



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

31 mai 2006

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

B/112 - Code CIP : 363 498-1

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

B/112 - Code CIP : 363 499-8

**AVANDAMET 2 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés**

B/56 - Code CIP : 365 144-2

**AVANDAMET 4 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés**

B/56 - Code CIP : 365 145-9

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

B/336 – CIP : 371 704-6 ; B/360 – CIP : 371 705-2

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

B/336 – CIP : 371 706-9 ; B/360 – CIP : 371 707-5

**AVANDAMET 2 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés**

B/168 – CIP : 371 708-1 ; B/180 – CIP : 371 709-8

**AVANDAMET 4 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés**

B/168 – CIP : 371 710-6 ; B/180 – CIP : 371 711-2

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

Maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine

Liste I

Date des AMM : 20 octobre 2003 (B/112), 2 septembre 2004 (B/56) et 5 décembre 2005 (B/168,180, 336 et 360)

rectifiées le 15 novembre 2005 (extension d'indication, en association à un sulfamide hypoglycémiant)

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (trithérapie).

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine

### 1.2. Indications

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.
- *en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4 du RCP).*

### 1.3. Posologie

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg/jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine (cette dose correspond à 2 comprimés d'AVANDAMET 1mg / 500 mg, deux fois par jour ou bien à 1 comprimé d'AVANDAMET 2 mg/1000 mg, 2 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 ou bien avec 1 comprimé d'AVANDAMET 4 mg/1000 mg, 2 fois par jour).

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

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant)

- patient sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié, AVANDAMET peut être débuté à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise.
- Patient sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Cf. RCP.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A10 : MEDICAMENTS DU DIABETE  
A10B : ANTIDIABETIQUES ORAUX

A10BD : Association d'antidiabétiques oraux  
A10BD03 : Rosiglitazone / metformine

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 2.2.1. Médicaments de comparaison

L'association libre de rosiglitazone et de metformine

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'insuline.

# 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a déposé aucune donnée spécifique à l'association fixe. Se référer aux données concernant AVANDIA (Cf. avis de Transparence du 31/05/06).

# 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 dans son extension d'indication en trithérapie est, en l'état des données, moyen.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité : l'insuline.

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

Intérêt de santé publique attendu :

Le diabète de type 2 représente un fardeau de santé publique important. La sous population de patients mal contrôlés par une association de deux antidiabétiques oraux (ADO) représente un fardeau de santé public modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique. Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de conclure qu'une trithérapie associant rosiglitazone + metformine pourrait contribuer à couvrir ce besoin, et ce, même dans la sous-population restreinte de patients diabétique de type 2 insuffisamment contrôlés par bithérapie metformine + sulfamide (Hb1Ac <9%) lorsqu'il n'est pas possible de recourir à l'insulinothérapie.

Faute de démonstration d'un effet de la trithérapie comprenant rosiglitazone + metformine sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, ou, au minimum, d'un effet

bénéfique prolongé sur l'Hb1Ac, l'impact attendu de la part de l'association rosiglitazone + metformine n'est pas directement quantifiable.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine + sulfamide, qui refusent le passage à l'insuline et dont l'HbA1c est < 9%, un impact pourrait être attendu en termes de morbidité. Cet impact quantitativement faible, est toutefois discutable en raison notamment :

- de l'impossibilité de transposer au long cours des résultats d'essais réalisés sur des durées limitées,
- des incertitudes sur le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AVANDAMET dans cette indication.

Le service médical rendu par AVANDAMET est important dans l'extension d'indication en trithérapie.

#### **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 deux 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), d'abord en monothérapie, puis, en cas d'échec, en bithérapie.

En cas d'échec d'une bithérapie (6 mois) par metformine + sulfamide et après s'être assuré qu'elle ne résulte pas d'une non observance des consignes diététiques, d'activité physique et médicamenteuse, si l'hémoglobine glyquée reste supérieure à 7 % les experts proposent :

- soit d'opter d'emblée pour l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline semi-lente ou d'un analogue lent le soir, notamment chez les patients ayant une HbA1c élevée ( $\geq 9,5\%$ ).
- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone bien que cette association soit encore incomplètement évaluée. L'objectif est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 %. Si malgré une trithérapie orale bien conduite, l'HbA1c reste, après plus de 6 mois, supérieure ou égale à 8 %, il faut envisager une révision thérapeutique comportant l'arrêt des glitazones et le passage à l'insuline

#### 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 ne seraient pas traités par insuline.

En extrapolant ces données on peut estimer que le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux exclusivement, en 2005, est de l'ordre de 1,8 million.

D'après les résultats de la littérature, (B. Detournay et coll. 2000, données du régime général de l'assurance maladie, 2000), environ 33 % de ces patients sont traités en bithérapie, 26 % par l'association metformine + sulfamide.

A partir des rares données épidémiologiques disponibles, on fait l'hypothèse que 50 % à 66 % des patients sont en échec thérapeutique [UKPDS 49, Turner et coll. 1999 ; ENTRED 2001 ; étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000)], selon le traitement.

Sur ces bases, les diabétiques de type 2 en échec de bithérapie par metformine + sulfamide et pouvant relever d'une trithérapie par rosiglitazone + metformine + sulfamide représentent de **230.000 à 310.000 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 ces patients sont la cible préférentielle de cette nouvelle indication d'AVANDAMET, la population cible d'AVANDAMET serait alors au **maximum de 180 à 240 000 patients** en trithérapie. Parmi ceux ci, les patients ayant une HbA1c élevée ( $\geq 9,5$  %) bénéficient préférentiellement d'une insulinothérapie, mais sont difficiles à quantifier.

#### 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, pour l'extension d'indication en trithérapie.

##### 4.5.1. Conditionnement

La Commission rappelle, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, qu'elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

##### 4.5.2. Taux de remboursement : 65 %