

AVIS DE LA COMMISSION

16 juin 2004

GLUCOVANCE 500 mg/ 2,5 mg, comprimé pelliculé
GLUCOVANCE 500 mg/ 5 mg, comprimé pelliculé
(Boîtes de 30)

MERCK Santé SAS

Chlorhydrate de metformine / Glibenclamide

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 18 octobre 2001, modifiée le 24 mai 2002, le 4 juillet 2002 et le 21 octobre 2003.

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Association de chlorhydrate de metformine et de glibenclamide.

GLUCOVANCE 500 mg/ 2,5 mg : 500 mg de chlorhydrate de metformine et 2,5 mg de glibenclamide

GLUCOVANCE 500 mg/ 5 mg : 500 mg chlorhydrate de metformine et 5 mg de glibenclamide

1.2. Originalité

GLUCOVANCE est la première association fixe de metformine avec un sulfamide hypoglycémiant.

Il existe une autre association fixe d'antidiabétiques oraux : metformine + rosiglitazone.

1.3. Indication

Traitement du 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.

1.4. Posologie

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

Généralités :

Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle (glycémie, HbA1c).

GLUCOVANCE 500mg/5mg doit être préférentiellement utilisé chez des patients insuffisamment équilibrés par GLUCOVANCE 500mg/2,5mg.

Initiation du traitement :

Le traitement sera débuté avec le dosage de la combinaison fixe correspondant aux doses de metformine et de glibenclamide initialement prescrites. La posologie sera ensuite progressivement augmentée, si besoin, en fonction des résultats biologiques.

Adaptation posologique :

L'adaptation posologique se fera toutes les 2 semaines ou plus, par palier de 1 comprimé, en fonction des résultats glycémiques.

Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale et éviter la survenue d'hypoglycémies.

Posologie maximale recommandée :

- La posologie maximale recommandée est de 6 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg par jour ou de 3 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/5 mg par jour ;
- Exceptionnellement, une posologie de 4 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/5 mg peut être nécessaire.

Répartition des prises :

La répartition des prises dépend de la posologie quotidienne pour un patient donné, soit :

- 1 prise par jour, le matin avec le petit-déjeuner, pour une posologie de 1 comprimé/jour ;
- 2 prises/jour, matin et soir, pour une posologie de 2 ou 4 comprimés par jour ;
- 3 prises par jour, matin, midi et soir, pour une posologie de 3 comprimés par jour.

Les comprimés doivent être pris au moment des repas. La répartition des prises sera adaptée en fonction des habitudes alimentaires de chaque patient. Cependant, toute prise de comprimé doit être suivie d'un repas suffisamment riche en hydrates de carbone afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques.

Association à un traitement à l'insuline:

Aucune donnée clinique n'est disponible en association à un traitement par insuline.

Sujet âgé :

La posologie de GLUCOVANCE doit être adaptée à la fonction rénale (commencer par 1 comprimé de GLUCOVANCE 500 mg/ 2,5 mg). Un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire.

Enfant :

En l'absence de données disponibles, GLUCOVANCE ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Cf. R.C.P.

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
02	:	Metformine et sulfamides

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Spécialités à base de metformine :

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

Sulfamides hypoglycémiants :

- carbutamide : GLUCIDORAL
- glibenclamide : DAONIL
HEMI-DAONIL
DAONIL FAIBLE
EUGLUCAN
MIGLUCAN
- glibornuride : GLUTRIL
- gliclazide : DIAMICRON et ses génériques
TAMCAZIDE
- glimépiride : AMAREL
- glipizide : GLIBENESE et ses génériques
MINIDIAB
OZIDIA

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Les premiers en nombre de journées de traitement (source : Base Taxe 2002)

- metformine : GLUCOPHAGE 850 mg
- sulfamide hypoglycémiant : DIAMICRON

Les plus économiques en coût de traitement

- metformine : GLUCINAN
- sulfamide hypoglycémiant : GLUCIDORAL

Les derniers inscrits

- metformine : METFORMINE ALPHARMA (JO du 5 février 2004)
- sulfamide hypoglycémiant : GLICLAZIDE TEVA (JO du 22 mars 2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les antidiabétiques oraux : glinides, glitazones et inhibiteurs de l'alphaglucosidase.

Il existe une autre association fixe d'antidiabétiques oraux : metformine + rosiglitazone.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier se compose de :

- Deux études randomisées, contrôlées, en double aveugle dont l'objectif est de documenter l'efficacité et la tolérance de l'association fixe metformine + glibenclamide : MET/F/98.01 et CV138-011.
- Une étude de suivi en ouvert pendant un an pour les patients inclus dans l'étude CV138-011 ce qui permet de documenter la tolérance à long terme.
- Une comparaison indirecte versus 3 essais (Fronzo 1995, Moses 1999 et Charpentier 2000). Pour 2 de ces essais (Moses 1999 et Charpentier 2000), le comparateur était, respectivement, le repaglinide et le glimepiride et la comparaison n'a pas été retenue. L'étude de Fronzo a comparé la metformine au glyburide (glibenclamide) et à l'association metformine + glyburide. Ses résultats n'apportent pas d'éléments nouveaux concernant l'intérêt de GLUCOVANCE.

3.1. Efficacité

Deux études randomisées, contrôlées, en double aveugle ont été déposées pour documenter l'efficacité et la tolérance de l'association fixe metformine + glibenclamide. Elles ont été réalisées chez des patients diabétiques de type 2, mal équilibrés par le régime alimentaire, l'exercice physique et une monothérapie par metformine (MET/F/98.01) ou sulfamide hypoglycémiant (CV138-011). Ces critères d'inclusion ne correspondent pas à l'indication du R.C.P. :

Dans chacune des 2 études :

- 4 groupes de traitement :
 - metformine
 - glibenclamide
 - metformine 500mg / glibenclamide 2,5mg
 - metformine 500mg / glibenclamide 5mg
- Durée de traitement : 16 semaines,
critère principal d'efficacité : diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) après 16 semaines de traitement.

Etude MET/F/98.01 : n=411

La posologie, dans chaque groupe de traitement, pouvait être augmentée progressivement jusqu'à 4 comprimés par jour, en fonction de la glycémie.

	Metformine 500 mg (max 2.000 mg)	Glibenclamide 5mg (max 20 mg)	met./glib. 500 mg/2,5 mg (max 2 000/10 mg)	met./glib. 500 mg/5 mg (max 2 000/20 mg)
Posologie moyenne (mg/jour)	1 666	13,4	1 226/6,1	1 170/11,7
N	104	103	101	103
HbA1c initiale (%)	7,95 ± 1,59	7,85 ± 1,65	7,89 ± 1,62	7,66 ± 1,60
HbA1c finale (%)	7,76 ± 1,67	7,52 ± 1,74	6,69 ± 1,08	6,75 ± 1,19
Différence (%)	- 0,19 ± 1,90	- 0,33 ± 1,70	- 1,20 ± 1,32 *	- 0,91 ± 1,29 *
Nombre de patients ayant une HbA1c < 7 % au début du traitement	31 (30 %)	31 (30 %)	33 (33 %)	41 (40 %)
Nombre de répondeurs (HbA1c < 7 % à la fin du traitement)	35 (38 %)	39 (42 %)	74 (76 %)	60 (64 %)

Abréviations : met : metformine ; glib : glibenclamide.
p=0,001 versus chaque monothérapie

La diminution de l'HbA1c a été plus importante chez les patients traités par l'association fixe metformine + glibenclamide que chez les patients traités par metformine seule ou glibenclamide seul.

Etude CV138-011 : n=639

La posologie, dans chaque groupe de traitement (sauf pour les patients sous glibenclamide dont la posologie est fixe), pouvait être augmentée progressivement jusqu'à 4 comprimés par jour, en fonction de la glycémie.

	Metformine 500 mg (max 2 000 mg)	Glibenclamide 20 mg (max. 20 mg)	met./glib. 500 mg/2,5 mg (max 2 000/10 mg)	met./glib. 500 mg/5 mg (max 2 000/20 mg)
Poso moyenne mg/jour	1 830	20	1 750/8,7	1 700/17,4
N	153	164	160	162
HbA1c initiale (%)	9,51 ± 1,36	9,63 ± 1,43	9,43 ± 1,48	9,44 ± 1,24
HbA1c finale (%)	9,82 ± 0,12	9,61 ± 0,12	7,92 ± 0,12	7,91 ± 0,12
Différence (%)	+ 0,31	- 0,02	- 1,51*	- 1,53*

* : p<0,001 versus chaque monothérapie

La diminution de l'HbA1c a été plus importante chez les patients traités par l'association fixe metformine + glibenclamide que chez les patients traités par metformine seule ou glibenclamide seul.

Au total, dans les deux études MET/F/98.01 et CV138-011, l'association metformine + glibenclamide a eu une efficacité supérieure à celle de chacun des constituants utilisé en monothérapie, pour la diminution de l'HbA1c.

3.2. Tolérance

Etude MET/F/98.01

	Metformine 500 mg (max 500-2.000 mg)	Glibenclamide 5mg (max 20 mg)	met./glib. 500 mg/2,5 mg (max 2 000/10 mg)	met./glib. 500 mg/5 mg (max 2 000/20 mg)
N	104	103	101	103
Arrêt prématuré de traitement pour EI	5 (4,81%)	4 (3,88%)	3 (2,97%)	7 (6,80%)
Nombre de patients ayant eu 1 épisode d'hypoglycémie	1 (0,96%)	8 (7,77%)	11 (10,89%)	14 (13,59%)
Evolution du poids (kg)	-0,8 ± 2,5	+0,9 ± 2,6	+0,6 ± 2,2	+1,0 ± 2,7
Arrêt prématuré de traitement pour EI gastro-intestinaux	1	2	1	3

EI : événement indésirable

Il y a eu une différence significative entre les groupes concernant la prise de poids (p=0,0001).

Etude CV138-011

	Metformine 500 mg (max 2 000 mg)	Glibenclamide 20 mg	met./glib. 500 mg/2,5 mg (max 2 000/10 mg)	met./glib. 500 mg/5 mg (max 2 000/20 mg)
N	153	164	160	162
Arrêt prématuré de traitement pour EI	8 (5,23%)	5 (3,05%)	5 (3,12%)	6 (3,70%)
Nombre de patients ayant eu 1 épisode d'hypoglycémie	1 (0,65%)	3 (1,83%)	13 (8,12%)	9 (5,56%)
Evolution du poids (kg)	-2,8	+0,4	+0,8	+0,5
Arrêt prématuré de traitement pour EI gastro-intestinaux	6	1	2	5
décès	1	1	2	0

Il y a eu une différence significative entre les groupes concernant la prise de poids ($p < 0,001$).

Les décès ont été dus à des infarctus du myocarde et ont été considérés comme non liés au traitement.

Les patients inclus dans l'étude CV138-011 ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par l'association metformine + glibenclamide. Dans cette étude ouverte, 477 patients ont été inclus et 304 ont suivi le traitement pendant 1 an.

Aucun événement indésirable grave imputable au traitement n'a été rapporté. Il n'y a pas eu d'épisode grave d'hypoglycémie. Les variations des paramètres lipidiques et du poids n'ont pas été cliniquement significatives.

Dans les deux études MET/F/98.01 et CV138-011, il n'y a pas eu de modification du profil lipidique sous association fixe.

Depuis la commercialisation, en particulier aux USA (août 2000) et dans certains pays d'Europe (Belgique, Pays Bas, Portugal, Suisse), aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé.

3.3. Conclusion

Les deux études MET/F/98.01 et CV138-011 ont montré que l'association metformine + glibenclamide a eu une efficacité supérieure à celle de chacun des constituants utilisé en monothérapie.

La Commission ne dispose pas d'étude comparant l'association libre à l'association fixe metformine + glibenclamide montrant notamment une amélioration de l'observance avec l'association fixe.

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.

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

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

Cette spécialité est un médicament venant en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

GLUCOVANCE ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Le niveau de service médical rendu par GLUCOVANCE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu revendiquée par la firme

GLUCOVANCE n'apporte pas d'ASMR en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport à l'association non fixe de glibenclamide et de metformine (ASMR de niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Monothérapie :

Actuellement, il est admis que le traitement de première intention est la monothérapie. Chez les sujets en surpoids, du fait des données de l'étude UKPDS, la metformine est le traitement de choix en première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ou chez les sujets sans surpoids, il n'y a pas dans la littérature de données cliniques démontrant la supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

Place de la bithérapie :

Chez les patients qui relèvent d'une association, les sulfamides peuvent être associés à la metformine.

L'association fixe metformine/glibenclamide peut venir uniquement en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé.

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 données Thalès à fin 2003, 9 % des patients diabétiques de type II traités par antidiabétiques oraux recevraient une association de metformine et de glibenclamide dont 32 % seraient stables et bien contrôlés.

La population cible de GLUCOVANCE serait de l'ordre de 50 000 patients.

Toutefois, parmi ces patients, seuls certains sont équilibrés par des doses de metformine et de glibenclamide correspondant à une posologie possible avec l'association fixe et on ne dispose pas de données permettant d'estimer le pourcentage de patients concernés.

Cependant, sur la base des données de vente de metformine tous dosages confondus (base taxe 2002), les ventes de 500 mg représentent 8 %, celles de 1000 mg représentent 28 % et le dosage à 850 mg représente 64%. Sous les hypothèses maximalistes suivantes :

- seuls les patients traités par metformine 500 mg et, éventuellement metformine 1000 mg, pourraient être mis sous GLUCOVANCE et
- tous ces patients sont traités par metformine dans le cadre d'une bithérapie, la population cible de GLUCOVANCE serait alors **au maximum** de l'ordre de 17 500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de GLUCOVANCE 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, dans toutes les indications de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %