



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 30 août 2000 par arrêté du 22 août 2000

GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 30 comprimés - code CIP : 352 816-7

Laboratoire MERCK SANTE SAS

metformine (chlorhydrate de)

Liste I

Premier visa octroyé à une spécialité à base de metformine : 19 mars 1959

Date de l'AMM de GLUCOPHAGE 500 mg, boîte de 30 comprimés : 10 décembre 1999

Rappel de la gamme :

GLUCOPHAGE 850 mg, boîte de 30 comprimés - Date de l'AMM : 29 novembre 1967

GLUCOPHAGE 1000 mg, boîte de 30 comprimés - Date de l'AMM : 10 janvier 2001

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux avec évaluation de l'ASMR.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

metformine (chlorhydrate de)

1.2. Indications

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez l'adulte, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire

1.3. Posologie

Adultes

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

- La posologie initiale usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour de GLUCOPHAGE 500 mg ou 850 mg, administré au cours ou à la fin des repas.
Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.
Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
Chez les patients prenant une dose élevée de metformine (2 à 3 grammes/jour), il est possible de remplacer deux comprimés de GLUCOPHAGE 500 mg par 1 comprimé de GLUCOPHAGE 1000 mg.
La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de la substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline :

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle de la metformine est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour de GLUCOPHAGE 500 mg ou 850 mg, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujet âgé

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire.

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

Avis de la Commission du 26 juillet 1999 (harmonisation des conditionnements pour GLUCOPHAGE 500 mg)

Un conditionnement en boîte de 30 comprimés est adapté, il devra remplacer le conditionnement en boîte de 50 comprimés.

Avis de la Commission du 29 mars 2000 (inscription de GLUCOPHAGE 500 mg en B/30)
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.

Avis de la Commission du 21 mars 2001 (inscription de GLUCOPHAGE 1000 mg)
GLUCOPHAGE 1000 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres spécialités à base de metformine.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
A10 : MEDICAMENTS DU DIABETE
A10B : ANTIDIABETIQUES ORAUX
A10BA : BIGUANIDES
A10BA02 : Metformine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont :

tous les génériques de GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg et 1000 mg,
toutes les autres spécialités à base de metformine, quelque soit le sel (chlorhydrate ou embonate) quelque soit le conditionnement (B/30 ou B/50) ou le dosage (500 mg, 700 mg, 850 mg ou 1000 mg).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les antidiabétiques oraux et l'insuline.

<p style="text-align: center;">4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES CHEZ L'ADULTE DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</p>
--

Le laboratoire a déposé les résultats d'études anciennes, datant de 1988 à 1999. Seuls seront argumentés les résultats de l'étude UKPDS susceptibles de soutenir l'ASMR revendiquée par le laboratoire (Lancet 1998 ; 352 : 837- 65).

4.1. U K Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Il s'agit d'une étude randomisée réalisée chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués (The Lancet 1998 ; 352 : 837-865) dont l'objectif était d'étudier les risques de survenue de complications micro et macro angiopathiques en comparant :

- un traitement intensif par sulfamides ou insuline ou, uniquement chez les patients en surpoids ou obèses (poids > 120 % du poids idéal théorique), par metformine (max 2550 mg/jour) pour obtenir une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l et
- une prise en charge conventionnelle par régime pour obtenir une glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l. En cas de survenue d'une hyperglycémie, les patients pouvaient être randomisés sous sulfamide, insuline ou, uniquement chez les patients en surpoids ou obèses, sous metformine (max 2550 mg/jour).

Les critères principaux d'efficacité étaient la survenue d'une complication liée au diabète (mort subite, décès par hyper ou hypoglycémie, infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque, AVC, insuffisance rénale, amputation, hémorragie du vitré, rétinopathie nécessitant un traitement par laser ...), décès lié au diabète ou toute cause de décès.

Les 4209 patients inclus ont été suivis pendant 10,7 ans en moyenne.

Parmi eux, 1704 patients en surpoids ou obèses ont fait l'objet d'analyses supplémentaires : Une première analyse a comparé les patients traités par régime conventionnel (n=411) à ceux traités par metformine (n=342). Une seconde analyse a comparé le groupe des 342 patients traités par metformine à ceux du groupe prise en charge intensive par sulfamides ou insuline (n=951).

Résultats :

	événement pour 1000 patients-année			Réduction du risque metformine versus traitement conventionnel (p)	p metformine versus traitement intensif par sulfamide ou insuline
	Traitement conventionnel	Metformine	Traitement intensif par sulfamide ou insuline		
	N=411	N=342	N=951		
Complications liées au diabète	43,3	29,8	40,1	-32 % (p=0,0023)	0,0034
Mortalité liée au diabète	12,7	7,5	10,3	-42 % (p=0,017)	Ns*
Mortalité toute cause	20,6	13,5	18,9	-36 % (p=0,011)	0,021
Infarctus du myocarde	18	11	14,4	-39 % (p=0,01)	ns
AVC	5,5	3,3	6,2	ns	0,032

*ns : non significatif

4.2. Conclusion

L'étude UKPDS était une étude randomisée réalisée chez plus de 4 000 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, suivis sur 10 ans. L'objectif de l'étude était d'étudier les risques de survenue de complications micro et macro angiopathiques en comparant un traitement conventionnel par régime à un traitement intensif par hypoglycémifiants.

Dans le groupe sous metformine, par rapport au groupe sous traitement conventionnel, il a été observé une diminution significative des risques de survenue des événements et de la mortalité liés au diabète, de la mortalité toutes causes confondues et d'infarctus du myocarde.

L'effet de la metformine a été plus important que celui du traitement intensif par sulfamides ou insuline pour les événements liés au diabète, la mortalité toutes causes confondues et les AVC.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à novembre 2005), GLUCOPHAGE a fait l'objet de 2,5 millions de prescriptions. Dans 99 % des cas, ces indications étaient apparentées au diabète.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. GLUCOPHAGE entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie et diminue le risque de complications liées au diabète.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Le service médical rendu par GLUCOPHAGE est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le programme alimentaire et l'activité physique constituent le traitement initial du diabète de type 2. Ils doivent être mis en oeuvre dès que le diagnostic de diabète de type 2 est confirmé et poursuivis indéfiniment.

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques.

D'après les experts, la metformine peut être prescrite au début de la maladie si l'HbA1c est comprise entre 6 % et 6,5 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique, quel que soit le niveau de l'Indice de Masse Corporelle.

Si l'HbA1c reste supérieure à 6,5 %, après 3 à 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique, on a le choix entre différentes classes d'hypoglycémiantes :

- metformine comme précédemment, et en cas d'intolérance ou de contre-indication,
- inhibiteur de l'alpha-glucosidase (surtout s'il existe une hyperglycémie post prandiale)
- si l'index de masse corporelle est inférieur à 27 ou si la glycémie à jeun reste supérieure à 2 g/l, on pourra choisir en première intention un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide).

Si malgré une monothérapie à dose maximale pendant 6 mois, l'HbA1c est > à 6.5% on a alors recours à une bithérapie à base de metformine.

GLUCOPHAGE conserve donc une place majeure au sein de la stratégie thérapeutique 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 dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %