



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

VELMETIA 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP : 386 778-0)

VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP : 386 779-7)

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

sitagliptine/metformine

Liste I

Code ATC : A10BD07

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 16 juillet 2008

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sitagliptine / metformine

1.2. Indications

« Chez les patients diabétiques de type 2, VELMETIA est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine

- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

1.3. Posologie

« La posologie du traitement anti-hyperglycémiant par VELMETIA doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de VELMETIA doit être : **sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.**

Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par VELMETIA doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie de VELMETIA doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. **Lorsque VELMETIA est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.**

Pour permettre les différentes posologies de metformine, VELMETIA, est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

VELMETIA, doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

Patients insuffisants rénaux

VELMETIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Patients insuffisants hépatiques

VELMETIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés

La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, VELMETIA doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés. On dispose de données limitées de tolérance pour la sitagliptine chez les patients âgés de plus de 75 ans. La prudence est donc requise.

Enfants

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, VELMETIA n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans. »¹

1.4. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- Diabète acidocétosique ou précoma diabétique
- **Insuffisance rénale modérée ou sévère** (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - **insuffisance cardiaque ou respiratoire,**
 - **infarctus du myocarde récent,**
 - choc.
- **Insuffisance hépatique**
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement

1.5. Mises en garde et précautions d'emploi majeures (cf RCP)²

« Insuffisance rénale

La metformine et la sitagliptine sont éliminées essentiellement par voie urinaire. Le risque d'acidose lactique liée à la metformine augmentant avec le degré d'altération de la fonction rénale, la créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure à la normale, et chez les patients âgés.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Hypoglycémie

¹ posologie usuelle de sitagliptine : « la posologie de JANUVIA est de 100 mg une fois par jour. La posologie de la metformine doit être maintenue et la sitagliptine administrée simultanément. »

posologie usuelle de metformine : « 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.

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. »

² Les mises en garde et précautions d'emploi liées à l'utilisation de l'association fixe vildagliptine/metformine (EUCREAS) notamment en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque ne sont pas retrouvées dans le RCP de l'association fixe sitagliptine/metformine (VELMETIA).

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de co-administration de VELMETIA **avec un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut donc s'avérer nécessaire.**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de VELMETIA en association avec l'insuline.

Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. **Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème, rash, urticaire et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine,** certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter VELMETIA, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

A : Voies digestives et métabolisme
A10 : Médicaments du diabète
A10B : Antidiabétiques, hors insuline
A10BD : Association d'antidiabétiques oraux
A10BD07: sitagliptine / metformine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), gliptines :

JANUVIA/XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés (sitagliptine) indiqué chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine, lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

GALVUS 50 mg, comprimés (vildagliptine), indiqué « dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie orale, en association à :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée. »

(spécialité non encore inscrite à ce jour sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées par les collectivités, cf avis de la Commission du 10 décembre 2008)

- les spécialités à base de metformine et leurs génériques :

GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg, 1 000 mg, comprimé, indiquées dans le 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 (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux), chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent (en monothérapie ou en association à 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 le chlorhydrate de metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

- les associations fixes gliptine/metformine :

EUCREAS 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg (vildagliptine/metformine) indiqué dans le traitement du diabète de type 2 :

- - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale,
- - ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. »

Autre association fixe gliptine/metformine en évaluation parallèle par la Commission de la transparence

JANUMET 50 mg/850 mg*, 50 mg/1 000 mg (sitagliptine/metformine) indiqué chez les diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine et en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Autre association fixe gliptine/metformine en évaluation parallèle par la Commission de la transparence

*Ce dosage a obtenu un SMR insuffisant (cf avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2009).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en bithérapie orale : en association à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :

- Sulfamides hypoglycémiants
- Glitazones
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
- Glinide
- Incrétino mimétique par voie injectable, exénatide (BYETTA)

- en trithérapie orale : en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :

- glitazones
- insuline
- incrétilo mimétique par voie injectable

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de l'association fixe sitagliptine/metformine (VELMETIA) repose sur :

- 2 études pharmacodynamiques

- 2 études pharmacocinétiques :

- une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe sitagliptine + metformine (50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses
- une étude ayant évalué l'absence d'interaction pharmacocinétique entre les

constituants de l'association fixe.

On ne dispose pas d'étude clinique réalisée spécifiquement avec l'association fixe.

Les seules données d'efficacité clinique fournies par la firme sont celles relatives à l'association libre sitagliptine – metformine (études 020 et 024 déjà évaluées par la Commission de la transparence³, étude 036 non évaluée par la Commission⁴) et à l'association libre sitagliptine - metformine – glimépiride (étude 035, cf avis de la Commission relatif à la demande d'extension d'indication en trithérapie orale pour XELEVIA).

Ci après un rappel des conclusions des études 020 et 024 évaluées en juin 2007 par la Commission :

« En association à la metformine, dans l'étude 020 versus placebo, après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (taux moyen initial d'HbA1c de 8%) a été plus importante dans le groupe de patients traité par l'association metformine+sitagliptine que dans le groupe traité par metformine seule :-0.67% versus -0.02% (différence entre les traitements de -0.65%, IC95% (-0.77,-0.53) p<0.001).

Dans l'étude 024 versus glipizide (sulfamide hypoglycémiant), après 52 semaines de traitement, l'association metformine+sitagliptine n'a pas été inférieure à l'association metformine+glipizide sur la baisse du taux d'HbA1c (-0.67% dans les deux groupes) chez des patients insuffisamment contrôlés (taux moyen initial de 7.5%) par un traitement par la metformine à une dose stable \geq 1500 mg/j. Cependant, le niveau de preuve de cette étude de non infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glipizide utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine+sitagliptine que dans le groupe metformine + glipizide.

- En termes de tolérance, en association à la metformine, dans l'étude 020 versus placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe sitagliptine ont été les nausées, les douleurs abdominales hautes, la diarrhée, les baisses de la glycémie, les somnolences.

Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique a été similaire dans les groupes placebo et sitagliptine.

Par ailleurs dans l'étude 024, l'association metformine/sitagliptine a induit moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique que l'association metformine/glipizide.

Les variations de poids sous sitagliptine ont été similaires à celles observées sous placebo dans l'étude 020. A l'inverse dans l'étude 024, une baisse de poids a été observée avec l'association metformine/sitagliptine tandis qu'une augmentation de poids a été constatée avec l'association metformine/glipizide.

Dans le cadre du plan de gestion de risque européen, les troubles infectieux, les troubles gastro intestinaux, les affections rhumatologiques et les troubles neuro psychiatriques font l'objet d'un suivi plus particulier.

- L'association metformine+sitagliptine a été évaluée uniquement par rapport à l'association metformine + sulfamide. La commission ne dispose donc pas d'autres comparaisons directes permettant de quantifier l'apport de l'association metformine+sitagliptine versus d'autres bithérapies, notamment metformine+glitazone ».

Résultats de l'étude 036 (déposée auprès de l'EMA et figurant dans l'EPAR de VELMETIA, au même titre que les autres études réalisées dans le cadre de développement de JANUVIA) :

Cette étude a fait l'objet d'une demande de variation d'AMM pour JANUVIA (modification du paragraphe 5.1. propriétés pharmacodynamiques).

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité des **associations libres** 50 mg de sitagliptine 2 fois/j+ metformine 1 000 mg 2 fois/j, 50 mg de sitagliptine 2 fois/j+ metformine 500 mg 2 fois/j par rapport à une monothérapie de chacun des principes actifs.

Cette étude, n'ayant pas évalué l'association fixe, ne sera pas décrite dans ce document. A noter que cette étude n'a pas évalué l'association libre 50 mg de sitagliptine 2 fois/j+ metformine 850 mg 2 fois/j.

Résultats de l'étude 035 : après 24 semaines de traitement, en trithérapie orale, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride + metformine + sitagliptine que chez

³ Avis JANUVIA du 6 juin 2007

⁴ Cette étude, déposée auprès de l'EMA, a fait l'objet d'une demande de variation d'AMM pour JANUVIA (modification du paragraphe 5.1. propriétés pharmacodynamiques).

ceux sous glimépiride + metformine + placebo (différence entre sitagliptine et placebo : -0,89%, IC95% [-1,10 ; -0,68] ; p<0,001).

L'analyse de la tolérance porte sur les données suivantes :

- données de l'étude 036 à 24 et 54 semaines,
- données de l'étude 035 à 24 semaines (axées sur les populations globale et de trithérapie) ;
- analyse de la tolérance de la bithérapie sitagliptine+metformine, déposée auprès du CHMP, regroupant les 5 études cliniques de phase 3 suivantes : 020 et 024 (déposées lors de la 1^{ère} inscription et actualisées en sécurité à 2 ans), 035 à 52 semaines, 036 actualisée à 54 semaines (1 an) et 053 disponible à 30 semaines ;
- données actualisées de pharmacovigilance (PSUR).

Globalement 1 685 patients ont été exposés à l'association sitagliptine+metformine dans les études de phase II et III effectuées en association, parmi lesquelles 116 patients (étude 035) ont été traités par la trithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant+sitagliptine.

Il n'est pas attendu pour VELMETIA, d'effets indésirables autres que ceux déjà connus pour la sitagliptine avec le recul de commercialisation disponible, et pour la metformine dont le profil de tolérance est très bien documenté. L'EMA n'a pas défini de Plan de Gestion de Risque spécifique à cette nouvelle association. Cependant, une nouvelle mise en garde relative aux réactions d'hypersensibilité a été ajoutée au RCP.

Seules des études pharmacocinétiques ou relatives à l'évaluation de l'association libre ont été déposées.

Malgré la démonstration de la bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs, il n'y a pas d'études cliniques comparatives versus les deux principes actifs pris séparément et versus d'autres bithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance de cette association fixe. Il faut souligner qu'on ne dispose d'aucune étude clinique ayant évalué l'association libre sitagliptine + metformine à la dose de 850 mg 2 fois par jour de metformine.

Les données disponibles sur cette association libre 50 mg de sitagliptine associés à 850 mg de metformine sont donc très limitées.

Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

Par ailleurs, cette association fixe pose le problème d'adaptation posologique notamment pour un des dosages. En effet, la dose de metformine à 850 mg 2 fois par jour est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS, ayant évalué l'effet de la metformine en termes de morbi-mortalité, étude dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine (soit 850 mg 3 fois par jour).

Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 850 mg et 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Pour un patient traité à une posologie maximale par exemple de 850 mg 3 fois par jour (ce qui est souvent le cas en pratique), cette association fixe n'est pas pertinente.

On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral. Le dosage de 850 mg de metformine 2 fois par jour dans l'association fixe n'est donc pas adapté à la prise en charge des patients.

Seule l'association 50 mg/1 000 mg se justifie en pratique clinique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

VELMETIA 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

La spécialité VELMETIA, entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

La preuve d'un bénéfice clinique d'une posologie de 850 mg de metformine administrés 2 fois par jour n'a pas été faite. A ce titre, l'intérêt pour les patients de l'association fixe 50 mg/850 mg n'est pas établi. Ce dosage n'est pas adapté à la pratique clinique car peu de patients sont traités au stade de la bithérapie ou de la trithérapie par 2 fois 850 mg par jour de metformine.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

La place dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au vu des éléments disponibles.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de VELMETIA (bithérapie et trithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique*.

Toutefois, les thérapeutiques existantes (y compris l'association libre de vildagliptine/sitagliptine et de metformine) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité VELMETIA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VELMETIA pour les indications en bithérapie ou en trithérapie.

* s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

La Commission considère que le service médical rendu par VELMETIA, 50 mg/850 mg est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

La spécialité VELMETIA, entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est, comme pour l'association libre sitagliptine + metformine, important à la fois dans le cadre d'une bithérapie sitagliptine + metformine et en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de VELMETIA (bithérapie et trithérapie) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique*.

Toutefois, les thérapeutiques existantes (y compris l'association libre de vildagliptine/sitagliptine et de metformine) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs. Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité VELMETIA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VELMETIA pour les indications en bithérapie ou en trithérapie.

* s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

Le service médical rendu par la spécialité VELMETIA, 50 mg/1 000 mg est important dans l'ensemble de ses indications.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VELMETIA 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé

Sans objet

VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé

La spécialité VELMETIA, 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de sitagliptine et de 1 000 mg de metformine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie.

On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide)
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel).

Ces recommandations n'intègrent pas trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : l'exénatide, incréтино-mimétique (AMM novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM mars 2007) et la vildagliptine (AMM septembre 2007).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)⁵

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

Place de VELMETIA, 50 mg/1 000 mg dans la stratégie thérapeutique :

Il est rappelé que :

- les recommandations « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » ne définissent pas la place de la sitagliptine (AMM mars 2007) ;
- la commission n'a pu quantifier l'apport de l'association libre metformine+sitagliptine versus d'autres bithérapies (autre que metformine + sulfamide) en l'absence de comparaisons directes.

VELMETIA, 50 mg/1 000 mg doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association libre sitagliptine/metformine aux mêmes doses (traitement de substitution).

Il est rappelé que la commission n'a pu quantifier l'apport de l'association libre

En trithérapie, les alternatives thérapeutiques sont les associations metformine + sulfamide hypoglycémiant + glitazone, metformine + sulfamide hypoglycémiant + exénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf glitazone.

Compte tenu de ces alternatives, la trithérapie metformine + sulfamide + sitagliptine serait destinée aux patients chez qui les glitazones sont contre-indiquées ou prenant du poids sous une trithérapie avec glitazone, en alternative à l'exénatide ou à l'insuline.

En l'absence de comparaisons directes avec les trithérapies disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.

Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

4.4. Population cible

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de VELMETIA, correspond aux patients diabétiques de type 2 traités :

- par metformine lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- par un sulfamide hypoglycémiant associé à la metformine, dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique.

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés

⁵ Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

(CNAMTS)⁶ indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients⁷.

Parmi ceux-ci, 91% seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités en monothérapie par metformine et 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide.

En bithérapie orale :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités en monothérapie par metformine,
- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%,

La population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine s'élèverait donc à 307 000 personnes.

En trithérapie :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide,
- 51,5% des patients ont une HbA1c supérieure à 7%.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à 238 400 personnes.

La commission rappelle que VELMETIA, ne doit pas être utilisé chez les patients insuffisants rénaux ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, une insuffisance cardiaque, une insuffisance hépatique.

En conséquence, la population chiffrée ci-dessus est donc une estimation maximale de la population correspondant à l'AMM.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

VELMETIA 50 mg/850 mg, comprimé pelliculé

Avis défavorable 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.

VELMETIA 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé

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 dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements (B/56 et B/50): non adaptés aux conditions de prescriptions, des conditionnements en boîte de 60 et 180 comprimés seraient souhaitables

Taux de remboursement : 65%

⁶ Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

⁷ sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008