



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 décembre 2006

COMPETACT 15 mg/850 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 377 383-7)

B/180 (CIP : 377 388-9)

Laboratoires TAKEDA

Chlorhydrate de pioglitazone / chlorhydrate de metformine

Médicament soumis à prescription médicale

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 juillet 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de pioglitazone / chlorhydrate de metformine

1.2. Indication

COMPETACT est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par la metformine seule à dose maximale tolérée.

1.3. Posologie

Administration chez l'adulte

La dose usuelle de COMPETACT est de 30 mg/jour de pioglitazone plus 1 700 mg/jour de chlorhydrate de metformine (soit 1 comprimé de COMPETACT 15 mg/850 mg, administré 2 fois par jour).

Une adaptation de la dose de pioglitazone (en association à la dose optimale de metformine) devra être envisagée avant de passer à COMPETACT.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par COMPETACT pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise de COMPETACT au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par COMPETACT.

Insuffisant rénal

COMPETACT ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Insuffisant hépatique

COMPETACT ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles, l'utilisation de COMPETACT n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

En cours

A	voies digestives et métabolisme
A10	médicaments du diabète
A10B	antidiabétiques oraux
A10BD	association d'antidiabétiques oraux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- les glitazones :

ACTOS (pioglitazone) 15 mg, 30 mg, 45 mg

AVANDIA (rosiglitazone) 2 mg, 4 mg, 8 mg

- Les spécialités à base de metformine :

GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg, 1 000 mg et ses génériques

STAGID 700 mg

GLUCINAN

- association fixe glitazone / metformine :

AVANDAMET (rosiglitazone / metformine) 1 mg/500 mg ; 2 mg/500 mg ; 2 mg/1 000 mg ; 4 mg/1 000 mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antidiabétiques oraux : sulfamides hypoglycémiants, glinides, inhibiteurs de l'alphaglucosidase

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

COMPETACT a obtenu son AMM sur la base de 2 études de pharmacocinétique :

- une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe pioglitazone + metformine (15 mg/850 mg) et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses

- une étude ayant évalué l'influence du repas sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association fixe.

Ces 2 études, déposées par la firme, ne seront pas détaillées dans le présent avis.

On ne dispose pas d'étude clinique spécifique avec l'association fixe, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance ayant été faite principalement sur la pioglitazone (ACTOS).

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.

COMPETACT entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

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

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention chez les patients diabétiques de type 2, en particulier en surcharge pondérale, insuffisamment équilibrés par la metformine seule à dose maximale tolérée.

Il existe des alternatives médicamenteuses, toujours associées à des mesures hygiéno-diététiques.

COMPETACT est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Le service médical rendu par COMPETACT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

COMPETACT, association fixe de pioglitazone et de metformine, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Diabète de type 2^{1 2} :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c en l'absence d'hypoglycémie sévère, à adapter en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète, des situations particulières et du risque hypoglycémique.
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques oraux (4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazones) a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %.

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 Diabète de type 2)

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 insulinosécréteur ou metformine 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 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 alphaglucohydrolases intestinales

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

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

¹ HAS. Prise en charge du diabète : Diabète de type 2- Guide du médecin-Affection de Longue Durée, Mai 2006

² Recommandation professionnelle AFSSaPS – HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation) Novembre 2006

COMPETACT est un médicament de deuxième intention dans le traitement du diabète de type 2, prescrit chez des patients, en particulier en surcharge pondérale, insuffisamment équilibrés par la metformine seule à dose maximale tolérée.

Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

4.4. Population cible

Le nombre de diabétiques traités en 2006 serait de 2,158 millions (BEH n°10, mars 2006).

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

Environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline.

D'après les résultats de l'étude Ecodia2, non encore publiés, 51% des patients sont traités en monothérapie dont 47% par biguanides.

A partir des rares données épidémiologiques disponibles, on fait l'hypothèse que 50% à 66% des patients sont en échec thérapeutique [UKPDS 49, Turner et coll. 1999 ; ENTRED 2001 ; étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000)].

Sur ces bases, les diabétiques de type 2 en échec de monothérapie par metformine et pouvant relever d'une bithérapie par pioglitazone + metformine représentent de 190 000 à 250 000 patients.

D'après les résultats de l'étude Ecodia2, 42% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids et 38% sont obèses.

Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle de l'indication de COMPETACT, la population cible de COMPETACT serait alors au maximum de 150 à 200 000 patients.

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 et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %