses de pioglitazone, soit l'adjonction d'autres spécialités à base de metformine seule.

Considérant que la spécialité COMPETACT comprend un dosage faible en metformine par rapport aux recommandations et aux données de la pratique et qu'elle expose les patients à des effets indésirables majeurs liés à la pioglitazone, cette association fixe n'est pas pertinente. En effet, des signalements récents ont conduit à envisager un lien entre une exposition prolongée à la pioglitazone et une augmentation du risque de cancer de la vessie (cf paragraphe 4.2 de cet avis).

Pour les autres associations fixes dosées à 850 mg de metformine²⁰, la Commission de la transparence a octroyé un SMR insuffisant pour les motifs suivants :

- absence de donnée ayant évalué cette dose de metformine
- posologie faible de metformine par rapport aux doses évaluées dans les études disponibles notamment UKPDS et par rapport à la pratique clinique où les posologies prescrites varient de 2 000 à 3 000 mg.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1. Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), la spécialité COMPETACT en boîte de 60 comprimés a fait l'objet de 266 000 prescriptions dans l'indication de l'AMM à la posologie journalière moyenne de 2 comprimés.

Le conditionnement en boîte de 180 comprimés n'a jamais été commercialisé.

5.2. Données d'utilisation en pratique

La firme a réalisé entre les mois de novembre 2010 et janvier 2011 une étude épidémiologique transversale auprès d'un échantillon de médecins généralistes (n=123) et de diabétologues (n=80) dont l'objectif était de caractériser la population des patients traités

²⁰ EUCREAS – JANUMET – VELMETIA – associations fixes gliptine/metformine. Cf Avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2009

par COMPETACT en termes de caractéristiques des patients (données démographiques, données biologiques, pathologies cardiovasculaires...), d'histoire du diabète et de sa prise en charge ainsi que d'équilibre glycémique. Cette étude a inclus 818 patients.

Une analyse complémentaire a été utilisée : celle de l'EGB²¹ (Echantillon, Généraliste des Bénéficiaires) de l'Assurance Maladie pour les patients avec au moins une délivrance de COMPETACT au cours du 1^{er} trimestre 2010. L'objectif de cette analyse ayant inclus 403 patients était de décrire le profil de patients traités par COMPETACT d'après les informations disponibles dans l'EGB et d'estimer la taille de la population traitée par COMPETACT.

La comparaison des caractéristiques communes entre ces 2 études permettrait de vérifier la validité de l'échantillon de l'étude transversale. En cas de net déséquilibre entre la population des 2 études, le comité scientifique prévoyait une analyse redressée de l'étude transversale.

Une des limites de l'étude transversale a été la représentativité de l'échantillon de médecins. En effet, le pourcentage de médecins généralistes était de 60,6% contre 84,1% dans l'EGB. Pour tenir compte de cette sous représentation de médecins généralistes dans l'étude transversale (60,6%), les données ont été redressées lors de l'analyse statistique²². Cette analyse statistique était descriptive. Après redressement, les données de l'étude transversale et de l'EGB sont du même ordre de grandeur.

D'après les données de l'étude transversale, les patients traités par COMPETACT étaient âgés en moyenne de 63,5 ans et en majorité en surpoids (44,2%) ou obèses (43,2% des patients). Au moment de l'étude, 35,5% avaient une ancienneté du diabète supérieure à 10 ans, 67,2% supérieure à 5 ans et 89,4% d'au moins 3 ans. Depuis le début de leur diabète, 40,2% des patients avaient eu un taux d'HbA1c $\geq 9\%$ et 75,2% un taux $\geq 8\%$. Une macroangiopathie était déclarée pour 21,4% des patients (angor dans 10,7% des cas, antécédents d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu dans 8,4% des cas), une microangiopathie pour 20,8% des patients (dont 12,2% avec une rétinopathie diabétique).

Un traitement antérieur par metformine a été administré à 91% des patients de l'étude transversale (88,1% des patients de l'EGB) à une posologie maximale $\leq 1\,700$ mg chez 13% des patients, comprise entre 2 000 et 2 500 mg chez 39,4% des patients et $\geq 3\,000$ mg chez 37,9% des patients. Un traitement antérieur par pioglitazone a été reçu par 16,4% des patients.

Selon les données de l'EGB, à la 1^{ère} délivrance de COMPETACT, 200/403 patients avaient une coprescription de traitement antidiabétique. Il s'agissait de metformine pour 28 patients, de pioglitazone pour 6, de l'association fixe rosiglitazone/metformine pour 2.

A la dernière délivrance de COMPETACT, 235/403 patients avaient une coprescription de traitement antidiabétique. Il s'agissait de metformine pour 35 patients, de pioglitazone pour 7.

Dans l'étude transversale, l'ancienneté du traitement actuel par COMPETACT était en moyenne d'un an et 3 mois (médiane de 11 mois).

Avant le traitement par COMPETACT, 41,7% avaient une HbA1c supérieure à 8%. Le taux d'HbA1c moyen à l'inclusion était de $7,9 \pm 1,2\%$. Sous traitement par COMPETACT, ce taux a été en moyenne de $7,0 \pm 0,8\%$ (soit une baisse moyenne de $0,9\% \pm 1,0\%$ avec une médiane de 0,8%).

²¹ Il s'agit d'un échantillon représentatif des assurés sociaux français au 1/97^{ème}, soit plus de 500 000 personnes avec leurs données de consommation de soins remboursés depuis 2003, hors données hospitalières pour l'instant.

²² Le redressement a été calculé sur la base du pourcentage de médecins généralistes prescripteurs de la dernière délivrance de COMPETACT dans l'EGB (84,1%)

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu par la spécialité COMPETACT 15 mg/850 mg

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

La spécialité COMPETACT a pour objectif le traitement de l'hyperglycémie.

Rapport efficacité/effets indésirables :

En l'absence de nouvelles données cliniques pertinentes, la preuve d'un bénéfice clinique ne peut être appréciée.

La spécialité COMPETACT est sous-dosée en metformine. La preuve d'un bénéfice clinique d'une posologie de 850 mg de metformine administrés 2 fois par jour n'a pas été faite. Ce dosage n'est pas adapté à la pratique clinique car peu de patients sont traités au stade de la bithérapie par 2 fois 850 mg par jour de metformine, comme le montrent les données de l'EGB et de l'étude épidémiologique réalisée par la firme. A ce titre, l'intérêt pour les patients de COMPETACT n'est pas établi.

Par ailleurs, le profil de tolérance de la pioglitazone est préoccupant (cf paragraphe 4.2 de cet avis).

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité COMPETACT ne semble pas suffisamment favorable.

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.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiénodététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

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.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- 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).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf la pioglitazone.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

Les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association)⁸ considèrent que la pioglitazone est une thérapeutique moins bien validée que l'association metformine + sulfamide notamment.

Les glitazones ne sont recommandées que dans des cas particuliers²³ : quand le risque d'hypoglycémie est majeur et à éviter.

Selon le NICE²⁴ (The National Institute for Health and Clinical Excellence), la bithérapie recommandée est metformine + sulfamide. Si les sulfamides sont contre indiqués, mal tolérés et qu'il y a un risque élevé d'hypoglycémies, alors le sulfamide peut être remplacé par la pioglitazone (ou une gliptine). Cependant, depuis la publication de cette recommandation, des données nouvelles et préoccupantes quant à la tolérance de la pioglitazone ont été identifiées.

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de COMPETACT est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO, 2003).

Toutefois, les thérapeutiques existantes participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs. Par ailleurs, il existe un risque de mésusage par l'utilisation d'emblée de l'association fixe alors qu'une monothérapie seule pourrait suffire et un impact négatif sur la morbi-mortalité par cancer de la vessie ne peut être écarté.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité COMPETACT.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour COMPETACT dans le diabète de type 2 insuffisamment équilibré par metformine seule à dose maximale tolérée.

Conclusion

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

6.2. Réévaluation de l'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 et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence rappelle qu'elle s'est saisie, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, de la réévaluation de la spécialité COMPETACT indépendamment de l'issue que les instances d'enregistrement européenne et française donneront au statut de l'AMM de ces spécialités.

²³ Olivia J. Phung et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 : 1410-1418

²⁴ NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. November 2009