

AVIS DE LA COMMISSION

27 juin 2001

TRAZEC 60 mg, comprimé pelliculé (boîte de 84)
TRAZEC 120 mg, comprimé pelliculé (boîte de 84)
TRAZEC 180 mg, comprimé pelliculé (boîte de 84)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.

natéglinide

Liste I

Date de l'AMM : 03 avril 2001

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

I –CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Natéglinide

Originalité

Le natéglinide est un dérivé de la D-phénylalanine. Le natéglinide agit en stimulant l'insulinosécrétion des cellules bêta pancréatiques par le biais des canaux potassiques ATP-dépendants. Il se caractérise par sa rapidité d'action.

Indications thérapeutiques

Le natéglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

Posologie

Le natéglinide doit être pris 1 à 30 minutes avant les repas (en général, le petit-déjeuner, le repas du midi et le repas du soir).

La posologie de natéglinide doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 60 mg trois fois par jour avant les repas. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg trois fois par jour.

Les ajustements posologiques doivent reposer sur les dosages périodiques de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le principal effet thérapeutique de TRAZEC étant de réduire la glycémie prandiale (paramètre affectant les taux d'HbA1c), la réponse thérapeutique au TRAZEC peut également être évaluée par la mesure de la glycémie postprandiale (1 à 2 heures après les repas).

La dose maximale recommandée par prise est de 180 mg à prendre avant les 3 principaux repas.

La dose maximale journalière totale ne pas dépasser 3 fois 180 mg, à prendre avant les 3 principaux repas.

Populations particulières de patients

Sujet âgé :

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

Enfant et adolescent :

En l'absence de données chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'administration du natéglinide n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Insuffisant hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Le natéglinide n'ayant pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est contre indiqué chez ces patients.

Insuffisant rénal :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Malgré une diminution de 49% de la concentration plasmatique maximale du natéglinide chez les patients dialysés, la biodisponibilité systémique et la demi-vie chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine de 15 –50 ml/min) étaient comparables entre les insuffisants rénaux nécessitant une hémodialyse et les sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement posologique peut être nécessaire en raison d'une Cmax basse.

Autres

Chez les patients affaiblis ou dénutris, les doses initiales et d'entretien doivent être modérées et une titration prudente est nécessaire pour éviter des hypoglycémies.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
B	:	Antidiabétiques oraux
X	:	Autres antidiabétiques oraux
03	:	Natéglinide

Classement dans la nomenclature ACP

A	:	Appareil digestif et métabolisme
AM	:	Métabolisme et nutrition
C8	:	Diabète sucré
P1	:	Antidiabétiques oraux
P1-4	:	Autres

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

NOVONORM 0,5 mg – 1 mg – 2 mg

Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique :

Les antidiabétiques oraux.

III -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

- 2 études ont comparé le natéglinide à l'association natéglinide + metformine (B351, B354)

Efficacité

- Critère d'inclusion : HbA1c entre 6,8% et 11%.
- Critère principal d'efficacité: variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à l'état basal

Etude B 351

Les sujets inclus dans cette étude sont des patients diabétiques de type 2 mal équilibrés par un régime seul.

Durée de traitement	24 semaines		
Effectifs	701		
Traitement	natéglinide (120 mg*3)+ metformine (500 mg * 3)	metformine (500 mg*3)	Natéglinide (120 mg*3)
N =	172	178	179
HbA1c : variation	-1,43 %	-0,78%	-0,45%

L'efficacité du natéglinide est inférieure à celle de la metformine en monothérapie.

L'association natéglinide + metformine entraîne une diminution de l'HbA1c versus natéglinide (-0,98 %) ou metformine (-0,65%).

Etude B-354 :

Les sujets inclus dans cette étude sont des diabétiques de type 2 mal équilibrés par une monothérapie par metformine.

Durée de traitement	24 semaines		
Effectifs	467		
Traitement	natéglinide (120 mg*3) + metformine (1000 mg * 2)	natéglinide (60 mg*3) + metformine (1000 mg * 2)	Natéglinide (120 mg*3)
N =	160	155	152
HbA1c : variation	-0,58 %	-0,35%	0,01%

On observe une diminution plus marquée du taux d'HbA1c sous l'association metformine

+ natéglinide que sous metformine seule.

Tolérance

Les données de tolérance incluent 3 156 patients dont 1 590 ont reçu le natéglinide seul et 568 l'association natéglinide + metformine.

Principaux événements indésirables :

(i) hypoglycémies :

Dans l'ensemble des essais cliniques terminés les symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés dans :

6,9 % des cas avec la metformine seule

10,4 % des cas avec le natéglinide en monothérapie

14, 5% des cas avec l'association natéglinide + metformine

19,8% des cas avec le glibenclamide seul

(ii) céphalées ;

(iii) infections respiratoires hautes ;

(iv) autres symptômes : fatigue, vertiges, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, toux, dyspepsie.

L'incidence des 3 derniers événements indésirables cités, observés au cours des études cliniques a été similaire dans les groupes traités par natéglinide et dans les groupes placebo.

En conclusion :

Les associations natéglinide + metformine évaluées entraînent une diminution de l'HbA1c plus importante que la metformine en monothérapie.

Compte tenu des indications octroyées au natéglinide, une comparaison de l'efficacité de l'association natéglinide + metformine avec l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant (ou antidiabétique de 2^{ème} intention) aurait été indispensable pour situer l'intérêt de ce nouvel antidiabétique oral.

Service médical rendu

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

En association à la metformine, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est favorable et semble, en l'état des données, important.

TRAZEC est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par TRAZEC dans ses indications actuelles est important.

Amélioration du service médical rendu

TRAZEC ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NOVONORM et aux autres antidiabétiques oraux utilisés en association avec la metformine.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques (planification alimentaire, activité physique régulière, diminution de la surcharge pondérale).

- *Références médicales opposables 1998* : thème n°8 : diabète non insulino-dépendant.

- *Population cible*

La population cible de TRAZEC est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 2,48% de la population française présente un diabète de type 2 traité par ADO (CNAMTS 2000)
- 17,2% des diabétiques de type 2 sous ADO sont traités par metformine en monothérapie (CNAMTS 2000)

Sur la base de ces données, le nombre de diabétiques de type 2 traité par ADO serait de l'ordre de 1,469 millions. Parmi ces patients 252 600 environ seraient sous metformine en monothérapie.

Cependant, pour les patients traités par metformine en monothérapie, on ne dispose pas de données validées sur :

- le pourcentage de patients recevant la dose maximale tolérée
- le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés à cette dose maximale.

En conséquence, la population cible de TRAZEC ne peut être estimée avec précision.

Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %