

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mars 2018

acarbose

GLUCOR 50 mg, comprimé

B/90 (CIP : 34009 337 529 0 3)

B/270 (CIP : 34009 372 063 4 1)

GLUCOR 100 mg, comprimé sécable

B/90 (CIP : 34009 337 531 5 3)

B/270 (CIP : 34009 371 960 2 4)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	A10BF01 (inhibiteur de l'alpha-glucosidase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22 juin 1994 (procédure nationale) Rectificatifs en date du 25/11/2011 et 28/05/2015 (cf. paragraphe 04.2 et annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 A A10 A10B A10BF A10BF01	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques oraux Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase Acarbose

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/01/2012. Dans son dernier avis de renouvellement du 05/09/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de GLUCOR restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques. »

03.2 Posologie

« La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé à 50 mg 3 fois par jour. En fonction de l'effet observé sur les paramètres glycémiques, la posologie pourra être portée à 100 mg 3 fois par jour (utiliser GLUCOR 100 mg, comprimé sécable). Dans quelques rares cas, la dose pourra être augmentée jusqu'à 200 mg, 3 fois par jour. Les comprimés de GLUCOR doivent être avalés avec un peu d'eau au début des repas ou croqués avec les premières bouchées. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a notamment fourni les résultats d'une méta-analyse¹ dont l'objectif était d'évaluer l'influence du régime alimentaire de type occidental ou oriental sur la réduction du taux d'HbA1c sous acarbose en monothérapie versus placebo ou autres hypoglycémiants provenant de 46 études randomisées, comparatives. La pertinence des résultats est limitée par l'absence de comparaison directe et l'hétérogénéité entre les études. 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 (PSUR couvrant la période du 01/04/2011 au 31/03/2016) qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal de tolérance.
- Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques (cf annexe) :
 - « mises en garde et précautions d'emploi » : ajout de la mention relative à des cas d'hépatite fulminante rapportés pendant le traitement par GLUCOR. Le mécanisme n'est pas connu, mais GLUCOR pourrait contribuer à la physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques. En cas d'élévation du taux des transaminases, une diminution de la posologie voire un arrêt du traitement pourra être indiqué en particulier si cette élévation persiste. La surveillance des enzymes hépatiques doit être considérée au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement en particulier chez l'insuffisant hépatique.
 - « contre-indications » : ajout des ulcérations du colon, obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale, insuffisance hépatique sévère (par exemple cirrhose hépatique).
 - Mise à jour de la rubrique « effets indésirables ».
- Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), GLUCOR n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète non insulino-dépendant et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/09/2012, la place de GLUCOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Zhu Q, Tong Y, Wu T, et al. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic meta-analysis. Clin Ther. 2013;35(6):880-99.

² HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013.

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 05/09/2012 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.
- Les spécialités GLUCOR entrent dans le cadre du traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- Ces spécialités sont des traitements à utiliser en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, en bithérapie ou en trithérapie.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités GLUCOR 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.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LA DERNIERE EVALUATION PAR LA COMMISSION

Sections	RCP version du 19 mai 2011	RCP version en vigueur du 28 mai 2015 modifications suppression
4.3 Contre-indications	<p>Hypersensibilité à l'acarbose ou à l'un des constituants. En l'absence de données chez l'enfant ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 15 ans.</p> <p>Appareil digestif : en raison de ses possibles effets indésirables digestifs, GLUCOR ne doit pas être prescrit en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, • maladies inflammatoires de l'intestin, • hernie intestinale majeure, • antécédents de syndromes sub-occlusifs. <p>Insuffisant rénal sévère : en l'absence de données chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'acarbose ne devra pas être utilisé chez des patients ayant une clairance de la créatinine $< 25 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$.</p> <p>Allaitement</p>	<p>Hypersensibilité à l'acarbose ou à l'un des constituants.</p> <p>En l'absence de données chez l'enfant ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 15 ans.</p> <p>Appareil digestif : en raison de ses possibles effets indésirables digestifs, GLUCOR ne doit pas être prescrit en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, • maladies inflammatoires de l'intestin, • ulcérasions du colon, • hernie intestinale majeure, • obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale. <p>Insuffisant rénal sévère : en l'absence de données chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'acarbose ne devra pas être utilisé chez des patients ayant une clairance de la créatinine $< 25 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$.</p> <p>Insuffisance hépatique sévère (par exemple cirrhose hépatique).</p> <p>Allaitement</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>L'acarbose diminue l'hyperglycémie mais n'induit pas lui-même d'hypoglycémie.</p> <p>En cas d'association à un autre antidiabétique oral ou à l'insuline, l'abaissement de la glycémie peut nécessiter une diminution de la posologie des médicaments associés.</p> <p>En raison de l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon au cours d'un traitement par GLUCOR, des troubles digestifs peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Ils peuvent s'améliorer avec le temps ; l'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.</p> <p>L'acarbose retardant la digestion et l'absorption du saccharose, il</p>	<p>L'acarbose diminue l'hyperglycémie mais n'induit pas lui-même d'hypoglycémie.</p> <p>En cas d'association à un autre antidiabétique oral (par exemple sulfamides hypoglycémiants, metformine) ou à l'insuline, l'abaissement de la glycémie peut nécessiter une diminution de la posologie des médicaments associés.</p> <p>L'acarbose retardant la digestion et l'absorption du saccharose, il est recommandé d'administrer, en cas d'hypoglycémie, du glucose pour obtenir une remontée rapide de la glycémie (voir rubrique 4.5).</p> <p>En raison de l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon au cours d'un traitement par GLUCOR, des troubles digestifs peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Ils peuvent</p>

	<p>est recommandé d'administrer, en cas d'hypoglycémie, du glucose pour obtenir une remontée rapide de la glycémie.</p> <p>Chez l'insuffisant hépatique, un dosage des transaminases devra être pratiqué régulièrement.</p> <p>En cas d'élévation du taux des transaminases le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.8).</p> <p>En cas de suspicion de sub-occlusion ou d'occlusion, le traitement doit être immédiatement arrêté (voir rubrique 4.8).</p>	<p>s'améliorer avec le temps ; l'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.</p> <p>Des cas d'hépatite fulminante ont été rapportés pendant le traitement par GLUCOR. Le mécanisme n'est pas connu, mais GLUCOR pourrait contribuer à la physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques. En cas d'élévation du taux des transaminases, une diminution de la posologie voire un arrêt du traitement pourra être indiqué en particulier si cette élévation persiste.</p> <p>La surveillance des enzymes hépatiques doit être considérée au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement en particulier chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 4.8).</p> <p>En cas de suspicion de sub-occlusion ou d'occlusion, le traitement doit être immédiatement arrêté (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'efficacité et la tolérance de GLUCOR n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans.</p>
4.8 Effets indésirables		<p>Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées versus placebo évaluant l'effet de l'acarbose sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (acarbose N = 8595; placebo N = 7278; statut au 10 février 2006).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).</p> <p>Les effets indésirables issus des rapports de pharmacovigilance (statut au 31 décembre 2005) et pour lesquels les fréquences ne peuvent être estimées sont listés en fréquence non déterminée.</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence non déterminée: Thrombocytopénie</p> <p>Affections du système immunitaire Fréquence non déterminée : Hypersensibilité au médicament et hypersensibilité (éruption, érythème, exanthème, urticaire)</p>

	<p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Symptômes gastro-intestinaux : Flatulence, météorisme, dyspepsie, diarrhées, nausées et douleurs abdominales. Ces symptômes dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ces effets diminuent généralement au cours du traitement. Ils diminuent également lorsque le régime hypoglucidique prescrit est respecté. Si les symptômes persistent, la posologie devra être temporairement ou définitivement réduite. Occlusions, Subocclusions, Pneumatose kystique intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <p>Augmentation des enzymes hépatiques, Ictère</p> <p>Hépatites potentiellement graves</p> <p>Des cas isolés d'hépatite fulminante avec issue fatale ont été rapportés au Japon. Le lien avec GLUCOR n'est pas clairement établi (voir rubrique 4.4)</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</p> <p>Réactions cutanées (éruption, erythème, exanthème, urticaire)</p>	<p>Affections vasculaires</p> <p>Rare : OEdème</p> <p>Affections gastro-intestinales</p> <p>symptômes gastro-intestinaux</p> <p>Très fréquent : Flatulence</p> <p>Fréquent : Diarrhées, Douleurs gastro-intestinales et abdominales</p> <p>Peu fréquent : Nausées, Vomissements, Dyspepsie</p> <p>Ces symptômes dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ces effets diminuent généralement au cours du traitement. Ils diminuent également lorsque le régime hypoglucidique prescrit est respecté. Si les symptômes persistent, la posologie devra être temporairement ou définitivement réduite.</p> <p>Non déterminée : Occlusions, Subocclusions, Pneumatose kystique intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <p>Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques</p> <p>Rare : Ictère</p> <p>Non déterminée : Hépatites potentiellement graves</p> <p>Des cas isolés d'hépatite fulminante avec issue fatale ont été rapportés au Japon. Le lien avec GLUCOR n'est pas clairement établi (voir rubrique 4.4)</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</p> <p>Fréquence non déterminée : Pustulose exanthématique aigue généralisée</p> <p>Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.</p> <p>Depuis la commercialisation, des cas de troubles hépatiques, des anomalies de la fonction hépatique et des lésions hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Des cas isolés d'hépatite fulminante avec issue fatale ont été également rapportés en particulier au Japon.</p> <p>Les effets indésirables gastro-intestinaux dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ces effets diminuent généralement au cours du traitement. Ils diminuent également lorsque le régime hypoglucidique prescrit est respecté. Si les symptômes persistent, la posologie devra être temporairement ou définitivement réduite.</p> <p>Chez les patients traités par GLUCOR à la dose journalière recommandée de 150 mg à 300 mg, des anomalies de la fonction</p>
--	--	---

		<p>hépatique cliniquement significatives (valeurs des tests hépatiques supérieures à 3 fois la limite normale) ont été rarement observées. Les valeurs anormales peuvent être transitoires au cours du traitement par GLUCOR. (voir rubrique 4.4)</p> <p>Déclaration des effets indésirables :</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
--	--	--