



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

15 mars 2006

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

**GLUCOPHAGE 850 mg, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 30 comprimés - code CIP : 304 480-2**

**GLUCOPHAGE 1000 mg, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 30 comprimés - code CIP : 356 017-1**

**Laboratoire MERCK SANTE SAS**

metformine (chlorhydrate de)

Liste I

Date des AMM :

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

GLUCOPHAGE 500 mg, boîte de 30 comprimés : 10 décembre 1999,

GLUCOPHAGE 850 mg, boîte de 30 comprimés : 29 novembre 1967

GLUCOPHAGE 1000 mg, boîte de 30 comprimés : 10 janvier 2001

modifiées le 25 octobre 2004 (extension d'indication chez l'enfant de plus de 10 ans)

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivité dans l'indication chez l'enfant diabétique de type 2 de plus de 10 ans.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

metformine (chlorhydrate de)

## 1.2. Originalité

Premier antidiabétique oral ayant une indication chez l'enfant de plus de 10 ans.

## 1.3. 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.
- ***Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association 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

## 1.4. Posologie

Cf. RCP.

### **Enfants et adolescents**

En monothérapie ou en association avec l'insuline :

- GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.
- La posologie initiale usuelle est d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg une fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.
- Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucun autre antidiabétique oral n'a d'indication chez l'enfant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'insuline.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude en double aveugle avec une extension en ouvert.

### 3.1. étude CV 138-09 (Jones et al. Diabetes Care (25), 1, jan 2002)

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 âgés de 10 à 16 ans, comparant la metformine au placebo, après 16 semaines de traitement.

Le critère principal était l'évolution de la glycémie à jeun (GAJ) entre le début du traitement et la 16<sup>ème</sup> semaine. Les critères secondaires étaient l'HbA1c, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le bilan lipidique et le dosage du C peptide.

La posologie initiale était de 500 mg, 2 fois par jour, de metformine ; elle pouvait être augmentée jusqu'à 2 g par jour.

Résultats : Il est à noter une différence entre les groupes sur l'équilibre glycémique, à l'inclusion.

	placebo	metformine
Nombre de patients randomisés	40	42
GAJ initiale (g/l)	1,98 ± 0,60	1,66 ± 0,50
Variation de la GAJ entre la fin et le début du traitement (g/l)	+ 0,21	- 0,43*
HbA1c initiale (%)	8,9	8,2
HbA1c à la fin du traitement (%)	8,6	7,5*

\*p<0,001 vs placebo

Il a été observé une différence significative en faveur de la metformine sur l'évolution de la glycémie à jeun entre le début et la fin du traitement, et sur l'HbA1c en fin de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes de traitement, pour les autres critères.

Les événements indésirables rapportés ont été de même nature que ceux habituellement observés chez l'adulte. Les douleurs abdominales (9 versus 5) et les nausées/vomissements (5 versus 0) ont été plus fréquents sous metformine que sous placebo.

### 3.2. étude CV 138-09 – extension en ouvert

Les patients inclus dans l'étude précédente, pouvaient poursuivre le traitement par metformine, en ouvert, en étant traités soit par metformine seule, soit par une association metformine + insuline, jusqu'à 52 semaines.

Soixante-sept patients ont été inclus dans cette étude dont 14 ont été traités par l'association insuline + metformine.

Bien que réalisée chez un nombre limité de patients, cette étude a permis de confirmer le profil de tolérance de la metformine chez l'enfant, observé dans l'étude précédente.

### 3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la metformine chez l'enfant repose sur une étude clinique randomisée, en double aveugle, réalisée chez un faible nombre de patients diabétiques de type 2 âgés de 10 à 16 ans, comparant la metformine au placebo, après seulement 16 semaines de traitement.

Il a été observé une différence significative en faveur de la metformine sur l'évolution de la glycémie à jeun entre le début et la fin du traitement, et sur l'HbA1c en fin de traitement. La pertinence de cette différence est difficile à interpréter du fait d'un équilibre glycémique différent dans les 2 groupes, à l'inclusion.

Les événements indésirables rapportés ont été de même nature que ceux habituellement observés chez l'adulte.

## 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. GLUCOPHAGE entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est, en l'état des données, important. Il n'existe qu'une alternative médicamenteuse à cette spécialité, chez l'enfant : l'insuline. Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Intérêt de santé publique :

Le diabète de type 2 représente un fardeau de santé publique important. La sous population concernée par l'indication (enfants de plus de 10 ans et adolescents diabétiques de type 2 pour lesquels le régime et l'exercice physique ne sont pas suffisants) étant très restreinte, représente un fardeau de santé publique faible.

Améliorer la prise en charge du diabète de type 2 de l'enfance est un besoin de santé publique.

La mise à disposition d'un antidiabétique oral devrait apporter une réponse partielle à ce besoin.

Au vu des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité que pourrait apporter la spécialité Glucophage (par rapport à l'insulinothérapie) n'est pas quantifiable.

Toutefois, dans la mesure où ce traitement apporte une réponse à un besoin de santé publique, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par GLUCOPHAGE est important chez l'enfant, bien que cette pathologie soit très peu fréquente comme en témoigne le faible nombre d'enfants inclus dans l'étude.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit de la faiblesse méthodologique de l'étude présentée par le laboratoire et compte-tenu du besoin thérapeutique non couvert dans la tranche d'âge concernée, GLUCOPHAGE apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR de niveau III) par rapport à la stratégie de prise en charge habituelle du diabète de type 2 chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.

### **4.3. 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 est confirmé et poursuivis indéfiniment.

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

Chez l'enfant âgé de plus de 10 ans, la metformine est le seul antidiabétique oral à avoir une indication, toutefois, le diabète de type 2 est exceptionnel dans cette population. L'insuline peut aussi être prescrite et représentait la seule possibilité thérapeutique jusqu'à présent.

### **4.4. Population cible chez l'enfant**

L'apparition du diabète de type 2 chez les enfants coïncide avec l'épidémie d'obésité dans les pays industrialisés. Il n'existe pas de registre du diabète chez l'enfant en France, mais sur les 370 cas de diabète diagnostiqués dans un seul centre pédiatrique parisien entre 1993 et 1998, 8 ont été classés comme des diabètes de type 2 (Journées de diabétologie 2003 – Anne Fagot-Campagna).

D'après les données de la CNAMTS en janvier 2005, le remboursement d'un antidiabétique oral seul (n=267) ou d'un antidiabétique oral associé à une insuline (n=36) a été demandé pour 303 enfants âgés de 10 à 17 ans.

Si on considère que le régime général représente 72 % des demandes de remboursement, la population cible de GLUCOPHAGE serait de l'ordre de 350 à 500 enfants de 10 à 17 ans.

### **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 dans l'indication chez l'enfant.

La Commission de Transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'enfants et adolescents traités par GLUCOPHAGE pour un diabète. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les conditions d'utilisation de cette spécialité (le profil des patients traités y compris l'âge, l'IMC, le type de diabète et le respect de l'indication de l'AMM, les traitements antérieurs notamment le régime, l'exercice physique, l'insulinothérapie ...),
- l'évolution du niveau de l'HbA1c sous traitement,
- la fréquence du passage à l'insulinothérapie et le délai moyen auquel il survient.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %