

AVIS DE LA COMMISSION

7 avril 2004

AVANDAMET 1 mg / 500 mg, comprimés pelliculés
AVANDAMET 2 mg / 500 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 112

GlaxoSmithKline

Maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine

Liste I

Date de l'AMM : 20 octobre 2003

Caractéristiques de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine

1.2. Originalité

AVANDAMET est la première association fixe de glitazone et de metformine.

1.3. Indication

AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.

1.4. Posologie

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine (soit 2 comprimés d'AVANDAMET 1 mg/500 mg, deux fois par jour).

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée est de 8 mg/2000 mg par jour (cette dose est réalisable avec 2 comprimés d'AVANDAMET 2 mg/500 mg, deux fois par jour).

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose maximale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

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

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
B	:	Antidiabétiques oraux
D	:	Association d'antidiabétiques oraux
03	:	Metformine et rosiglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autres spécialités, dans le traitement du patient diabétique de type 2, réalisant des associations fixes de ces mêmes principes actifs.

Les principes actifs d'AVANDAMET sont présents dans d'autres spécialités sous forme non associée.

2.2.1.1 glitazone

pioglitazone :	ACTOS 15 ou 30 mg
rosiglitazone :	AVANDIA 2, 4 ou 8 mg

2.2.1.2 metformine

GLUCOPHAGE 500 mg et ses génériques
GLUCINAN
STAGID 700 mg
GLUCOPHAGE 850 mg et ses génériques
GLUCOPHAGE 1000 mg

2.2.2 Evaluation concurrentielle

2.2.2.1 glitazone

Le premier en nombre de journées de traitement : ACTOS 30 mg (source : Base
Taxe 2002)

Le plus économique en coût de traitement : AVANDIA 4 mg

Les derniers inscrits : ACTOS et AVANDIA (J.O. du 5 mai 2002)

2.2.2.2 metformine

Le premier en nombre de journées de traitement : GLUCOPHAGE 850 mg (source : Base Taxe 2002)

Le plus économique en coût de traitement : GLUCINAN

Le dernier inscrit : Metformine ALPHARMA (J.O. du 5 février 2004)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antidiabétiques oraux : sulfamides hypoglycémiants, glinides, inhibiteurs de l'alphaglucosidase.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude de bioéquivalence a démontré une équivalence entre l'association fixe rosiglitazone + metformine (4 mg / 500 mg) et la combinaison libre de rosiglitazone et de metformine aux mêmes doses.

Trois études randomisées, en double aveugle, versus placebo, ont été réalisées pendant 26 semaines chez 306, 339 et 152 patients diabétiques de type II non contrôlés par 2,5 g de metformine par jour.

Ces études n'ont pas utilisé l'association fixe, mais une combinaison libre. Le critère principal d'efficacité dans les 3 études était la diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à l'état initial.

Effectifs	Etude 094			Etude 093			Etude 044		
	113	116	110	106	95	103	34	35	36
Traitement : metformine (g/j) rosiglitazone (mg/j)	2,5	2,5	2,5	2,5	-	2,5	2,5	2,5	2,5
	-	4	8	-	8	8	-	4	8
	rosiglitazone en 1 prise/jour metformine en 2 à 3 prises/jour			rosiglitazone en 2 prises/jour metformine en 3 prises/jour			rosiglitazone en 2 prises/jour metformine en 3 prises/jour		
HbA1c (%) : état initial	8,6	8,9	8,9	8,8	8,7	8,7	9,8	10,2	9,8
variation	+ 0,5	- 0,6	- 0,8	+ 0,1	+ 1,3	- 0,7	+0,3	-0,7	-1,2
Répondeurs* (%)	10,6	44,8	51,8	22,6	13,7	55,3	17,4	52,1	53,2

*répondeurs = diminution du taux d'HbA1c d'au moins 0,7 %.

Dans ces 3 études, après 26 semaines de traitement, l'HbA1c a augmenté, mais de manière non statistiquement significative, par rapport à l'état initial, sous monothérapie, de +0,1 à +0,5 % selon les études, chez les patients traités par metformine et de +1,3 % dans une étude chez les patients traités par rosiglitazone. Par contre, l'HbA1c a diminué, de manière statistiquement significative, chez les patients traités par l'association metformine (2,5 g par jour) et rosiglitazone (4 ou 8 mg par jour). Cette diminution de l'HbA1c a été d'autant plus importante que la dose de rosiglitazone était élevée et a varié de -0,6 % à -1,2 % selon les études par rapport à la valeur initiale.

A noter que :

- 1) Les études cliniques ont été réalisées à une posologie de 2,5 g par jour de metformine, ce qui diffère de la dose maximale journalière de metformine administrée avec AVANDAMET qui est de 2 g. Le choix de la dose de metformine contenue dans AVANDAMET s'est fondé sur une publication ayant comparé 5 doses de metformine à un placebo pendant 11 semaines et qui concluait à un effet maximal avec 2 g et non 2,5 g de metformine.
- 2) Dans l'étude UKPDS, la dose moyenne de metformine utilisée a été de 2550 mg/jour.
- 3) Dans les études cliniques, la metformine a été le plus souvent administrée en 3 prises, et non en 2 prises par jour comme préconisé dans le RCP d'AVANDAMET.

3.2. Tolérance

La tolérance a été documentée à partir des 3 études cliniques précédemment citées, d'une étude en ouvert (étude 113) et des rapports périodiques de sécurité (PSUR).

Dans les trois études cliniques, au cours des 26 semaines de traitement, il y a eu davantage d'événements indésirables sous l'association rosiglitazone + metformine (80,9 %) que sous metformine seule (72,9 %).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- Infections des voies aériennes supérieures (16,5 %)
- Diarrhée (11,7 %)
- Anémie (8,5 %).

Les événements indésirables notifiés plus fréquemment dans le groupe rosiglitazone + metformine que chez les patients sous metformine seule ont été :

- Anémie (8,5 versus 2,3 %)
- Œdème (4,8 versus 3,8 %)
- Hypoglycémie (2,1 versus 1,5 %)
- Prise de poids (1,6 versus 0 %).

Il n'y a pas eu de cas d'insuffisance cardiaque.

Une atteinte hépatique a été notifiée chez 0,5 % des patients sous association contre 0,8 % des patients sous metformine seule.

L'étude 113 a concerné le suivi en ouvert de 460 patients ayant participé aux études 093 et 094, pendant une durée maximale de 48 mois. Les événements indésirables, plus fréquents que dans les études précédentes, ont été :

- Anémie (n = 29 soit 6,3 %)
- Insuffisance cardiaque (n = 4 soit 0,9 %)
- Œdème (n = 91 soit 19,8 %)
- Atteinte hépatique mal précisée (n = 4 soit 0,9 %)
- Hypercholestérolémie (n=38 soit 8,2 %).

Sept rapports périodiques de sécurité (PSUR) ont été publiés depuis la commercialisation de la rosiglitazone et concernent plus de 3 650 000 patients-année. Aucun effet indésirable inattendu n'est apparu.

Deux études ont été publiées récemment concernant le risque d'insuffisance cardiaque sous glitazone :

- Une étude rétrospective, publiée en novembre 2003 (Diabetes Care (26) 11, 2003 : 2983-89), à partir d'une base de données d'assurance maladie américaine (Pharmetrics Integrated Outcomes Database) avait pour objectif de déterminer le risque d'insuffisance cardiaque chez 5 441 patients diabétiques non insuffisants cardiaques, traités par glitazone pendant en moyenne 8,5 mois. Le taux d'insuffisance cardiaque clinique observée a été de 2,3 % chez les patients exposés à une glitazone et de 1,4 % chez les patients non exposés, suggérant une majoration du risque d'insuffisance cardiaque.
- Le rapport préliminaire d'une étude prospective réalisée à partir d'un registre en Californie sur 27.000 patients diabétiques chez qui un traitement par antidiabétique oral était débuté, a été mentionné dans un consensus publié par l'American Heart Association et l'American Diabetes Association dans Circulation (Circulation. 2003 ; 108 : 2941-2948). Les patients ont été suivis pendant 1,5 ans. Parmi les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque, 0,2 % ont eu un premier épisode et 3,5 % des patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque ont eu une décompensation.

