



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 octobre 2008

AVANDIA 2 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 355 353-8)

B/168 (CIP : 371 696-3)

B/180 (CIP : 371 698-6)

AVANDIA 4 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 355 357-3)

B/84 (CIP : 371 699-2)

B/90 (CIP : 371 700-0)

AVANDIA 8 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 355 363-3)

B/84 (CIP : 371 701-7)

B/90 (CIP : 371 702-3)

rosiglitazone

Liste I

Code ATC : A10BG02

Date de l'AMM : 11 juillet 2000, dernier rectificatif le 3 mars 2008

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

Motif de la demande :

- Réévaluation du SMR et de l'ASMR des spécialités AVANDIA suite au dépôt de nouvelles données
- Renouvellement d'inscription des spécialités AVANDIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

rosiglitazone

1.2. Indications

« La rosiglitazone est indiquée dans le traitement du patient diabétique de type 2 :

en monothérapie :

- chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance

en bithérapie orale en association avec :

- la metformine, chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale), insuffisamment équilibrés par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée
- un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée et qui sont insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant

en trithérapie orale en association avec :

- la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.

1.3. Posologie (cf RCP)

« L'expérience issue des études cliniques avec la rosiglitazone est actuellement limitée à 3 ans. Les bénéfices à long terme du traitement par la rosiglitazone n'ont pas été démontrés.

Le traitement par la rosiglitazone pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour. Cette dose pourra être augmentée à 8 mg par jour après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique.

La rosiglitazone peut être administrée en une ou deux prises par jour. La rosiglitazone peut être prise à l'occasion ou en dehors des repas.

Sujet âgé : (voir rubrique 4.4 rétention hydrique et insuffisance cardiaque)

aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé

Insuffisant rénal : (voir rubrique 4.4 rétention hydrique et insuffisance cardiaque)

aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale moyenne à modérée. Les données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sont limitées. Par conséquent la rosiglitazone doit être administrée avec précaution chez ces patients.

Insuffisant hépatique :

la rosiglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Enfant et adolescent :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la rosiglitazone chez les patients âgés de moins de 10 ans. Les données concernant la rosiglitazone en monothérapie chez les enfants âgés de 10 à 17 ans sont limitées. Les données disponibles ne permettent pas de démontrer une efficacité dans la population pédiatrique ; par conséquent l'utilisation de la rosiglitazone en pédiatrie n'est pas recommandée. »

1.4. Contre-indications

« L'administration de rosiglitazone est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone ou à l'un des excipients
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV)

- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST)
- une insuffisance hépatique
- une acidocétose diabétique ou précoma diabétique.¹

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A : Voies digestives et métabolisme
 A10 : Médicaments du diabète
 A10B : Antidiabétiques oraux
 A10BG : Thiazolinediones
 A10BG02 : rosiglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres spécialités de la famille des glitazones inscrites sur la liste des produits remboursables :

- en monothérapie, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno- diététiques : ACTOS (pioglitazone)
- en bithérapie orale :
 - en association à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2 (en particulier ceux en surcharge pondérale), insuffisamment contrôlés par la metformine aux doses maximales tolérées : ACTOS (pioglitazone), COMPETACT (association fixe pioglitazone/metformine), AVANDAMET (association fixe rosiglitazone/metformine)
 - en association à un sulfamide uniquement en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide aux doses maximales tolérées : ACTOS (pioglitazone)
- en trithérapie orale : en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale : ACTOS (pioglitazone), AVANDAMET (association fixe rosiglitazone/metformine)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en monothérapie orale, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno- diététiques :
 - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
 - sulfamides hypoglycémiants
 - glinides
- en bithérapie orale :
 - 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
 - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - glinide
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
 - incréтино mimétique par voie injectable

¹ la pioglitazone (ACTOS) est contre-indiquée chez les patients ayant : une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA), une insuffisance hépatique, une acidocétose diabétique.

- 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 sulfamides en monothérapie et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :

- inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales
 - incrétinomimétique par voie injectable (en association à un sulfamide)
- en trithérapie orale : chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :
 - insuline
 - incrétino mimétique par voie injectable

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 22 novembre 2000

Dans l'indication : **en bithérapie orale** en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant

SMR : important.

ASMR : En l'état actuel des données et en particulier en l'absence d'étude comparative aux associations habituelles d'antidiabétiques, **la Commission de la Transparence est dans l'incapacité de fixer un niveau d'amélioration du service médical rendu** par rapport aux traitements disponibles pour les sous-groupes de diabétiques retenus dans l'autorisation de mise sur le marché

Avis de la Commission du 24 mars 2004

Dans l'indication : **en monothérapie** chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance

Rapport efficacité/effets indésirables : important en l'état des données

SMR : important

ASMR V par rapport au glibenclamide (sur la base d'une seule étude de non infériorité comparative randomisée, en double aveugle, versus glibenclamide.)

Avis de la Commission du 31 mai 2006

Dans l'indication : **en trithérapie** orale en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.

Rapport efficacité/effets indésirables : moyen en l'état des données

SMR : Le service médical rendu par AVANDIA est **important**

ASMR : AVANDIA, en trithérapie orale dans le cadre d'une association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, n'apporte **pas d'ASMR (niveau V)**, mais représente un moyen complémentaire dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant. L'ajout de rosiglitazone à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant n'entraîne qu'une faible diminution de l'HbA1c.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, la firme a déposé 11 études :

	Objectif de l'étude	Durée	N patients
Monothérapie Etude ADOPT	Comparer l'efficacité de la rosiglitazone en monothérapie à long terme à celle du glibenclamide et à la metformine Etude de supériorité	4 à 6 ans	4 351 RSG=1 456 MET=1 454 GLI=1 441
Bithérapie Etude AVM 264	Comparer l'efficacité de l'association fixe rosiglitazone/metformine à celle d'une association libre metformine et sulfamides Etude de non infériorité	1 an	595 AVM=294 MET+SU=301
Etude RECORD 18 mois	Evaluer l'efficacité de la rosiglitazone en association à la metformine ou aux sulfamides sur le contrôle glycémique lors d'une analyse intermédiaire Etude de non infériorité	analyse Intermédiaire à 18 mois	1 122 SU/RSG=598 MET/RSG=524
Trithérapie Etude Rosenstock (2006)*	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline glargine par rapport à la rosiglitazone chez des patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline et mal contrôlés par une bithérapie orale comportant sulfamides hypoglycémisants + metformine	24 semaines	217 RSG = 112 Insuline Glargine = 105
Etude Triplitt (2006)	Etude des mécanismes par lesquels l'insuline glargine ou la rosiglitazone améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2, mal contrôlés par une bithérapie metformine + sulfamides hypoglycémisants à dose maximale efficace.	4 mois	20 RSG = 10 Insuline Glargine = 10
Etudes support AVD 137	Objectif de l'étude	Durée	N patients
	Evaluer l'efficacité de la rosiglitazone en association à la Metformine sur la réduction du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) Etude de supériorité	32 semaines	389 MET+RSG=204 MET+GLI=185
RECORD MAPA	Evaluer l'effet de la rosiglitazone en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémisants sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle Etude de supériorité	1 an	926 MET/RSG=379 SU/RSG=380
AVANTAGE**	Décrire la tolérance et les effets indésirables observés en conditions courantes d'utilisation d'AVANDIA (étude observationnelle)	1 an	3 580
SINERGENCE**	Evaluer l'observance au traitement d'une bithérapie fixe ou libre (étude observationnelle)	6 mois	2 444
DREAM***	Evaluer versus placebo l'impact de la rosiglitazone ou du ramipril sur la progression du DT2 chez le patient ayant une intolérance au glucose Etude de supériorité	3 ans	5 269
RODIS 18 mois	Comparer les effets de la rosiglitazone à ceux du gliclazide sur la fonction β -cellulaire en « add-on » de metformine chez des patients DT2 non contrôlés par la metformine seule. Etude de supériorité	analyse intermédiaire à 18 mois	84 MET+RSG =43 MET+SU=41

* Cette étude ne sera pas décrite car elle a déjà été évaluée par la Commission dans son avis du 31 mai 2006

** Ces études observationnelles de courte durée ne seront pas décrites dans l'avis. La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude post inscription demandée dans son avis du 24 mars 2004 (étude de suivi d'un minimum de 2 ans) dès leur disponibilité

*** L'étude DREAM ne sera pas décrite car elle ne correspond pas aux indications de l'AMM

Parmi toutes ces études, seules les études comparatives réalisées dans les indications de l'AMM et permettant d'apprécier le bénéfice clinique des spécialités AVANDIA seront décrites dans le présent document (études ADOPT et RECORD).

L'étude AVM 264 relative à l'évaluation d'AVANDAMET fait l'objet d'un autre avis.

4.1. Efficacité²

4.1.1. Etude ADOPT³

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (4 à 6 ans) de la rosiglitazone en monothérapie comparées à celles de la metformine ou d'un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide) chez des patients ayant un diabète de type 2 diagnostiqué dans les 3 dernières années, non prétraités et avec une glycémie à jeun comprise entre 1,26 et 2,40 g/l⁴

Méthodologie : étude comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles

Note : cette étude a duré 4 ans après la randomisation du dernier patient. La période d'inclusion ayant duré 2 ans, la durée de suivi de l'étude a été de 6 ans.

Schéma de l'étude :

Cette étude a comporté une période de « run-in » sans traitement de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont bénéficié d'un renforcement des mesures hygiéno-diététiques. A l'issue de cette période, les patients dont la glycémie à jeun restait élevée (comprise entre 1,26 et 1,80 g/l) étaient randomisés dans l'un des trois groupes de traitement : rosiglitazone, metformine ou glibenclamide.

Les patients (n=4 351) ont été randomisés pour recevoir :

- soit la rosiglitazone (n= 1 456): instauration à la dose de 4 mg / jour, puis titration jusqu'à 8 mg / jour
- soit la metformine (n=: 1 454) : instauration à la dose de 500 mg / jour, puis titration jusqu'à 2 g / jour
- soit le glibenclamide (n=1441) : instauration à la dose de 2,5 mg / jour, puis titration jusqu'à 15 mg / jour

Critères d'inclusion :

- âge compris entre 30 et 75 ans
- diabète de type 2 diagnostiqué dans les 3 ans précédant la randomisation
- patients traités exclusivement par des mesures hygiéno-diététiques
- glycémie à jeun comprise entre 1,26 et 1,80 g/l
- patients ayant un antécédent de traitement par insuline pour un diabète gestationnel ou lors d'une hospitalisation, ou traités par antidiabétique oral pendant moins d'un mois

Critères de non inclusion :

- maladie hépatique ou élévation des transaminases (> 2,5 fois la valeur normale)
- insuffisance rénale
- anémie
- angine de poitrine instable ou sévère

² Note : définition des abréviations

RSG : rosiglitazone

GLI : glibenclamide

MET : metformine

SU : sulfamides

AVM : Avandamet

³ Dernière publication : Kahn S E. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355 : 2427-43

⁴ l'analyse intermédiaire de cette étude à 18 mois avait précédemment permis de soutenir l'indication de l'AMM en monothérapie chez les patients pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance

- insuffisance cardiaque (classe I-IV – NYHA)
- hypertension artérielle non contrôlée

Critère principal de jugement : échec de la monothérapie dans les 5 ans, caractérisé par une glycémie à jeun > 1,80 g/l (10 mmol/l) confirmée par une mesure consécutive, après au moins 6 semaines de traitement à la dose maximale tolérée du produit ⁵.

Principaux critères secondaires de jugement : (résultats à 4 ans)

- échec de la monothérapie définie par une glycémie à jeun > 1,40 g/L chez les sujets avec une glycémie < 1,40 g/l à l'inclusion
- variation absolue par rapport à l'état initial de l'HbA1c, de la glycémie à jeun

Autres critères secondaires non détaillés dans l'avis :

- variation absolue au cours du temps du peptide C, de l'insulinémie, et de la pro insulinémie
- variation relative par rapport à l'état initial de l'insulino-sensibilité (HOMA-S)
- variation relative par rapport à l'état initial de la fonction β -cellulaire estimée par l'HOMA-B, le ratio proinsuline/insuline et l'index insulino-génique
- variation absolue par rapport à l'état initial du ratio albumine/créatinine urinaire et progression de la protéinurie
- variation absolue au cours du temps par rapport à l'état initial des marqueurs de l'inflammation suivants : CRP, fibrinogène, PAI-1

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus : (patients randomisés)

	Rosiglitazone RSG N=1 456	Metformine MET N = 1 454	Glibenclamide GLI N=1 441
Sexe n (%)			
Homme	811 (55,7)	864 (59,4)	836 (58,0)
Femme	645 (44,3)	590 (40,6)	605 (42,0)
Age (ans) n (%) moyenne \pm écart type	56,3 (10,0)	56,9 (9,9)	56,4 (10,2)
IMC (kg/m²) moyenne (\pm écart type)	32,2 (6,7)	32,1 (6,1)	32,2 (6,3)
Poids (kg) moyenne (\pmécart type)	91,5 (19,7)	91,6 (18,7)	92,0 (20,0)
Ancienneté du diabète (n/%)			
< 1 an	651(44,6)	673 (46,3)	637 (44,2)
1-2 ans	758 (52,1)	724 (49,8)	751 (52,1)
> 2 ans	47 (3,2)	57 (3,9)	53 (3,7)
HbA1c (%) moyenne (\pmécart type)	7,36 (0,93)	7,36 (0,93)	7,35 (0,92)
Glycémie à jeun (mg/dL) moyenne (\pmécart type)	151,5 (25,8)	151,3 (25,6)	152,4 (27,3)

Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre les groupes de traitement. La majorité des patients inclus étaient des hommes âgés en moyenne de 57 ans. Les patients étaient en grande majorité obèses.

Le diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion avait été posé depuis moins de 2 ans dans 95% des cas.

La durée médiane de traitement a été de 4 ans dans les groupes rosiglitazone et metformine, de 3,3 ans dans le groupe glibenclamide.

Au total, la population ITT a inclus 4 127 patients.

⁵ Le nombre de sujets nécessaires à inclure était estimé à environ 3 600 afin de mettre en évidence une réduction significative de 30% du risque d'échec de la monothérapie par rosiglitazone comparativement à la metformine ou au glibenclamide avec un risque α global de 5%, en tenant compte d'un taux d'échec de 0,072 par an pour la metformine ou le glibenclamide et un taux de perdus de vue de 0,064 par an pour chaque groupe de traitement. Compte tenu du nombre élevé de sorties d'essai observées dans la période d'inclusion, le nombre de sujets nécessaires a été augmenté à 4 182 et la durée de suivi a été prolongée à 4 ans après la dernière inclusion (amendement de février 2002) pour permettre une période de suivi minimum de 4 ans.

Critère de jugement principal :

Tableau 2 : échec de la monothérapie à 5 ans (Population ITT)

	Rosiglitazone RSG N=1 393	Metformine MET N=1 397	Glibenclamide GLI N=1 337
Echec de la monothérapie n (%)	143 (10,3)	207 (14,8)	311 (23,3)
Incidence cumulée en % (IC à 95%) à 5 ans	15 (2-17)	21(18-24)	34(30-46)
Rosiglitazone versus contrôle			
Risque relatif (IC 95%)		0,68 (0,55 ; 0,85)	0,37 (0,30 ; 0,47)
p		<0,0001	0,0005

Une réduction statistiquement significative du risque d'échec de la monothérapie à 5 ans a été observée en faveur de la rosiglitazone par rapport à la metformine et au glibenclamide.

Critères secondaires de jugement :

Tableau 3 : glycémie à jeun >1,4g/l à 5 ans (Population ITT ayant une glycémie à jeun GAJ < 1,4 g/l à l'état initial)

	Rosiglitazone N=511	Metformine N=520	Glibenclamide N=480
glycémie à jeun (> 1,4 g/l) n	79	127	160
Taux d'incidence cumulée à 5 ans (%)	21 (16-25)	32 (27- 37)	48 (42-55)
RSG versus contrôle			
Risque relatif (IC 95%)		0,64 (0,48 ; 0,88)	0,38 (0,29 ; 0,9)
p		0,002	<0,0001

Une différence statistiquement significative sur la progression de la glycémie à jeun >1,4g/l a été observée en faveur de la rosiglitazone par rapport aux deux autres groupes de traitement.

Tableau 4 : Variation de l'HbA1c à 4 ans (Population ITT et sous population ITT IMC> 27/ m²)

	RSG N=1393	MET N=1397	GLI N=1337
Nombre de sujets avec valeurs	1350	1352	1310
HbA1c moyenne à l'état initial (%) (± écart type)	7,36 ± 0.92	7,35 ±0.93	7,36 ±0.93
Variation à 4 ans par rapport à l'état initial (± écart type)	-0.35±0.03	-0.22±0.03	0.07±0.03
Différence par rapport à la rosiglitazone		-0.13	-0.42
IC(95%)		-0,22,-0,05	-0,50,-0,33
p		0.0018	<0,0001
Pourcentage de patients répondeurs (HbA1c < 7%)	40%	36%	26%
P		0.022	<0.0001
Pourcentage de patients répondeurs (HbA1c < 6,5%)	26%	23%	18%
p		0.038	<0.0001
Nombre de sujets avec valeurs (IMC> 27kg/m ²)	1099	1097	1065
Patients en surpoids			
HbA1c moyenne à l'état initial IMC>27 kg/m² (%)	7,37	7,34	7,38
Variation à 4 ans par rapport à l'état initial	-0.39	-0.19	0.10
Différence par rapport à la rosiglitazone		-0.19	-0.49
IC(95%)		-0,29,-0,10	0,59,-0,39
p		<0.0001	<0,0001

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe rosiglitazone a été observée sur la variation de l'HbA1c comparée à la metformine et au glibenclamide pour l'ensemble des patients et les patients avec un IMC>27 kg/m².

Le pourcentage de patients répondeurs à 4 ans (HbA1c < 7% et < 6,5%) a été significativement plus élevé avec la rosiglitazone qu'avec le glibenclamide et avec la metformine.

Tableau 5 : Variation de la GAJ à 4 ans (Population ITT globale, 4 ans) et sous population ITT en surpoids

	RSG N=1393	MET N=1397	GLI N=1337
Nombre de sujets avec valeurs	1390	1394	1334
GAJ moyenne (±écart type) à l'inclusion (mg/dL)	151.6 ±25.7	151,3 ±25.3	152.6 ±27.4
Variation de la GAJ à 4 ans (moyenne ±écart type)	-19 ±1.03	-9.2±1.04	-1.6±1.14
Différence par rapport à la rosiglitazone		-9.8	-17.4
IC(95%)		-12,7,-7,0	-20,4,-14,4
p		<0,0001	<0,0001
Nombre de sujets avec valeurs ((sujets en surpoids)	1129	1129	1083
GAJ moyenne (±écart type)(mg/dL) à l'inclusion	152.4±25.6	151.2 ±24.65	153.2 ±27.7
Variation de la GAJ à 4 ans (moyenne ±écart type)	-20.2±1.03	-7.9±1.17	1±1.30
Différence par rapport à la rosiglitazone		-12,3	-21,2
IC(95%)		-15,5,-9,1	-24,6,-17,9
p		<0,0001	<0,0001

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe rosiglitazone a été observée sur la variation de la GAJ à 4 ans comparée à la metformine et le glibenclamide pour l'ensemble des patients et les patients avec un IMC>27 kg/m².

4.1.2. **Etude RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes)** ⁶

Cette étude de phase IV a été demandée par l'EMA afin d'évaluer l'impact d'AVANDIA sur les événements cardiovasculaires et la glycémie. Les résultats présentés ci-après sont ceux d'une analyse intermédiaire à 18 mois, prévue au protocole, portant sur l'efficacité sur le contrôle glycémique.

Objectif principal : comparer, à contrôle glycémique équivalent, l'impact d'AVANDIA associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide ou glimépiride) sur les événements cardiovasculaires par rapport à la bithérapie de référence actuelle (metformine + sulfamide).

L'analyse intermédiaire à 18 mois devait être réalisée sur au moins les 520 premiers patients de chaque groupe et avait pour objectif de confirmer le maintien d'un contrôle glycémique identique entre les groupes de traitements.

La durée prévue de cette étude est de 6 ans.

Méthodologie : étude de non-infériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles

Schéma :

Après une période de « run-in » de 4 semaines, pendant laquelle les mesures hygiéno-diététiques étaient renforcées et une monothérapie (metformine ou sulfamide hypoglycémiant) administrée à la dose maximale tolérée, les patients étaient randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (MET) en monothérapie (strate metformine), AVANDIA en association à la metformine (MET + RSG) était comparé à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant (MET + SU) ;

- chez les patients insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant (SU) en monothérapie (strate SU), AVANDIA en association à un sulfamide hypoglycémiant (SU + RSG) était comparé à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant (MET + SU).

La valeur cible d'HbA1c était un taux $\leq 7\%$.

Les résultats de l'analyse intermédiaire à 18 mois présentés ci-après porte sur 1 122 patients.

Critères d'inclusion :

- âge compris entre 40 et 75 ans
- taux d'HbA1c $> 7,0\%$ et $\leq 9,0\%$
- IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$
- durée de traitement antidiabétique d'au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude

Critères de non inclusion :

- traitement par un antidiabétique oral autre que MET ou SU
- patients ayant nécessité un traitement par insuline
- patients ayant été traités par une thiazolidinedione ou un agoniste PPAR γ
- patients hospitalisés pour des troubles cardiovasculaires importants 3 mois avant la période de screening ou patients ayant une gangrène
- patients ayant une insuffisance cardiaque et non traités pour cette insuffisance et patients recevant un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque (bêta-bloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II, dérivés nitrés mais pas de diurétiques seuls).
- maladie hépatique (ALAT, ASAT bilirubine totale ou phosphatase alcaline supérieures à 2,5 fois la limite supérieure de la normale)
- anémie

Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c à 18 mois par rapport à la valeur initiale

AVANDIA associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant devait être considéré comme non

⁶ P.D. Home et al. Rosiglitazone RECORD study : glucose control outcomes at 18 months. 2007 Diabetes UK. Diabetic medicine, 24, 626 - 634

inférieur à l'association metformine + sulfamide si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère taux d'HbA1c était inférieure à 0,4%.

Principal critère de jugement secondaire : variation à 18 mois par rapport à la valeur initiale de la glycémie à jeun

Résultats :

Caractéristiques de la population :

524 patients non contrôlés par MET en monothérapie et 598 insuffisamment contrôlés par SU en monothérapie ont été inclus dans l'analyse intermédiaire à 18 mois.

Tableau 10 :

	Insuffisamment contrôlés par MET			Insuffisamment contrôlés par SU		
	MET + RSG n = 259	MET + SU n = 265	Total n= 524	SU + RSG n = 313	SU + MET n= 285	Total n = 598
Patients de tolérance¹	259 (100%)	265 (100%)	524 (100%)	311 (> 99%)	284 (> 99%)	595 (> 99%)
A 18 mois, n (%)						
Traités par une bithérapie à 18 mois	202 (78%)	240 (91%)	442 (84%)	236 (75%)	226 (79%)	462 (77%)
Arrêt de la bithérapie à 18 mois	52 (20%)	22 (8%)	74 (14%)	74 (24%)	54 (19%)	128 (21%)
Traitement par une trithérapie	27 (10%)	1 (< 1%)	28 (5%)	34 (11%)	1 (< 1%)	35 (6%)
Sortis de l'essai	11 (4%)	6 (2%)	17 (3%)	25 (8%)	29 (10%)	54 (9%)
Inconnu	5 (2%)	3 (1%)	8 (2%)	1 (<%)	4 (1%)	5 (<1%)

1. Randomisés et ayant reçus au moins une dose de traitement en add-on. Dans le groupe de patients insuffisamment contrôlés par SU, 2 patients ont été randomisés puis sortis de l'essai à l'inclusion sans avoir été traités, 1 patient était sorti de l'essai après l'inclusion.

A 18 mois, dans le groupe des patients insuffisamment contrôlés par MET, 84% des patients inclus étaient encore traités par une bithérapie associant MET + RSG ou MET + SU.

A 18 mois, dans le groupe des patients insuffisamment contrôlés par SU, 77% des patients inclus étaient encore traités par une bithérapie associant SU + RSG ou MET + SU.

Tableau 11 : Nombre de patients inclus

	Insuffisamment contrôlés par MET			Insuffisamment contrôlés par SU		
	MET + RSG n = 259	MET + SU N = 265	Total n = 524	SU + RSG n = 313	SU + MET n= 285	Total n = 598
Patients randomisés	259 (100%)	265 (100%)	524 (100%)	313 (100%)	285 (100%)	598 (100%)
Population de tolérance	259 (100%)	265 (100%)	524 (100%)	311 (> 99%)	284 (> 99%)	595 (> 99%)
Population en ITT	253 (98%)	263 (> 99%)	516 (98%)	301 (96%)	272 (95%)	573 (96%)
Population en PP	199 (77%)	216 (82%)	415 (79%)	250 (80%)	218 (76%)	468 (78%)

Parmi les 1122 patients randomisés, 1 119 ont été traités.

Tableau 12 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Insuffisamment contrôlés par MET			Insuffisamment contrôlés par SU		
	MET + RSG n = 259	MET + SU N = 265	Total n= 524	SU + RSG n = 313	SU + MET n= 285	Total n = 598
Age (ans) (moyenne ± écart type)	57,4 ± 7,88	56,9 ± 8,18	57,1 ± 8,03	60,5 ± 8,01	60,4 ± 8,28	60,5 ± 8,13
Sexe (H/F) (%)	54/46	52/48	53/47	49/51	52/48	51/49
HbA1c						
N	257	261	518	309	279	588
(%) (moyenne ± écart type)	7,9 ± 0,70	7,8 ± 0,66	7,8 ± 0,66	8,0 ± 0,69	8,0 ± 0,77	8,0 ± 0,73
Glycémie à jeun						
N	257	262	519	306	281	587
(mg/dl) (moyenne ± écart type)	9,7 ± 2,38	9,7 ± 2,23	9,7 ± 2,30	10,2 ± 2,55	10,1 ± 2,24	10,2 ± 2,40
Ancienneté du diabète (ans) (moyenne ± DS)	6,1 ± 4,25	7,0 ± 5,59	6,5 ± 4,99	7,9 ± 5,74	8,1 ± 5,44	8,0 ± 5,60
IMC (kg/m²) (moyenne ± écart type)	32,7 ± 5,41	32,3 ± 4,81	32,5 ± 5,11	30,1 ± 3,80	29,8 ± 3,90	30,0 ± 3,85

Les caractéristiques des patients (HbA1c, IMC, glycémie à jeun) étaient comparables d'une part entre les patients traités par MET + RSG et MET+ SU et d'autres part entre les patients traités par SU + RSG et MET+ SU.

Dans les deux strates, la majorité des patients a débuté le traitement par MET ou SU à moins de la moitié de la dose maximale journalière.

Dans le groupe initialement mal contrôlé par MET seule, les sulfamides les plus prescrits étaient le glimépiride (52%) et le gliclazide (35%).

À 18 mois, dans le groupe initialement mal contrôlé par MET seule, le glimépiride était prescrit chez plus de 70% des patients à une dose supérieure à la demi dose maximale. Peu de patients sous gliclazide ont atteint la demi-dose maximale à 18 mois (58%). Seulement 20 % des patients sous glibenclamide avaient une dose ≥ 7,5 mg/jour à 18 mois.

À 18 mois, dans le groupe initialement mal contrôlé par SU seul, 58% des patients étaient sous une dose de MET ≥ 1700 mg.

Le traitement par AVANDIA était débuté à la dose de 4 mg/jour qui pouvait être ajustée jusqu'à la dose maximale journalière autorisée (8 mg/jour).

Critère principal :

Tableau 13 : variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale à 18 mois (ITT et PP)

	Insuffisamment contrôlés par MET		Insuffisamment contrôlés par SU	
	MET + RSG	MET + SU	SU + RSG	SU + MET
Analyse en ITT				
n ¹	252	263	309	279
A l'inclusion (%) (moyenne ± écart type)	7,85 ± 0,043	7,83 ± 0,040	7,98 ± 0,039	7,97 ± 0,047
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type)²	-0,48 ± 0,059	-0,55 ± 0,056	-0,55 ± 0,058	-0,61 ± 0,048
Comparaison à l'association MET+SU ²				
différence (%)	0,07		0,06	
IC95%	(- 0,09 ; 0,23)		(- 0,09 ; 0,20)	
p	NS		NS	
Analyse en PP				
n ¹	198	216	250	218
A l'inclusion (%) (moyenne ± écart type)	7,84 ± 0,049	7,84 ± 0,041	7,97 ± 0,043	7,92 ± 0,051
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type) ²	-0,60 ± 0,055	-0,59 ± 0,059	-0,56 ± 0,061	-0,64 ± 0,049
Comparaison à l'association MET+SU ²				
différence (%)	-0,01		0,09	
IC95%	(- 0,17 ; 0,15)		(- 0,07 ; 0,24)	
p	NS		NS	

1. Nombre de patients ayant une valeur à l'inclusion et ayant effectué au moins une visite après l'inclusion
2. Analyse de covariance à mesures répétées avec ajustement en fonction de l'HbA1c à l'inclusion

L'analyse per protocole a montré qu'AVANDIA en association à la metformine ou à un sulfamide a été non inférieure à l'association metformine + sulfamide en termes de variation moyenne de l'HbA1c. Ces résultats sont confirmés dans la population ITT.

Critère de jugement secondaire :

Tableau 14 : variation de la glycémie à jeun à 18 mois par rapport à la valeur initiale

	Insuffisamment contrôlés par MET		Insuffisamment contrôlés par SU	
	MET + RSG	MET + SU	SU + RSG	SU + MET
Analyse en ITT				
N	252	263	301	272
A l'inclusion (mmol/l) (moyenne ± écart type)	9,6 ± 0,15	9,6 ± 0,14	10,1 ± 0,15	10,2 ± 0,13
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type)	-1,53 ± 0,126	-1,18 ± 0,145	-1,96 ± 0,152	-1,62 ± 0,129
Comparaison à l'association MET+SU				
Moyenne	-0,36		-0,34	
IC95%	(- 0,74 ; 0,02)		(- 0,73 ; 0,05)	
p	NS		NS	
Analyse en PP				
N	198	216	250	218
A l'inclusion (%) (moyenne ± écart type)	9,6 ± 0,17	9,6 ± 0,15	10,2 ± 0,15	10,2 ± 0,15
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ± écart type)	-1,74 ± 0,130	-1,20 ± 0,165	-2,12 ± 0,152	-1,71 ± 0,139
Comparaison à l'association MET+SU				
différence (%)	-0,54		-0,41	
IC95%	(- 0,95 ; - 0,13)		(- 0,82 ; - 0,01)	
p	0,011		0,047	

A 18 mois, dans la population PP, une baisse statistiquement significative de la glycémie à jeun a été observée dans les groupes traités par l'association AVANDIA + metformine et AVANDIA + sulfamide par rapport à l'association metformine + sulfamide. Dans la population ITT, les différences ne sont pas significatives.

4.2. Tolérance

4.2.1. Etude ADOPT :

Tableau 15 : Principaux événements indésirables

	RSG N = 1 456	MET N = 1 454	GLI N = 1 441
Patients ayant présenté au moins un événement indésirable	1 338 (91,9%)	1 341 (92,2%)	1 321 (91,7%)
Maladie cardiovasculaire	62 (4,3%)	58 (4,0%)	41 (2,8%)
Infarctus du myocarde			
Fatal	2 (0,1%)	2 (0,1%)	3 (0,2%)
Non fatal	25 (1,7%)	21 (1,4%)	15 (1,0%)
Insuffisance cardiaque congestive	22 (1,5%)	19 (1,3%)	9 (0,6%)
AVC	16 (1,1%)	19 (1,3%)	17 (1,2%)
Maladie vasculaire périphérique	36 (2,5%)	27 (1,9%)	31 (2,2%)
Événement gastro-intestinal	335 (23,0%)	557 (38,3%)	316 (21,9%)
Nausée	112 (7,7%)	170 (11,7%)	99 (6,9%)
Vomissement	58 (4,0%)	84 (5,8%)	45 (3,1%)
Diarrhée	129 (8,9%)	345 (23,7%)	142 (9,9%)
Inconfort abdominal	161 (11,1%)	224 (15,4%)	163 (11,3%)
Hypoglycémie	142 (9,8%)	168 (11,6%)	557 (38,7%)
Prise de poids	100 (6,9%)	18 (1,2%)	47 (3,3%)
Œdème	205 (14,1%)	104 (7,2%)	123 (8,5%)

Des événements cardiovasculaires ont été rapportés chez 62 patients du groupe rosiglitazone, 58 du groupe metformine, 41 du groupe glibenclamide.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans chaque groupe de traitement ont été : oedèmes et prise de poids dans le groupe rosiglitazone, hypoglycémies dans le groupe glibenclamide et événements indésirables d'ordre gastro-intestinal dans le groupe metformine.

Le nombre de patients ayant présenté un événement indésirable ayant conduit à une sortie d'étude a été comparable dans les groupes rosiglitazone (11,7%) et metformine (12,5%), mais plus élevé dans le glibenclamide (16,0%). Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à une sortie d'étude ont été les oedèmes périphériques (0,8%) et les prises de poids (0,8%) dans le groupe rosiglitazone, les hypoglycémies (4,9%) et hyperglycémies (1,7%) dans le groupe glibenclamide et les diarrhées (2,8%) et hyperglycémies (1%) dans le groupe metformine.

- prise de poids :

Une prise de poids a été observée chez 6,9% des patients sous rosiglitazone, 3,3% des patients sous glibenclamide et 1,2% des patients sous metformine.

Tableau 16 : Variation de la prise de poids à 48 mois versus état initial

Poids	RSG N=1391	GLY/GLIB N=1329	MET N=1397
Moyenne ± écart type à l'état initial	91.61±19.72	92.30±20.10	91.77±18.69
Variation à 48 Mois ± écart type	4.33±0.20	1.81±0.22	-2.52±0.20
IC 95%	[3.94 ;4.72]	[1.39 ; 2.24]	[-2.92 ; -2.13]
RSG vs groupe témoin			
Moyenne ajustée (IC 95%)	-	2.52 (1.95, 3.09)	6.85 (6.31, 7.40)
p	-	<0.0001	<0.0001

Une différence statistiquement significative sur la variation de la prise de poids a été observée entre les différents groupes de traitement. A 48 mois, le poids moyen a augmenté de 4,3 kg par rapport à la

valeur à l'inclusion dans le groupe rosiglitazone, de 1,8 kg dans le groupe sulfamide mais a diminué de 2,5 kg dans le groupe metformine.

- survenue de fractures :

Suite à une synthèse de la littérature réalisée dans le 13ème PSUR AVANDIA, ayant porté sur les effets des glitazones sur l'os, une analyse des fractures dans les études au long cours avait été planifiée, notamment dans l'étude ADOPT.

Tableau 17 : Fractures survenues au cours de l'étude (analyse post hoc)

	RSG N=1456 n (%)	MET N=1454 n (%)	GLI N=1441 n (%)
Femmes	N=645	N=590	N=605
Total	60 (9,3)	30 (5,1)	21 (3,5)
Membres inférieurs	36 (5,6)	18 (3,1)	0
dont Hanche	2 (0,3)	2 (0,3)	0
Vertèbres	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Membres supérieurs	22 (3,4)	10 (1,7)	9 (1,5)
Hommes	N=811	N=864	N=836
Total	32 (4,0)	29 (3,4)	28 (3,4)
Membres inférieurs	10 (1,2)	13 (1,5)	16 (1,9)
dont Hanche	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Vertèbres	3 (0,4)	0	1 (0,1)
Membres supérieurs	10 (1,2)	7 (0,8)	10 (1,2)

Le nombre total de patients ayant présenté une fracture au cours de l'étude a été plus important dans le groupe rosiglitazone. Chez les hommes, l'incidence observée a été similaire pour les trois groupes de traitement.

4.2.2. Etude RECORD⁷ :

En juin 2007, suite à la méta-analyse de Nissen mettant en cause une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et de décès de cause cardiovasculaire sous rosiglitazone, le groupe de travail de l'étude RECORD a publié les résultats d'une analyse intermédiaire (initialement non prévue au protocole) des événements et décès d'origine cardiovasculaire sous rosiglitazone.

L'étude RECORD est un essai randomisé ouvert, évaluant l'efficacité de la rosiglitazone en prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez 4 447 patients diabétiques de type 2 (2 220 sous rosiglitazone, 2 227 sous metformine + sulfamide). L'analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi moyen de 3,75 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite évaluant les hospitalisations et les décès de cause cardiovasculaire.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe rosiglitazone et le groupe contrôle pour ce qui concerne le critère composite (HR : 1,08 ; IC95 : 0,89 à 1,31), la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,83 ; IC95 : 0,51 à 1,36) ou en termes de risque d'infarctus du myocarde (HR : 1,16 ; IC95 : 0,75 à 1,81, p=0,5). Cependant, l'intervalle de confiance de ce dernier résultat ne permet pas d'exclure l'existence d'une augmentation modérée de l'incidence des infarctus du myocarde.

Les patients du groupe rosiglitazone ont un risque statistiquement plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive que les patients du groupe contrôle metformine + sulfamide (HR=2,24, IC 95% [1,27-3,97], p=0,006).

4.2.3. Autres données spécifiques à la tolérance cardiovasculaire :

Plusieurs méta-analyses d'essais randomisés se sont intéressées aux effets d'un traitement par glitazones sur la mortalité cardiovasculaire et l'incidence des accidents liés à l'ischémie myocardique.

⁷ Home PD et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357 : 1-11

Les controverses provoquées par ces méta-analyses ont suscité la publication de plusieurs études épidémiologiques comparant des cohortes de patients traités par rosiglitazone à des cohortes de patient ne recevant pas de rosiglitazone. Étant donné le faible niveau de preuves apporté par la comparaison de groupes non constitués par randomisation, ces études épidémiologiques ne seront pas analysées. Seules les méta-analyses seront décrites.

Métab-analyse GSK :

En août 2005, GSK a réalisé, à partir de son registre d'essais cliniques, une méta-analyse de 42 essais randomisés (14 237 patients) comparant rosiglitazone versus placebo ou autre antidiabétique oral (metformine, sulfamides). L'objectif était d'estimer le risque de développer ou d'aggraver une ischémie cardiaque sous rosiglitazone. Plus de 70 % des patients inclus dans ces essais n'avaient pas de maladie cardiovasculaire connue. L'incidence globale des événements spécifiques associés à une ischémie myocardique a été plus élevée dans les stratégies thérapeutiques incluant la rosiglitazone qu'avec les traitements comparateurs (placebo, metformine, sulfamides), soit 1,99% versus 1,51% (HR=1,31 IC 95% [1,01 ; 1,70]).

Après la publication en 2006 de l'essai ADOPT, essai à long terme ayant inclus 4 360 patients, les résultats de celui-ci ont été combinés par GSK à la méta-analyse précédente. Après avoir intégré ces résultats, le risque d'infarctus du myocarde est resté significativement augmenté sous rosiglitazone (RR : 1,46 ; IC95 : 1,01 à 2,1), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire (RR : 1,3 ; IC95 : 0,7 à 2,4).

Métab-analyse de Nissen⁸ :

Cette méta-analyse de 42 essais randomisés (27 847 patients) comparant la rosiglitazone versus placebo ou un autre antidiabétique oral a montré un risque d'infarctus du myocarde significativement augmenté sous rosiglitazone (HR : 1,43 ; IC95 : 1,03 à 1,98, p=0,03), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, mais l'intervalle de confiance ne permet pas d'exclure un doublement de la mortalité cardiovasculaire (RR : 1,64 ; IC95 : 0,98 à 2,74, p=0,06).

Métab-analyse de la FDA :

En juillet 2007, la FDA a présenté les résultats d'une méta-analyse de 42 essais randomisés en double aveugle (14 237 patients). Selon cette méta-analyse, le risque d'événements liés à une ischémie myocardique a été significativement plus élevé sous rosiglitazone (HR : 1,4 ; IC95 : 1,1 à 1,8) que sous comparateur, principalement placebo.

Métab-analyse de Singh⁹ :

Cette méta-analyse a pris en compte les principales critiques faites à l'encontre de la méta-analyse de Nissen, et a inclus les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai RECORD. Quatre essais randomisés d'une durée minimale de 12 mois ont été inclus dans cette méta-analyse (14 291 patients : 6 421 sous rosiglitazone, 7 870 sous comparateur) qui a évalué le risque cardiovasculaire à long terme de la rosiglitazone. Selon cette méta-analyse, le risque d'infarctus du myocarde (HR : 1,42 ; IC95 : 1,06 à 1,91, p=0,02) et d'insuffisance cardiaque (RR= 2,09 [1,52 ; 2,88], p<0,001) ont été significativement augmentés sous rosiglitazone, sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire (RR : 0,90 ; IC95 : 0,63 à 1,26, p NS).

Métab-analyse de Lago¹⁰ :

Cette méta-analyse a évalué le risque de survenue d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de décès d'origine cardiovasculaire (CV), chez les patients pré-diabétiques ou diabétiques de type 2 traités par glitazones, sur la base d'une analyse des études randomisées en double aveugle concernant les glitazones rapportant un risque estimé ou une fréquence d'ICC et de mortalité CV. Cette méta-analyse confirme le risque d'ICC liée aux glitazones, sans surmortalité associée.

Sur la base de 7 études identifiées répondant aux critères de sélection, (5 études rosiglitazone, 14 491 patients et 2 études pioglitazone, 5 700 patients dont PrOACTIVE), regroupant 20 191 patients, le risque de survenue d'IC est plus élevé sous glitazones que sous comparateurs : au total, 360 ICC ont été rapportées parmi les 20 191 patients pré-diabétiques et diabétiques, 214 dans le

⁸ Nissen SE et al. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 1-15

⁹ Singh S. et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. JAMA 2007; 298: 1189-95

¹⁰ Lago RM et al. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136

groupe glitazone (9 360), et 146 dans le groupe comparateur (10 831) ; RR=1.72 [1,21 ; 2,42], p =0,002 ; dans le sous groupe pioglitazone 256 ICC, RR=1,32 [1,04 ;1,68], p =0.02, dans le groupe rosiglitazone (n=104), RR = 2,18 [1,44 ; 3,32], p=0,0003

En revanche, le risque de décès cardio vasculaire n'est pas significativement augmenté avec l'une ou l'autre des glitazones RR=0,93 IC95% [0,67 ; 1,29], p NS.¹¹

4.2.4. Modifications du RCP en termes de tolérance :

Depuis son dernier examen par la commission de la Transparence, le RCP d'AVANDIA a été modifié avec un renforcement du chapitre mises en garde et précaution d'emploi du RCP (notamment renforcement de l'information concernant les rétentions hydriques et insuffisance cardiaque, renforcement du paragraphe prise de poids).

Les principales modifications ont porté sur :

L'association avec l'insuline

Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée dans les essais cliniques quand la rosiglitazone est utilisée en association à l'insuline. L'insuline et la rosiglitazone étant toutes les deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème et pourrait accroître le risque de cardiopathie ischémique. L'insuline ne doit être ajoutée à un traitement par rosiglitazone que dans des cas exceptionnels et sous surveillance étroite.

L'ischémie myocardique

Les données disponibles indiquent que le traitement avec la rosiglitazone pourrait être associée à une augmentation du risque d'ischémie myocardique (voir la section 4.8). Les données cliniques chez les patients présentant une cardiopathie ischémique et/ou une artériopathie périphérique sont limitées. Par conséquent, par mesure de précaution, l'utilisation de la rosiglitazone est déconseillée chez ces patients, particulièrement ceux présentant des symptômes d'ischémie myocardique.

Le syndrome coronarien aigu (SCA)

Les patients présentant un SCA n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques contrôlés avec la rosiglitazone. En raison d'un potentiel développement d'une insuffisance cardiaque chez ces patients, la rosiglitazone ne doit par conséquent pas être initiée chez les patients présentant un événement coronarien aigu et doit être arrêtée pendant la phase aiguë (voir section 4.3).

Un risque fracturaire a été identifié chez des femmes traitées par rosiglitazone dans les études et au cours du suivi de pharmacovigilance et a été porté à l'attention des prescripteurs (*lettre aux prescripteurs avril 2007*). Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des femmes traitées par la rosiglitazone.

4.2.5. Réévaluation par l'EMA :

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des glitazones par l'EMA (octobre 2007) a confirmé un rapport bénéfice/risque favorable des glitazones (pioglitazone et rosiglitazone) dans le traitement du diabète de type 2.¹²

4.3. Conclusion

- en termes d'efficacité :

Dans l'étude ADOPT, évaluant l'efficacité à long terme de la rosiglitazone en monothérapie comparée à celle de la metformine ou d'un sulfamide, une différence statistiquement significative en faveur de la rosiglitazone par rapport aux deux autres groupes de traitement a été observée sur le critère de jugement principal, échec de la monothérapie. Cependant, la pertinence de l'outil de mesure de ce critère de jugement est discutable. En effet, l'échec de la monothérapie a été fondé sur la mesure de la glycémie et non sur l'hémoglobine glyquée qui est la variable la mieux corrélée au risque de complications.

Dans l'étude RECORD, une analyse intermédiaire à 18 mois a montré la non infériorité de la rosiglitazone associée à la metformine ou à un sulfamide par rapport à la bithérapie metformine +

¹¹ Les résultats sont à prendre avec précaution compte tenu notamment de la non exhaustivité des études analysées, d'une définition hétérogène des IC, sans validation systématique par un comité scientifique indépendant, de la population non homogène concernée (patients pré-diabétiques, diabétiques, syndrome métabolique).

¹² www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf - 2007-10-18

sulfamide en termes de réduction d'HbA1c. Cependant, les différences observées en termes de réduction d'HbA1c sont modestes.

Ainsi, les données nouvelles d'efficacité ne permettent pas de recommander l'utilisation préférentielle de la rosiglitazone en monothérapie et en bithérapie.

Aucune nouvelle étude clinique évaluant la trithérapie orale n'a été fournie.

- **en termes de tolérance :**

Dans les études déposées, les profils de tolérance ont été conformes aux événements indésirables connus pour les différentes molécules évaluées : œdèmes et prise de poids pour la rosiglitazone, hypoglycémies pour les sulfamides, troubles gastro-intestinaux pour la metformine.

Un nouveau risque a été identifié, la survenue de fractures. L'étude ADOPT a montré une incidence plus élevée des fractures, principalement des os du pied et des mains, chez les femmes traitées par rosiglitazone (9,3%) par rapport à celles traitées par metformine (5,1%) et glibenclamide (3,5%).

Quatre méta-analyses ont évalué le risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique sous rosiglitazone. Ces méta-analyses ont en grande partie été réalisées à partir des mêmes essais randomisés. Toutes quatre ont montré une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie cardiaque sous rosiglitazone. Aucune méta-analyse n'a mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire sous rosiglitazone. Les essais inclus dans ces méta-analyses ont des faiblesses méthodologiques, notamment le fait que la plupart n'ont pas été conçus pour évaluer les effets cardiovasculaires de la rosiglitazone. Cependant, les résultats sont concordants.

Les données disponibles indiquent donc que la rosiglitazone serait associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique.

Une seule méta-analyse a évalué l'effet de la pioglitazone sur l'incidence des infarctus du myocarde. D'après celle-ci, il est peu probable que la pioglitazone augmente le risque d'infarctus du myocarde¹³.

Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité de survenue d'infarctus du myocarde et d'ischémie cardiaque sous traitement par rosiglitazone ne peut être exclue. Un nouveau risque a été identifié, la survenue de fractures sous traitement par rosiglitazone.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service Médical Rendu

En monothérapie orale, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez les patients en particulier en surpoids

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

Ces spécialités entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes notamment en termes de tolérance cardiovasculaire et de risque de survenue de fractures chez la femme.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités (IAG, sulfamides hypoglycémifiants, glinides).

Il s'agit d'un traitement de seconde intention dont la place dans la stratégie thérapeutique est limitée.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. La sous population de patients ne pouvant recevoir de metformine qui bénéficient d'une monothérapie par AVANDIA, représente du fait de sa taille plus restreinte, un fardeau faible.

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

¹³ Lincoff M et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomised trials. JAMA 2007;298:1180-8

Les spécialités AVANDIA en monothérapie n'ont pas apporté d'élément permettant de conclure à un effet favorable sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Compte tenu de nouvelles données sur les risques de ce traitement (notamment, infarctus du myocarde, ischémie cardiaque, risque de fracture osseuse chez la femme) et de l'existence d'alternatives préférables en monothérapie, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de la part des spécialités AVANDIA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités AVANDIA dans cette indication.

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

Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est modéré.

En bithérapie orale, en association à la metformine en particulier chez les patients en surpoids ou en association à un sulfamide hypoglycémiant en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine

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

Ces spécialités entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes notamment en termes de tolérance cardiovasculaire et de risque de survenue de fractures chez la femme.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités, en association à la metformine (metformine+sulfamide ou glinide, metformine+ IAG), ou en association à un sulfamide en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine (sulfamide + IAG). Aucune n'a clairement démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité.

Il s'agit d'un traitement de seconde intention.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. La sous population de patients bénéficiant d'une bithérapie AVANDIA-metformine ou bénéficiant d'une bithérapie AVANDIA-sulfamide en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, représente un fardeau modéré.

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

Les spécialités AVANDIA en bithérapie n'ont pas apporté d'élément permettant de conclure à un effet favorable sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Compte tenu de nouvelles données sur les risques de ce traitement (notamment, infarctus du myocarde, ischémie cardiaque, risque de fracture osseuse chez la femme) et de l'existence d'alternatives en bithérapie, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de la part des spécialités AVANDIA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités AVANDIA dans cette indication.

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

Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est modéré.

En trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale :

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

Ces spécialités entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes notamment en termes de tolérance cardiovasculaire et de risque de survenue de fractures chez la femme.

Il existe des alternatives orales à ces spécialités.

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. La sous population de patients mal contrôlés par une association de deux antidiabétiques oraux (ADO) représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique*, notamment pour cette sous population de patients sous bithérapie orale.

Faute de démonstration d'un effet favorable de la trithérapie comprenant les spécialités AVANDIA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, ou, au minimum, d'un effet bénéfique prolongé sur l'Hb1Ac et compte tenu des possibilités autres que la trithérapie avec AVANDIA (autres trithérapies, insulinothérapie), l'impact des spécialités AVANDIA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est toujours pas quantifiable. Et, il est considéré comme inexistant, compte tenu des données récentes sur les risques de ce traitement (troubles cardiovasculaires, œdème, œdème maculaire, risque de fracture osseuse chez la femme, prise de poids).

Les spécialités AVANDIA n'apportent donc pas de réponse au besoin de santé publique identifié y compris pour la sous-population des patients mal contrôlés sous bithérapie orale qui sont dans l'impossibilité de recourir à l'insulinothérapie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités AVANDIA dans cette indication.

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

Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est modéré.

5.2. Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données nouvelles d'efficacité et de tolérance, les spécialités AVANDIA n'apportent pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale par rapport aux antidiabétiques oraux actuellement disponibles.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

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

Ces recommandations n'intègrent pas dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des

patients atteints d'un diabète de type 2, deux traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM novembre 2006) et la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM mars 2007).

Selon ces recommandations :

Au stade de la monothérapie :

Chez les sujets en surpoids, du fait des données de l'étude UKPDS, la metformine est le traitement de choix en première intention.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de l'alphaglycosidase (surtout s'il existe une hyperglycémie post-prandiale) sont proposés.

Si l'indice de masse corporelle est inférieur à 27 on peut opter en première intention pour un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), principalement si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

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
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglycosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication de celle-là.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglycosidases (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)

Les deux principaux éléments de décision sont :

- une insulinopénie prédominante et l'élévation progressive de l'HbA1c en particulier associée à un IMC < 27 kg/m² orientant vers une association metformine + insulinosécréteur : sulfamide (recommandation de grade B) ou glinide (recommandation de grade C), après s'être assuré de l'absence de cétonurie pouvant témoigner d'un passage à l'insulinorequérance dans le cadre d'un diabète de type 2.
- une surcharge pondérale marquée, en faveur d'une insulino-résistance prédominante associée à un IMC > 27 kg/m² orientant vers une association metformine + glitazone (Accord professionnel). Il convient de garder à l'esprit que le délai d'obtention d'un effet hypoglycémiant est plus long à obtenir avec une glitazone qu'avec les autres ADO.

La faible tolérance digestive de l'association metformine + inhibiteur des alphaglycosidases peut constituer un facteur limitant son utilisation.

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)¹⁴

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 alphaglycosidases intestinales

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

Place d'AVANDIA :

Dans son indication en monothérapie orale, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, la Commission considère que la place d'AVANDIA est limitée en l'état actuel des connaissances compte tenu d'un rapport effets/effets indésirables faible et de l'existence d'alternatives médicamenteuses.

En bithérapie orale, la Commission considère que les spécialités AVANDIA représentent une alternative orale à l'adjonction d'un sulfamide ou d'un glinide ou d'un IAG à la metformine.

Dans son indication en trithérapie orale, la Commission considère que l'utilisation d'AVANDIA doit concerner les patients diabétiques de type 2, traités par l'association metformine et sulfamide n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées. Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2

5.4. Population cible

Selon les indications de l'AMM, la population cible des spécialités AVANDIA telle que définie dans le libellé d'AMM comprend 3 sous populations de patients diabétiques de type 2 :

Pour l'indication en monothérapie :

- les patients, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée (sous population 1 a)
- les patients sous monothérapie par metformine et qui présentent une intolérance à celle ci (sous population 1 b)

Pour l'indication en bithérapie orale :

- les patients, en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant (sous population 2)
- les patients intolérants à la metformine ou chez lesquels la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant (sous population 3)

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 (CNAMTS)¹⁵ 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 et est restée constante entre 2006 et 2007, le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients¹⁶.

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 patients diabétiques de type 2 sont traités par un ADO sans insuline, 24% par metformine seule, 21,6% par sulfamide seul.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %.

Le pourcentage de patients ayant une contre indication à la metformine et pouvant recevoir une glitazone est mal connu. On fait l'hypothèse que 10% des patients présenteraient une telle contre indication.

Le pourcentage de patients ayant une intolérance à la metformine est peu documenté¹⁷. On fait l'hypothèse que 10% des patients seraient concernés. (Au sein de ce groupe, le pourcentage de patients pouvant recevoir une glitazone n'est pas connu).

Sous population 1 a :

- Le nombre de diabétiques de type 2 traités par un régime seul est estimé à environ 200 000 patients (Ricordeau 2000, Detournay et coll 2000)
- parmi eux 68% n'atteindrait pas l'objectif thérapeutique (HA1c>6,5%)

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

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

17 Krentz, Drugs 2005 : 65 (3) :385-411

- Le pourcentage de patients ayant une contre indication à la metformine et pouvant recevoir une glitazone est mal connu. On fait l'hypothèse que 10% des patients présenteraient une telle contre indication (avis d'expert).

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et chez lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison d'une contre indication représenterait donc 13 600 patients.

Sous population 1 b :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités par metformine seule

- 10% présenterait une intolérance à la metformine²⁸ et pourraient être mis sous glitazones

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et chez lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison d'une intolérance représenterait donc 45 000 patients.

Sous population 2 :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités par metformine seule

- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%.

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et par un traitement correctement mené par la metformine représenterait donc 307 000 patients

Sous population 3 :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 21,2% sont traités par sulfamide seul

- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %

- 20% aurait une contre indication ou une intolérance à la metformine.

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et par un traitement correctement mené par sulfamide représenterait donc 55 300 patients.

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, 42,5% des patients des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) et 37,9% sont obèses (IMC supérieure à 30 kg/m²). Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle des glitazones, la population cible des glitazones serait alors de 47 200 patients en monothérapie et de 246 900 en association à la metformine.

Sur ces bases, la population cible d'AVANDIA en monothérapie c'est-à-dire celle des patients insuffisamment contrôlée par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée s'élèverait donc à 58 700 personnes, dont 47 200 personnes seraient en surpoids.

En bithérapie, celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par metformine seule à 307 000 personnes, dont celle en surpoids à 246 900 personnes.

Celle des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par sulfamide seule et chez qui la metformine est mal tolérée ou contre indiquée à 55 300 personnes, soit un nombre total de patients correspondant aux indications en monothérapie ou en bithérapie orale de l'ordre de 421 100 personnes dont 349 500 serait en surpoids.

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.

D'après les résultats d'ECODIA 2, 42,5% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids (IMC

entre 25 et 30kg/m²) et 37,9% sont obèses (IMC supérieure à 30 kg/m²).

Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle de l'indication en trithérapie orale des spécialités AVANDIA, la population cible serait alors au maximum de 191 600 patients.

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

- La Commission de la Transparence souhaite que lui soit présentés les résultats de l'étude observationnelle AVANCE, demandée par la Commission dans son avis du 24 mars 2004, en cours lorsqu'ils seront disponibles

- Avis favorable au renouvellement d'inscription de l'ensemble de la gamme des spécialités AVANDIA 2 mg, 4 mg et 8 mg.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 35%