

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 mars 2015

NOVONORM 0,5 mg, comprimés

Boîte de 90 (CIP : 3 400 934 840 272)

Boîte de 270 (CIP : 3 400 937 166 447)

NOVONORM 1 mg, comprimés

Boîte de 90 (CIP : 3 400 934 840 333)

Boîte de 270 (CIP : 3 400 937 166 508)

NOVONORM 2 mg, comprimés

Boîte de 90 (CIP : 3 400 934 840 562)

Boîte de 270 (CIP : 3 400 937 166 676)

Laboratoire NOVO NORDISK

| | |
|------------------------|---|
| DCI | répaglinide |
| Code ATC (2014) | A10BX02 |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou (Diabète Non InsulinoDépendant 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. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | Date initiale (centralisée) : 17 août 1998 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | | |
|----------------|---------|----------------------------------|
| Classement ATC | A | Voies digestives et métaboliques |
| | A10 | Médicaments du diabète |
| | A10B | Antidiabétiques oraux |
| | A10BX | Autres antidiabétiques oraux |
| | A10BX02 | Répaglinide |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 mars 2010 (JO du 13 octobre 2010).

Dans son dernier avis de renouvellement en date du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de NOVONORM restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou (Diabète Non InsulinoDépendant 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. »

03.2 Posologie et mode d'administration

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.

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 une ou deux 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 4 mg, à prendre aux principaux repas.

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

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale

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.

Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée 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.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Patients débilisés ou dénutris

Chez les patients débilisés ou dénutris, la posologie initiale et d'entretien doit être minimale et prudemment adaptée afin d'éviter les hypoglycémies.

Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux

Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres antidiabétiques 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 dose 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire une administration préprandiale aux 2, 3 ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas supplémentaire) doivent apprendre à supprimer (ou à ajouter) une dose correspondant à ce repas.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les publications :

- d'une étude basée sur un registre danois dont l'objectif était d'étudier la mortalité et le risque cardiovasculaire liés aux insulino-sécréteurs disponibles en comparaison avec la metformine¹. Toutes les causes de mortalité, la mortalité cardio-vasculaire, et un critère combiné incluant l'infarctus du myocarde (IM), l'accident vasculaire cérébral, et le décès d'origine cardio-vasculaire associée à un insulino-sécréteur en particulier étaient étudiés chez les patients avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde. Un total de 107 806 sujets a été inclus, dont 9 607 avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. En raison de ses limites (liés notamment à l'absence de connaissance de facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, la glycémie), les résultats de cette étude ne sont pas décrits.
- d'une méta-analyse, non prise en compte, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de répaglinide plus metformine versus metformine seule dans le diabète de type 2 portant sur 22 études, dont 8 conduites sur une durée courte de 8 semaines et certaines de méthodologie critiquable, avec de plus un biais de publication².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (4 PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011).

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), NOVONORM a fait l'objet de 780 186 prescriptions dont 41% en association avec la metformine et 22% en association avec une insuline humaine ou analogues d'action lente.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte³.

¹ Schramm Tina Ken, Gunnar Hilmar Gislason, Allan Vaag, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study, *European Heart Journal* 2011; 32: 1900–8.

² Jinjin Yin, Houliang Deng, Shumin Qin, et al. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Diabetes research and clinical practice* 2014;105: e10 – e15.

³ Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique. Janvier 2013

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place de NOVONORM dans la stratégie thérapeutique a été précisée (cf paragraphe 05.1)

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ 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.
- ▶ La metformine est préconisée en 1^{ère} intention. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies. En monothérapie, le répaglinide représente une alternative en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte).
En bithérapie, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, l'association metformine + répaglinide représente une alternative en cas d'irrégularité de la prise alimentaire, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NOVONORM reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.