



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 03 mars 2000 (JO du 19 mars 2000)

NOVONORM 0,5 mg, comprimés - Boîte de 90 comprimés – Code CIP : 348 402-7

NOVONORM 1 mg, comprimés - Boîte de 90 comprimés – Code CIP : 348 403-3

NOVONORM 2 mg, comprimés - Boîte de 90 comprimés – Code CIP : 348 402-7

Laboratoires NOVO NORDISK

Répaglinide

Date d'AMM : 17 août 1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Repaglinide

1.2. Indications :

Le répaglinide est un antidiabétique oral indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou diabète sucré non insulino-dépendant (DNID), lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

1.3. Posologies :

Le répaglinide doit être administré avant les repas et sa posologie adaptée individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'autosurveillance du glucose sanguin et/ou urinaire par le patient, la glycémie doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient.

Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. On effectuera des contrôles périodiques afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité après une période initiale d'efficacité (échec secondaire).

L'administration à court terme de répaglinide pourra se révéler suffisante en cas de déséquilibre glycémique transitoire chez les diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire.

Le répaglinide doit être pris avant les principaux repas (administration préprandiale).

Dose initiale :

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

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg.

On attendra 1 ou 2 semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique).

Pour les patients antérieurement traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg.

Dose d'entretien :

La dose unitaire maximale recommandée est de 4mg, à prendre aux principaux repas.

La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

Groupes de patients spécifiques :

Le répaglinide est principalement excrété par voie biliaire et, par conséquent, l'excrétion n'est pas affectée en cas d'altération de la fonction rénale.

Seulement 8% d'une dose de répaglinide sont excrétés par voie urinaire et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez cette catégorie de patients, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez les patients insuffisants rénaux.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans ou chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients débilisés ou dénutris, les posologies initiale et d'entretien doivent être minimales et prudemment adaptées afin d'éviter les hypoglycémies.

Patients prenant d'autres agents hypoglycémisants oraux (AHO) :

Les patients prenant d'autres agents hypoglycémisants oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres agents hypoglycémisants oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au répaglinide est de 1 mg, à prendre immédiatement avant les repas principaux.

Le répaglinide peut être prescrit en association avec la metformine lorsque celle-ci ne suffit pas à assurer une régulation correcte de la glycémie. Dans ce cas, on doit maintenir la dose de metformine et administrer le répaglinide simultanément. La posologie initiale de répaglinide est de 0,5 mg, à prendre avant les principaux repas. L'adaptation des doses dépend de la réponse glycémique, comme pour la monothérapie.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 17 février 1999

Originalité :

« NOVONORM est un nouvel inducteur de la sécrétion d'insuline. Il se distingue des sulfamides hypoglycémisants par sa constitution chimique, son mécanisme d'action moléculaire et ses propriétés pharmacocinétiques. C'est, en effet, l'inducteur de la sécrétion d'insuline qui possède le délai d'action le plus court. »

Service médical rendu :

« La place de NOVONORM dans la stratégie thérapeutique du diabète est notable. »

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

A	:	Voies digestives et métaboliques
10	:	Médicaments du diabète
B	:	Antidiabétiques oraux
X	:	Autres diabétiques oraux
02	:	Répaglinide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison :

NOVONORM est le seul antidiabétique oral de la classe des glinides inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans Objet

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antidiabétiques oraux : biguanides (metformine), sulfamides hypoglycémiants, glitazones, inhibiteurs de l'alphaglucosidase.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé 2 nouvelles études randomisées : l'étude Derosa et l'étude Esposito.

4.1. Etude Derosa ¹

Objectif de l'étude :

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de NOVONORM sur les paramètres métaboliques.

Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude comparative *versus* glimépiride réalisée en double aveugle, monocentrique.

Critères d'inclusion :

Les patients avaient un diabète de type 2 depuis plus de 6 mois et non contrôlé par un régime seul (taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 7 %).

Traitement :

Les patients ont reçu un placebo pendant 4 semaines. Ils étaient ensuite randomisés et recevaient soit NOVONORM soit glimépiride à la posologie de 1 mg/jour. La dose d'antidiabétique oral était adaptée pendant 8 semaines puis les patients étaient traités pendant 12 mois.

Critères de jugement :

Evolution entre l'inclusion et après 12 mois de traitement :

- du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}).
- de la glycémie à jeun,
- de la glycémie post-prandiale.

Résultats :

Cette étude a inclus 132 patients. L'analyse n'a porté que sur les 124 patients ayant terminé le traitement à l'étude (62 patients dans chaque groupe).

¹ G.Derosa, et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus : a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical therapeutics*. 2003; 25 : 472-484.

❖ Paramètres glycémiques de l'étude Derosa à 12 mois de traitement :

	A l'inclusion	Après 12 mois de traitement	
Variables	moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	Diminution par rapport à l'inclusion (IC 95%)
HbA _{1c} (%)			
Repaglinide	8,0 (1,1)	6,8 (0,8)	- 1,2 (-6,2 ; -0,48)
Glimépiride	7,8 (1,2)	6,7 (0,9)	-1,1 (-5,6 ; -0,54)
Glycémie à jeun (mg/dl)			
Repaglinide	158 (22)	120 (24)	- 38 (-62 ; -24)
Glimépiride	164 (18)	125 (19)	- 39 (-76 ; -18)
Glycémie post prandiale (mg/dl)			
Repaglinide	194 (30)	148 (27)*	- 46 (-64 ; -12)
Glimépiride	188 (32)	167 (28)	- 21 (-48 ; -13)

*p<0,05 par rapport au glimépiride

Il n'y a pas eu de différence significative entre le repaglinide et le glimépiride sur l'évolution de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun.

La glycémie post-prandiale a été significativement moins élevée sous repaglinide que sous glimépiride, après 12 mois de traitement.

❖ Tolérance et arrêt prématuré de traitement

Parmi les 132 patients inclus, 8 ont arrêté prématurément le traitement pour les motifs suivants :

dans le groupe glimépiride :

- 2 patients étaient atteints de vertiges, nausées et maux de tête,
- 2 patients présentaient des contrôles glycémiques insatisfaisants ;

dans le groupe repaglinide :

- 1 patient ne s'est pas présenté à une visite médicale,
- 3 patients présentaient des contrôles glycémiques insatisfaisants .

4.2. Etude Esposito²

Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de NOVONORM sur l'épaisseur de l'intima-média et sur les marqueurs de l'inflammation.

Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude comparative versus glyburide réalisée en ouvert, en simple aveugle, monocentrique. Les patients étaient traités pendant 12 mois soit par NOVONORM soit par le glyburide.

Critères d'inclusion :

² K. Esposito, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*.2004; 110 : 1-6

Les patients étaient atteints d'un diabète de type 2 depuis plus de 6 mois et depuis moins de 3 ans. Ce diabète n'était pas contrôlé par un régime seul. Les patients ne présentaient pas de pathologie cardiaque et avaient une fonction rénale normale.

Critères de jugement :

Evolution entre l'inclusion et après 12 mois de traitement :

- de l'épaisseur de l'intima-média ;
- de l'hémoglobine glyquée,
- de la glycémie post-prandiale.

Résultats :

Parmi 401 patients participant à une étude épidémiologique, 175 patients ont été inclus dans cette étude (88 dans le groupe NOVONORM et 87 dans le groupe glyburide).

❖ Diminution des paramètres glycémiques et de l'épaisseur de l'intima media carotidienne

Variables	Repaglinide	Glyburide
CIMT ¹ à l'inclusion (mm)	0,849 ±0,208	0,850 ±0,210
Diminution de la CIMT (mm) entre le début et la fin du traitement (moyenne ± écart type)	- 0,029 ± 0,021*	- 0,005 ± 0,01
Glycémie à jeun (mg/dl) à l'inclusion	159 ±32	163 ±30
Diminution de la glycémie à jeun (mg/dl) entre le début et la fin du traitement (moyenne ± écart type)	- 24 ± 18*	- 32 ± 25
HbA _{1c} (%) à l'inclusion	7,5 ±1,1	7,4±1,1
Diminution l'HbA _{1c} (%) entre le début et la fin du traitement (moyenne ± écart type)	- 0,9 ± 0,5	- 0,8 ± 0,5

*p<0,05 par rapport au glyburide

La diminution de l'épaisseur de l'intima-media carotidienne a été significativement plus importante dans le groupe repaglinide que dans le groupe glyburide (-0,029 % ± 0,021 dans le groupe repaglinide *versus* -0,005 % ± 0,01 dans le groupe glyburide). La diminution de la glycémie à jeun entre l'inclusion et après 12 mois de traitement a été significativement plus importante dans le groupe glyburide que dans le groupe repaglinide (- 32 ± 25 mg/dl dans le

¹ Carotid Intima-Media Thickness (épaisseur de l'intima-media carotidienne)

groupe glyburide versus -24 ± 18 mg/dl dans le groupe répaglinide). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement pour l'évolution de l'HbA_{1c}.

❖ Tolérance

Dans le groupe repaglinide 9 % des patients ont eu un ou plusieurs épisodes hypoglycémiques versus 13 % dans le groupe glyburide.

4.3. Conclusion

Dans l'étude Derosa, il n'y a pas eu de différence significative entre le repaglinide et le glimepiride sur l'évolution de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun. La glycémie post-prandiale a été significativement moins élevée sous repaglinide que sous glimepiride, après 12 mois de traitement.

Dans l'étude Esposito, la diminution de l'épaisseur de l'intima-media carotidienne a été significativement plus importante dans le groupe repaglinide que dans le groupe glyburide ($-0,029 \% \pm 0,021$ dans le groupe repaglinide *versus* $-0,005 \% \pm 0,01$ dans le groupe glyburide). La diminution de la glycémie à jeun entre l'inclusion et après 12 mois de traitement a été significativement plus importante dans le groupe glyburide que dans le groupe repaglinide (-32 ± 25 mg/dl dans le groupe glyburide versus -24 ± 18 mg/dl dans le groupe repaglinide). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement pour l'évolution de l'HbA_{1c}.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à mai 2005), NOVONORM fait l'objet de 781 000 prescriptions, la posologie de l'AMM est respectée.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique. La gravité de cette pathologie est d'une part liée à la survenue de complications microvasculaires, responsables d'une dégradation de la qualité de vie et sources de handicaps potentiels, et d'autre part liée à des complications macrovasculaires qui mettent en jeu le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

NOVONORM est un médicament de deuxième intention.

Le service médical rendu par NOVONORM est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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.

La Commission se prononcera plus précisément sur la place des glinides dans la stratégie thérapeutique, après mise à jour de la recommandation sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 65 %