Le risque relatif de survenue d'un épisode d'insuffisance cardiaque chez les patients sous pioglitazone par rapport aux patients traités par sulfamide hypoglycémiant a été de 1,8 avant et de 1,2 après ajustement et a été comparable au risque sous insuline.

Ces dernières données suggèrent que le sur-risque de décompensation cardiaque est faible. Ce sur-risque éventuel paraît lié à la rétention hydro-sodée et non à une toxicité myocardique des glitazones.

3.3. Conclusion

Aucune des études fournies dans le dossier ne correspond exactement à l'utilisation, en 2 prises par jour, d'une des associations fixes 1 mg/500 mg ou 2 mg/500 mg. En effet, les études cliniques ont été réalisées avec une posologie de 2,5 g par jour de metformine, ce qui diffère de la dose maximale journalière de metformine administrée avec AVANDAMET qui est de 2 g.

La Commission ne dispose pas de donnée ayant comparé AVANDAMET à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

3.3.1 Efficacité

Bien que les doses n'aient pas été formellement établies, et que les études n'aient pas été réalisées avec l'association fixe, l'efficacité de l'association rosiglitazone + metformine a été démontrée dans 3 études cliniques.

Aucune étude n'a montré une meilleure observance sous l'association fixe que sous chacun des principes actifs pris isolément.

3.3.2 Tolérance

Le profil de tolérance de la metformine est bien établi.

Les données déposées par la firme ne modifient pas le profil déjà décrit de tolérance de la rosiglitazone, lorsqu'elle est administrée avec de la metformine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

AVANDAMET entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

AVANDAMET est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

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

L'intérêt de santé publique attendu est important sur la base de la baisse de l'HbA1c, sous réserve de l'obtention de résultats positifs en termes de morbi-mortalité.

Le niveau de service médical rendu par AVANDAMET est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AVANDAMET, association fixe de rosiglitazone et de metformine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association non fixe des 2 mêmes principes actifs.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, activité physique régulière.

Actuellement, il est admis que le traitement de première intention est la monothérapie.

Place de la bithérapie :

Chez les patients qui relèvent d'une association, les glitazones peuvent préférentiellement être associées à la metformine.

Cette association s'adresse particulièrement aux patients dont l'HbA1c n'est pas très élevée et aux patients ayant une surcharge pondérale.

C'est dans ce cadre qu'AVANDAMET peut être prescrit aux patients diabétiques de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui sont insuffisamment équilibrés par leur dose maximale tolérée de metformine seule.

4.4. Population cible

Selon deux études CNAMTS (Ricordeau 2000 et 2002) réalisées à partir des données de patients assurés sociaux et extrapolées à la population générale en France :

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06% en 1998 (soit environ 1,8 million de diabétiques)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000
- environ 80% des patients n'auraient pas de traitement par insuline.

En extrapolant ces données on peut estimer que le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux en 2003 serait de l'ordre de 1,6 million de patients.

D'après les résultats de l'étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000), 62 % des patients sont traités en monothérapie dont 31 % par biguanides.

Sur la base des rares données épidémiologiques disponibles, on fait l'hypothèse que 50 % à 66% [étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000)] (UKPDS 49, Turner et coll. 1999) des patients sont en échec thérapeutique.

Sur ces bases, la population cible d'AVANDAMET serait de l'ordre de 153.000 à 202.000 patients.

D'après les résultats de l'étude Ecodia, 42 % des patients diabétiques de type II sont en surpoids et 36 % sont obèses. Si l'on considère que seuls ces patients sont la cible préférentielle d'AVANDAMET, la population cible serait alors de 119.000 à 158.000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

La Commission souhaite également donner un avis favorable à la levée du statut de médicament d'exception des spécialités à base de rosiglitazone.

La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études de morbi-mortalité, demandées par l'EMA sur la rosiglitazone, qui sont en cours.

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %