



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 novembre 2010

AVANDIA 2 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 355 353-8)

B/56 (CIP : 355 355-0)

B/168 (CIP : 371 696-3)

B/180 (CIP : 371 698-6)

AVANDIA 4 mg, comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 355 357-3)

B/56 (CIP : 355 361-0)

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 (procédure centralisée) : 11 juillet 2000, renouvelée le 26 mai 2010

AVANDAMET 1 mg / 500 mg, comprimés pelliculés

B/112 (CIP : 363 498-1)

B/336 (CIP : 371 704-6)

B/360 (CIP : 371 705-2)

AVANDAMET 2 mg / 500 mg, comprimés pelliculés

B/112 (CIP : 363 499-8)

B/336 (CIP : 371 706-9)

B/360 (CIP : 371 707-5)

AVANDAMET 2 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 365 144-2)

B/168 (CIP : 371 708-1)

B/180 (CIP : 371 709-8)

AVANDAMET 4 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés

B/56 (CIP : 365 145-9)

B/168 (CIP : 371 710-6)

B/180 (CIP : 371 711-2)

rosiglitazone / metformine

Liste I

Code ATC : A10BD03

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 20 octobre 2003, rectifiée le 26 mars 2010

Sécurité Sociale (35%) - Collectivités

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

Motif de la demande : Réévaluation du Service Médical Rendu en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

rosiglitazone pour les spécialités AVANDIA

rosiglitazone / metformine pour les spécialités AVANDAMET

1.2. Indications

Pour les spécialités AVANDIA :

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

en monothérapie :

- chez les adultes (en particulier les adultes 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 adultes (en particulier les adultes en surcharge pondérale), insuffisamment équilibrés par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée
- un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les adultes 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 adultes (en particulier les adultes en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.

Pour les spécialités AVANDAMET (association fixe de rosiglitazone et de metformine) :

« Traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule ;
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée. »

1.3. Posologie (cf RCP)

Pour les spécialités AVANDIA

« 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 une à deux fois par jour (soit en une dose par jour, soit en deux doses fractionnées).

Populations particulières

Sujet âgé ≥ 65 ans (voir rubrique 4.4 du RCP rétention hydrique et insuffisance cardiaque)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 du RCP 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.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la rosiglitazone chez les enfants 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. »

Pour les spécialités AVANDAMET

« Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg/jour de rosiglitazone plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée d'AVANDAMET est de 8 mg de rosiglitazone plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine par jour.

La dose quotidienne totale d'AVANDAMET doit être administrée en deux doses fractionnées. Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

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

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

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant)

- Patient sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié, AVANDAMET peut être débuté à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. 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.
- Patient sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

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 AVANDAMET.

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min.

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge. »

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 pré-coma diabétique. »¹

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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

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

A : Voies digestives et métabolisme
A10 : Médicaments du diabète
A10B : Antidiabétiques oraux
A10BD : Association d'antidiabétiques oraux
A10BD03: rosiglitazone / metformine

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)
 - 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 : ACTOS (pioglitazone)

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 hypoglycémiant
 - glinides
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), *les spécialités à base de sitagliptine ont obtenu l'indication en monothérapie mais n'ont pas encore été évaluées par la Commission*
- en bithérapie :
 - 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 hypoglycémiant
 - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - glinide
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
 - incrétino mimétique par voie injectable
 - 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 alphaglucosidases intestinales
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
 - 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
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), *seule la sitagliptine est indiquée en trithérapie*

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Avis de la Commission du 22 novembre 2000

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

SMR : Compte tenu des indications octroyées à la rosiglitazone, une comparaison avec une association metformine + sulfamide hypoglycémiant (chez des patients ne présentant pas de contre-indication à la metformine) aurait été utile pour situer l'intérêt de ce nouvel antidiabétique oral.

Le service médical rendu par AVANDIA est **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

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.

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.

Avis de la Commission du 15 octobre 2008

(réévaluation du SMR et de l'ASMR, renouvellement d'inscription des spécialités AVANDIA)

SMR dans toutes ses indications : Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est **modéré**.

ASMR : 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.

AVANDAMET 1 mg / 500 mg, 2 mg / 500 mg, 2 mg / 1000 mg, 4 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés (Maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine)

Avis de la Commission du 7 avril 2004

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

SMR important

ASMR V par rapport à l'association non fixe des 2 mêmes principes actifs.

Avis de la Commission du 31 mai 2006

- AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée.

SMR important

ASMR : AVANDAMET, association fixe de rosiglitazone et de metformine, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à l'association non fixe des deux principes actifs.

Avis de la Commission du 15 octobre 2008 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)

SMR dans toutes ses indications : Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu est **modéré**.

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

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Suite à la publication de données relatives à la tolérance notamment cardiovasculaire des spécialités à base de rosiglitazone, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer ces spécialités. La firme en a été informée par courrier le 15 juillet 2010, pour déposer l'ensemble des données permettant de réévaluer le Service Médical Rendu par ces spécialités.

La Commission de la transparence s'est saisie, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, de la réévaluation des spécialités AVANDIA et AVANDAMET indépendamment de l'issue que les instances d'enregistrement européenne et française donneront à la suspension des AMM de ces spécialités, que cette suspension soit levée ou non à l'avenir.

La firme a ainsi fourni dans son dossier déposé le 9 septembre 2010, 2 études d'efficacité :

- l'étude ADOPT, déjà examinée par la Commission et dont les conclusions vont être rappelées dans ce document (cf avis du 15 octobre 2008 pour les résultats détaillés) ;
- l'étude RECORD avec des résultats à 5,5 ans. En 2008, la Commission avait analysé les résultats de l'analyse intermédiaire à 18 mois.

Les données de tolérance, fournies sont:

- les résultats de l'étude RECORD à 5,5 ans,
- le rappel des résultats des méta-analyses évaluées en 2008 ainsi que leurs mises à jour (méta-analyses de Nissen, de la FDA et de GSK),
- les résultats d'études observationnelles rétrospectives^{2, 3, 4, 5, 6, 7} qui ne seront pas décrits dans ce document du fait de la non transposabilité des données (profil de patients différents de ceux suivis en France, autres modalités de prise en charge thérapeutique).

² Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE et al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone JAMA. published online Jun 28, 2010; (doi:10.1001/jama.2010.920).

³ Loebstein R et al. Database Evaluation of the Effects of Long-Term Rosiglitazone Treatment on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes J Clin Pharm OnlineFirst, published on May 19, 2010 as doi:10.1177/0091270010368281.

Les résultats de l'étude observationnelle AVANCE réalisée en France et demandée par la Commission dans son avis du 24 mars 2004.

- 9 études parmi lesquelles :

- l'étude BARI2D⁸ (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) qui avait pour objectif d'évaluer le bénéfice cardiovasculaire de deux stratégies thérapeutiques chez des patients coronariens et diabétiques; en comparant dans un premier temps en termes de réduction de la mortalité une procédure chirurgicale (revascularisation précoce par angioplastie ou pontage coronarien) à un traitement médical intensifié de la coronaropathie, puis dans un second temps un traitement insulino-sensibilisateur (metformine et/ou glitazone) *versus* un traitement par insulino-sécréteur (insuline ou sulfamides)

- les études REFLECT-2 et REFLECT-5⁹ qui avaient pour objectif d'évaluer les effets de la rosiglitazone à libération prolongée (formulation non disponible en France) en traitement adjuvant du donépézil sur les capacités cognitives et la réponse clinique globale chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer dans sa forme légère à modérée

- l'étude DREAM¹⁰ (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) déjà déposée en 2008 qui évaluait l'impact de la rosiglitazone ou du ramipril *versus* placebo sur la progression du diabète de type 2 chez des patients ayant une intolérance au glucose ;

- l'étude STARR¹¹ (*STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone*) qui avait pour objectif d'évaluer les effets de la rosiglitazone *versus* le ramipril sur la progression du diamètre carotidien interne chez des patients présentant une intolérance au glucose ;

- l'étude APPROACH¹² (*Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone On Atherosclerosis in type 2 diabetes patients with Cardiovascular History*) qui avait pour objectif de comparer les effets de la rosiglitazone *versus* un sulfamide hypoglycémiant (le glipizide) sur la progression de l'athérosclérose coronaire chez des patients atteints de diabète de type 2 ;

- l'étude VICTORY¹³ (*VeIn Coronary aTherOsclerosis and Rosiglitazone after bypass surgerY*) qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de la rosiglitazone sur la prévention de l'évolution de l'athérosclérose dans des greffons veineux coronariens chez des patients diabétiques qui avaient déjà subi un pontage coronarien.

Ces études ne seront pas détaillées car elles n'ont pas évalué spécifiquement la rosiglitazone dans ses indications de l'AMM et ont porté pour les études APPROACH et VICTORY sur des critères intermédiaires.

- L'étude ACCORD¹⁴ (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) avait pour objectif d'évaluer les effets de 2 stratégies de prise en charge du diabète de type 2 (stratégie dite intensive *versus* stratégie standard) sur le taux d'événements indésirables

⁴ Juurlink DN et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study BMJ 2009;339:b2942.

⁵ Stockl KM et al. Risk of acute myocardial infarction in patients treated with thiazolidinediones or other antidiabetic medications. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009; 18: 166–174

⁶ Wertz DA et al. Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients Treated With Thiazolidinediones in a Managed Care Population. *Circ Outcomes*. 2010;3.

⁷ Bilik D et al. Thiazolidinediones, cardiovascular disease and cardiovascular mortality: translating research into action for diabetes (TRIAD). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 19: 715–721

⁸ The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *NEJM* 2009;360(24):2503-15.

⁹ Gold M, Alderton C et al. Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:131–146

¹⁰ DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006 ; 368 (9541) : 1096-105.

¹¹ Lonn EM et al. Effect of Ramipril and of Rosiglitazone on Carotid Intima-Media Thickness in People With Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2028–35

¹² Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP et al. Effect of Rosiglitazone on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2010;121:1176-1187

¹³ Bertrand OF, Poirier P, Rodés-Cabau J et al. Cardiometabolic effects of rosiglitazone in patients with type2 diabetes and coronary artery by passgrafts: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Atherosclerosis* 2010 DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.005.

¹⁴ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358:2545-59.

cardiovasculaires majeurs, chez des patients ayant des facteurs de risques cardiovasculaires. Cette étude ne sera pas décrite car les résultats spécifiques aux patients traités par rosiglitazone ne sont pas disponibles et les objectifs de contrôle glycémique¹⁵ de

chacune des 2 stratégies ne correspondent pas aux objectifs recommandés en France. Par ailleurs, cette étude a été arrêtée au bout de 3,5 ans suite à une augmentation de la mortalité dans le groupe de traitement intensif.

- l'étude VADT¹⁶ (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de 2 stratégies de prise en charge du diabète de type 2 (stratégie dite intensive versus stratégie standard) sur les événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Cette étude ne sera pas décrite car les résultats spécifiques aux patients traités par rosiglitazone ne sont pas disponibles et les objectifs de contrôle glycémique¹⁷ de chacune des 2 stratégies ne correspondent pas aux objectifs recommandés en France.

Seules les études comparatives réalisées dans les indications de l'AMM et permettant d'apprécier le bénéfice et le profil de tolérance des spécialités AVANDIA et AVANDAMET selon des critères cliniques seront décrites dans le présent document : les études ADOPT, RECORD, les 3 méta-analyses pré citées et l'étude post inscription AVANCE).

4.1. Efficacité

4.1.1. Etude ADOPT¹⁸

Cette étude, randomisée en double aveugle, précédemment évaluée par la Commission, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (4 à 6 ans) de la rosiglitazone en monothérapie comparée à celles de la metformine ou d'un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide) chez 4 351 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/l.

Pour rappel, les conclusions de la Commission dans son avis du 15 octobre 2008 ont été les suivantes : « *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 à 5 ans*¹⁹. *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.* »

4.1.2. Etude RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes)^{20, 21}

Cette étude de phase IV, d'une durée de 6 ans, avait été demandée par l'EMA afin d'évaluer l'impact d'AVANDIA associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant

¹⁵ Dans la stratégie dite intensive, l'objectif est l'atteinte d'un taux d'HbA1c<6%. Dans la stratégie standard, le taux d'HbA1c doit être compris entre 7 et 7,9%

¹⁶ Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. NEJM 2009;360:129-39.

¹⁷ Dans la stratégie dite intensive, l'objectif est l'atteinte d'un taux d'HbA1c<6%. Dans la stratégie standard, le taux d'HbA1c doit être compris entre 8 et 9%

¹⁸ Dernière publication : Kahn S E. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355 : 2427-43

¹⁹ 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.

²⁰ P.D. Home et al. Rosiglitazone RECORD study : glucose control outcomes at 18 months. 2007 Diabetes UK. Diabetic medicine, 24, 626 - 634

²¹ Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJV, for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

(glibenclamide, gliclazide ou glimépiride) sur les événements cardiovasculaires et la glycémie par rapport à la bithérapie de référence actuelle (metformine + sulfamide) selon des hypothèses de non infériorité.

En 2008, la Commission disposait des résultats d'une analyse intermédiaire à 18 mois, prévue au protocole, portant sur l'efficacité sur le contrôle glycémique (critère secondaire de jugement, n=1 122 patients). A 18 mois, la non infériorité de la rosiglitazone associée à la metformine ou à un sulfamide par rapport à la bithérapie metformine + sulfamide a été établie en termes de réduction d'HbA1c. Cependant, les différences observées par rapport à l'association metformine + sulfamide en termes de réduction d'HbA1c sont modestes.

A 5,5 ans, les différences observées en termes de réduction du taux d'HbA1c sont faibles :

- 0,26% entre l'association rosiglitazone + sulfamide et l'association metformine + sulfamide, $p < 0,0001$;
- 0,29% entre l'association rosiglitazone + metformine et l'association metformine + sulfamide, $p < 0,0001$.

4.2. Tolérance

4.2.1. Etude RECORD²² :

Rappel des conclusions de la réévaluation de 2008

En juin 2007, après la publication de la méta-analyse de Nissen mettant en évidence 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 metformine + rosiglitazone, 2 227 sous metformine + sulfamide). L'analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi moyen de 3,75 ans. Le critère principal de jugement était le délai de survenue d'un premier événement cardiovasculaire défini soit par une hospitalisation pour cause cardio-vasculaire (incluant infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC, angor instable, accident ischémique transitoire, revascularisation non programmée...), soit par un décès de cause cardiovasculaire (incluant infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC, mort subite, autres événements cardiovasculaires aigus, autres causes de mortalité cardiovasculaire, causes inconnues de décès).

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 .

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], $p=0,006$).

Données actualisées

La rosiglitazone devait être considérée comme non inférieure au groupe contrôle si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif de survenue d'un 1^{er} événement cardiovasculaire (critère principal de jugement) était $< 1,20$.

A 5,5 ans, le risque relatif de survenue d'un 1^{er} événement cardiovasculaire a été de 1,03 IC 95% [0,86 ; 1,23] dans la population per protocole. La non infériorité n'a pas été établie.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en termes de survenue d'infarctus de myocarde, d'AVC, de mortalité cardiovasculaire mais le risque relatif de survenue d'insuffisance cardiaque congestive a été plus important sous rosiglitazone (HR=2,10 IC 95% [1,35 ; 3,27], $p=0,001$).

²² Home PD et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357 : 1-11

Dans cette étude qui avait établi en 2007 le risque de survenue de fractures, l'analyse à long terme a confirmé l'incidence élevée de survenue de fractures RR=1,57 IC 95% [1,26 ; 1,97], p<0,001.

4.2.2. Autres données spécifiques à la tolérance cardiovasculaire :

Plusieurs méta-analyses d'essais randomisés ont concerné les effets d'un traitement par glitazones sur la mortalité cardiovasculaire et l'incidence des accidents liés à l'ischémie myocardique.

Méta-analyse GSK :

Rappel des conclusions de la réévaluation de 2008 par la Commission de la transparence

En aout 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 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 ; IC 95% [1,01 ; 2,1]), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire.

Données actualisées

Dix essais supplémentaires ont été inclus dans la méta-analyse qui a ainsi été mise à jour (soit au total 16 995 patients).

Les critères principaux de jugement sont restés l'évaluation du risque de survenue d'événements ischémiques myocardiques et le risque de survenue d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (critère composite incluant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les AVC non fatals).

Dans le groupe de traitement par rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs, le risque relatif de survenue d'événements ischémiques myocardiques a été de 1,09 IC 95% [0,89 ; 1,35], celui de survenue d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs de 1,12 IC 95% [0,79 ; 1,59].

Méta-analyse de Nissen²³ :

Rappel des conclusions de la réévaluation de 2008 par la Commission de la transparence

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 ; IC 95% [1,03 ; 1,98], p=0,03), sans modification statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire.

Données actualisées

La mise à jour de cette méta-analyse²⁴ publiée en 2010 a confirmé les résultats précédemment connus.

Cette méta-analyse actualisée a inclus 56 études cliniques (35 531 patients dont 19 509 traités par rosiglitazone, âgés en moyenne de 57,1 ans et avec un taux d'HbA1c moyen à

²³ 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

²⁴ Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. Arch Intern Med 2010

l'inclusion de 8,2%). L'analyse des études dans lesquelles au moins un événement a été observé a montré une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde sous rosiglitazone par rapport au groupe contrôle (OR=1,28 IC 95% [1,02 ; 1,63], p=0,04 en tenant compte des résultats de l'étude RECORD, OR= 1,39 IC 95% [1,02 ; 1,89], p=0,04 en ne tenant pas compte des résultats de l'étude RECORD). Il n'a pas été observé de différence en termes de mortalité cardiovasculaire.

Méta-analyse de la FDA :

Rappel des conclusions de la réévaluation de 2008 par la Commission de la transparence

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 ; IC 95% [1,1 ; 1,8]) que sous comparateur, principalement placebo. L'Odds Ratio de survenue d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs (critère composite incluant mortalité cardiovasculaire et mortalité toutes causes, incidence des AVC, des infarctus du myocarde, des événements ischémiques myocardiques et de l'insuffisance cardiaque) sous rosiglitazone par rapport aux comparateurs a été de 1,2 IC 95% [0,8 ; 1,9].

Données actualisées

En 2010, la FDA a mis à jour sa méta-analyse²⁵ en incluant les 10 mêmes études cliniques ajoutées par GSK dans sa méta-analyse (soit un total de 16 995 patients). Le comparateur était un placebo dans 46 des 52 études.

L'Odds Ratio de survenue d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs sous rosiglitazone par rapport au groupe contrôle a été de 1,44 IC 95% [0,95 ; 2,20].

Il n'a pas été constaté de différence en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire ni la fréquence des AVC.

L'analyse a cependant montré :

- une augmentation du risque d'infarctus du myocarde : OR=1,80 IC 95% [1,03 ; 3,25]
- une augmentation des événements liés à une ischémie myocardique : OR=1,34 IC 95% [1,07 ; 1,70]
- une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque : OR=1,93 IC 95% [1,30 ; 2,93].

Aux Etats-Unis, la FDA²⁶ a retrouvé 7 études cas-témoins et 14 études de cohortes ayant démontré un risque cardiovasculaire plus élevé sous rosiglitazone que sous pioglitazone. A l'heure actuelle, la FDA a renforcé les informations relatives à l'utilisation de la rosiglitazone.

4.2.3. Modifications du RCP en termes de tolérance :

Les RCP des spécialités AVANDIA et AVANDAMET avaient été modifiés en mars 2008 avec un renforcement du chapitre mises en garde et précaution d'emploi du RCP (notamment renforcement de l'information sur la rétention hydrique l'insuffisance cardiaque, et la prise de poids).

Les principales modifications avaient porté sur l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque quand la rosiglitazone est utilisée en association à l'insuline, la contre-indication chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu, la précaution d'emploi chez les patients ayant une cardiopathie ischémique et sur le risque de fractures au niveau des membres supérieurs et des membres inférieurs distaux.

²⁵ Callaghan F. Rosiglitazone Cardiovascular Safety Meta-Analysis. FDA. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. July 13-14, 2010.

²⁶ Food and Drug Administration. Briefing document: July 13-14, 2010 meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm191113.htm>)

Depuis, les RCP ont été à nouveau modifiés, notamment les chapitres 4.8 « Effet indésirables » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » qui incluent les données des études ADOPT et RECORD, les résultats de la méta-analyse réalisée par GSK concernant la sécurité cardiovasculaire et le risque fracturaire.

4.2.4. Principales données issues des PSUR et du suivi national de pharmacovigilance

Les données internationales de pharmacovigilance disponibles issues des PSUR (Periodic Safety Update Reports) couvrent la période du 26 mai 2007 au 25 mai 2010 pour AVANDIA et la période du 11 octobre 2007 au 10 octobre 2009 pour AVANDAMET.

Il a été observé :

- 1 067 cas d'événements cardiaques ischémiques sous AVANDIA et 138 sous AVANDAMET. La majorité des patients (94%) avaient un ou plusieurs facteurs de risque de survenue d'un événement cardiaque ischémique indépendamment du traitement par rosiglitazone (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité, coronaropathie, antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, tabagisme, antécédents familiaux de décès précoce par infarctus du myocarde).
- 93 cas de fractures sous AVANDIA et 19 cas sous AVANDAMET.

L'analyse des notifications spontanées du 01 juillet 2007 au 31 juillet 2010 au niveau national a montré que les effets les plus fréquemment notifiés ont été des oedèmes (principalement des oedèmes périphériques), des prises de poids, des insuffisances cardiaques, de la dyspnée, des anémies, des oedèmes maculaires avec troubles de la vision associés, ainsi que des affections gastro-intestinales chez les patients recevant AVANDAMET (en rapport avec la prise de metformine).

4.3. Résultats de l'étude post-inscription AVANCE

4.4.

L'étude post-inscription AVANCE a été demandée par la Commission de la transparence et le CEPS afin de décrire les conditions réelles d'utilisation de la rosiglitazone par les médecins généralistes et spécialistes et d'évaluer l'efficacité de ce traitement, le profil des patients traités, l'adéquation au RCP, l'observance, et la tolérance.

Au cours de cette étude, 1097 patients ont été inclus par 298 médecins. Les patients inclus étaient âgés de 61,1 ans en moyenne, 57% étaient des hommes et l'ancienneté du diagnostic du diabète était de 7,5 ans en moyenne. Par ailleurs, 42,6% étaient obèses et 43,8% en surpoids. Une insuffisance rénale, (clairance de la créatinine <à 60 ml/minute) a été retrouvée chez 12,4% des patients. Une atteinte cardiovasculaire a été rapportée pour 26% des patients inclus (HTA : 9,8%, atteinte coronaire : 7,3%, insuffisance cardiaque : 3,2%, artérite des membres inférieurs : 2,6% et une sténose carotidienne : 1,6%).

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,0% (40% des patients avaient une HbA1c supérieure à 8%). 51,9% des patients était sous bithérapie par voie orale, 29,6% en trithérapie, 16,4% en monothérapie et 2% en quadrithérapie ou avec un traitement comprenant une insuline.

Globalement, les indications figurant dans le RCP étaient respectées pour 758 des patients des 1 097 patients inclus (69,1%). Les cas de mésusage grave (non-respect des contre-indications telles qu'insuffisance cardiaque et cytolysse hépatique) ont concerné 6.7% des patients.

Après traitement, la proportion de patients une « HbA1c < 8% » et/ou une « baisse de l'HbA1c d'au moins 0,7 point » se situe entre 85% et 90% selon la visite de suivi et selon la spécialité de l'investigateur.

Un switch (arrêt de la rosiglitazone et prescription d'insuline au cours du même suivi) a été noté pour 6,1% des patients (10,3% pour les spécialistes et 3,4% pour les généralistes).

L'analyse de la tolérance a été réalisée selon 2 approches : la première se limitant à l'analyse des notifications spontanées d'EI, telle qu'initialement prévue par le protocole (54 patients concernés, soit 5,2% des patients de la population de tolérance), la deuxième plus active du dénombrement d'EI, mise en œuvre devant l'absence de notification spontanée d'événements signalés dans les cahiers d'observations des patients et attendus avec la rosiglitazone (148 patients concernés, soit 14,3%). La fréquence des effets indésirables ayant entraîné une modification ou un arrêt de traitement était de 4,4% selon la notification spontanée et de 11,5% (n=119) si l'on considère la notification spontanée et sollicitée.

Hormis les effets gastro-intestinaux (plutôt liés non pas à la rosiglitazone mais à la metformine contenue dans AVANDAMET), les effets les plus fréquents étaient des effets connus des glitazones : oedèmes périphériques, prise de poids, insuffisance cardiaque, dyspnée associée à une prise de poids ou signe/symptôme d'une insuffisance cardiaque, céphalées, myalgies, vertiges et anémie.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée chez 26 patients au total soit 2,5% de la cohorte. Il s'agissait de patients en moyenne plus âgés que l'ensemble de la cohorte et qui présentaient des facteurs favorisant l'insuffisance cardiaque. Sur les 26 cas d'insuffisance cardiaque, 14 cas (soit 1,3% des patients de la cohorte) présentaient un critère de gravité.

Huit patients (0,8% de la population de tolérance) ont présenté au cours de l'étude des événements cardiaques ischémiques non fatals. Tous ces patients présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire hormis le diabète.

A 24 mois, 70,3% (IC95%= [67,3% ; 73,3%]) des patients étaient toujours traités par la rosiglitazone.

L'observance à la rosiglitazone est considérée comme complète pour 85% à 91% des patients selon les investigateurs et de 80% à 89% selon les patients.

Au total, les conditions d'utilisation de la rosiglitazone ont été globalement respectées et le profil de tolérance était conforme à celui attendu avec cette spécialité.

4.5. Conclusion

- en termes d'efficacité

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, une nouvelle donnée relative à l'efficacité a été fournie. Il s'agit des résultats finaux de l'étude RECORD, étude dans laquelle, à 5,5 ans, les différences en termes de réduction du taux d'HbA1c en faveur de la rosiglitazone associée soit à la metformine soit à un sulfamide ont été statistiquement significatives mais faibles (de l'ordre de 0,3%) par rapport à l'association de référence metformine + sulfamide.

- en termes de tolérance

- En 2008, la Commission disposait de quatre méta-analyses qui avaient évalué le risque d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique avec rosiglitazone. Ces méta-analyses avaient 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 avec rosiglitazone. Aucune méta-analyse n'a mis en évidence de réduction de la mortalité cardiovasculaire sous rosiglitazone.

Les données indiquaient qu'un risque accru d'infarctus du myocarde et d'ischémie cardiaque associé à la rosiglitazone ne pouvait être exclu. Un nouveau risque avait été identifié, la survenue de fractures sous traitement par rosiglitazone. L'ensemble de ces informations ont amené à la Commission à rétrograder le Service Médical Rendu par les spécialités AVANDIA et AVANDAMET d'important à modéré.

- En 2010, l'actualisation des données de l'étude RECORD a confirmé un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive (HR=2,10 IC 95% [1,35 ; 3,27]) et une incidence plus élevée des fractures (RR=1,57 IC 95% [1,26 ; 1,97]) sous rosiglitazone par rapport aux comparateurs.

Les mises à jour des méta-analyses ont confirmé l'augmentation du risque de survenue d'infarctus du myocarde (méta-analyse de Nissen) et l'augmentation du risque d'événements liés à une ischémie myocardique (méta-analyse de la FDA) sous rosiglitazone. L'actualisation de la méta-analyse de la FDA a montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

En revanche, l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde et des événements associés à une ischémie cardiaque observée auparavant dans la méta-analyse de GSK n'a pas été retrouvée. Cependant, les valeurs des bornes supérieures des intervalles de confiance à 95% ne permettent pas d'exclure une augmentation des risques cardiovasculaires sous rosiglitazone. (cf tableau ci après)

Tableau récapitulatif des risques relatifs de survenue d'événements cardiovasculaires dans les différentes méta-analyses disponibles en 2010

Risques cardiovasculaires	Nissen HR (IC 95%)	FDA HR (IC 95%)	GSK HR (IC 95%)
Infarctus du myocarde	1,28 (1,02 ; 1,63)	1,80 (1,03 ; 3,25)	1,41 (0,89 ; 2,22)
Mortalité cardiovasculaire	1,03 (0,78 ; 1,36)	1,46 (0,60 ; 3,77)	1,26 (0,62 ; 2,57)
Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs	-	1,44 (0,95 ; 2,20)	1,12 (0,79 ; 1,59)
AVC	-	0,86 (0,40 ; 1,83)	0,63 (0,33 ; 1,19)
Ischémies myocardiques sévères et non sévères	-	1,34 (1,07 ; 1,70)	1,09 (0,89 ; 1,35)

L'EMA et l'Afssaps ont recommandé le 23 septembre 2010 la suspension des AMM des spécialités à base de rosiglitazone suite à la réévaluation de ces spécialités par le Comité Européen d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) qui a conclu à un rapport bénéfice / risque défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire, principalement la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, au regard des bénéfices attendus de diminution de la glycémie.

Une seule méta-analyse a évalué l'effet de la pioglitazone, l'autre glitazone disponible, sur l'incidence des infarctus du myocarde. D'après celle-ci, il est peu probable que la pioglitazone augmente le risque d'infarctus du myocarde²⁷. Selon une autre et plus récente méta-analyse, la pioglitazone ne serait pas associée à une augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires²⁸.

²⁷ 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

²⁸ Manucci E et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008;10:1221-1238.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du Service Médical Rendu par les spécialités AVANDIA et AVANDAMET dans l'ensemble de leurs indications de l'AMM :

- « en monothérapie orale, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez les patients en particulier en surpoids (pour AVANDIA seulement)
- en bithérapie orale, en association à la metformine en particulier chez les patients en surpoids insuffisamment équilibrés par la metformine seule ou en association à un sulfamide hypoglycémiant en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine
- 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.

Les spécialités AVANDIA et AVANDAMET ont pour objectif le traitement de l'hyperglycémie.

Rapport efficacité/effets indésirables :

L'efficacité sur le contrôle glycémique des spécialités à base de rosiglitazone est modeste.

Les effets indésirables observés avec la rosiglitazone sont ceux des glitazones (œdèmes, prise de poids, fractures...) à l'exception du risque cardiovasculaire (ischémie myocardique) plus important avec la rosiglitazone. En effet, la rosiglitazone, au vu des données développées dans le paragraphe 4.2 *tolérance*, est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les nouvelles données de tolérance ont confirmé un profil de tolérance très peu favorable de par l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et l'augmentation du risque d'événements liés à une ischémie myocardique.

Il n'existe pas d'arguments solides en faveur d'une diminution du risque cardiovasculaire qui est l'un des objectifs principaux du traitement du diabète.

Le rapport efficacité / indésirables des spécialités AVANDIA et AVANDAMET est donc défavorable.

Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

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

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

Ces recommandations, en cours d'actualisation, n'intègrent pas cinq traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : deux analogues du GLP-1 : l'exénatide (AMM novembre 2006) et le liraglutide (AMM juin 2009), trois inhibiteurs de la DPP-4 : la sitagliptine (AMM mars 2007), la vildagliptine (AMM septembre 2007) et la saxagliptine (AMM octobre 2009).

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

Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)²⁹

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

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
*metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglucosidases, insulinosécréteur + glitazone, ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases

Les deux objectifs principaux du traitement du diabète de type 2 sont de réduire les complications de microangiopathie et de macroangiopathie. La rosiglitazone ne s'inscrit pas dans ce deuxième objectif.

Il existe une autre molécule de la même classe thérapeutique, la pioglitazone, qui n'expose pas au même risque accru de complications cardiovasculaires observé avec la rosiglitazone. Il y a donc peu d'arguments en faveur de l'utilisation de la rosiglitazone dans le traitement du diabète de type 2.

Par ailleurs, les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association)³⁰ ont exclu de leur algorithme de traitement la rosiglitazone.

Ainsi, au vu des éléments disponibles et des alternatives médicamenteuses, les spécialités AVANDIA et AVANDAMET n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète.

Intérêt de santé publique :

L'ensemble des données disponibles confirme l'absence d'intérêt de santé publique qui avait été attribuée aux spécialités AVANDIA et AVANDAMET lors de leur réévaluation en 2008.

Conclusion :

Au vu de tous ces arguments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités AVANDIA et AVANDAMET est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

²⁹ Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

³⁰ D. M. Nathan et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, volume 31, number 12, December 2008

5.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet (cf paragraphe 5.1.)

5.4. Population cible

Sans objet

5.5. Recommandation de la Commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités AVANDIA et AVANDAMET sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

La Commission de la transparence rappelle qu'elle s'est saisie, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, de la réévaluation des spécialités AVANDIA et AVANDAMET indépendamment de l'issue que les instances d'enregistrement européenne et française donneront à la suspension des AMM de ces spécialités, que cette suspension soit levée ou non à l'avenir.

ANNEXE

AVIS DU GROUPE
INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION
SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (septembre 2010)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION AVANDIA®/AVANDAMET®

PROTOCOLE : Etude AVANCE : Etude d'usage, d'efficacité et de tolérance de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®)
VERSION : Rapport définitif (septembre 2010)
SPECIALITE : Avandia®, Avandamet®
LABORATOIRE : GlaxoSmithKline
DATE AVIS : 30/09/2010

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La première demande d'étude post-inscription a été effectuée par le CEPS pour Actos® et Avandia® en 2002. Par la suite, en raison de l'existence de l'étude de morbi-mortalité demandée par l'EMA, la demande d'étude initiale a été modifiée par la Commission de la Transparence en 2004 et le libellé est devenu le suivant : « La Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle d'une double cohorte de patients en mono et bithérapie suivie de façon prolongée pendant un minimum de 2 ans. Cette étude devrait permettre de décrire les patients traités dans les conditions de vie réelle : efficacité observée en terme d'HbA1c, nombre de répondeurs, coefficient d'échappement, ainsi que tolérance et observance. La Commission souhaite être informée des résultats de l'étude, en cours, de morbi-mortalité, demandée par l'EMA. »

Le CEPS a repris cette demande dans ses conventions du 20 et 21/09/04, en y associant Avandamet® : « Le laboratoire TAKEDA / GSK s'engage, en liaison avec les autres laboratoires commercialisant des glitazones à financer et à réaliser un programme d'évaluation post mise sur le marché de la gamme Actos/Avandia/Avandamet. Ce programme, d'une durée minimum de 2 ans comporte l'étude observationnelle prospective des conditions réelles d'utilisation en terme de profil des patients traités, d'adéquation au RCP, d'observance, de tolérance et de contrôle glycémique en terme de répondeur ou non répondeur selon la définition de l'ANAES, ainsi que la mesure du taux de passage à l'insuline. »

2. Commentaires méthodologiques

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude prospective sur 2 ans, sur les patients diabétiques de type 2, débutant un traitement par rosiglitazone et suivis par des médecins généralistes ou spécialistes (endocrinologues et internistes) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la rosiglitazone, le profil des patients traités, l'adéquation au RCP, l'observance et la tolérance. Les critères principaux de jugement étaient le pourcentage de patients répondeurs ($HbA1c \leq 8\%$ et/ou baisse de $HbA1c \geq 0,7$ point), le

taux de passage à l'insuline (décision du médecin) et la fréquence des effets indésirables ayant entraîné une modification ou un arrêt de traitement.

Le protocole de cette étude a été validé en mars 2005 et l'étude s'est déroulée du 01/02/2006 (date du premier patient inclus) au 07/09/2009 (date du dernier patient suivi).

Les principaux commentaires méthodologiques sont les suivants :

- Le nombre de centres ayant participé à l'étude est inférieur aux effectifs prévus par le protocole : 191 généralistes (vs 325 prévus) et 107 spécialistes endocrinologues ou internistes (217 prévus) ont été actifs.
- En termes de nombre de patients, 1120 ont été inclus (1300 étaient prévus au protocole) et 23 ont été exclus car ne répondant pas aux critères d'inclusion. Ainsi, 1097 patients ont été retenus pour l'analyse.

La représentativité des médecins a été étudiée en comparant le profil des investigateurs de l'étude AVANCE à celui de l'ensemble des médecins français : les distributions par âge, sexe et région d'exercice des généralistes investigateurs sont similaires à celles de l'ensemble des médecins généralistes français. Parmi les spécialistes investigateurs de l'étude AVANCE, on note une légère sous représentation des spécialistes n'exerçant qu'à l'hôpital et des médecins de plus de 55 ans.

Le profil des patients inclus a été comparé à celui des patients répondant aux critères d'inclusion et susceptibles d'être inclus dans l'étude et qui figuraient dans le registre de non inclusion : les patients inclus par les médecins généralistes sont légèrement plus jeunes que les patients non inclus (62,5 versus 60,6 ans, $p=0,001$). Ils ont une ancienneté du diabète un peu moins importante et ils sont un peu plus souvent traités par Avandamet®. On ne constate pas de différences entre les deux populations (incluse et non incluse) en ce qui concerne les patients recrutés par les spécialistes.

Parmi les 1 097 patients inclus, 832 (76%) ont été suivis jusqu'à la dernière visite de suivi et 663 (60%) ont été suivis pendant au moins 24 mois. L'écart entre ces chiffres (832 et 663) tient au fait que pour 169 patients, la dernière visite de suivi a eu lieu moins de 24 mois après la visite d'inclusion. Ces pourcentages correspondent au taux de perdus de vue prévu dans le protocole de l'étude (30% sur 2 ans).

Une analyse du questionnaire d'inclusion a été réalisée afin de comparer les caractéristiques à l'inclusion des patients suivis au moins 24 mois à celles des patients suivis moins de 24 mois. On ne note pas de différence significative entre ces 2 groupes de patients sur les critères étudiés à l'exception d'une légère différence d'âge et d'ancienneté de la maladie.

Au total, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude est acceptable. Par ailleurs, un contrôle qualité sur site a été réalisé sur environ 5% des médecins investigateurs ayant inclus au moins un patients (14 médecins sur 15 prévus au départ ayant inclus 54 patients et pour lesquels 44 dossiers ont pu être audités). La variable la plus souvent corrigée était la date de réalisation ou le taux d'HbA1c dans le questionnaire d'inclusion. La déclaration des EIG au département de pharmacovigilance n'avait pas été faite par le médecin dans 2 cas (la déclaration a été faite le jour de l'audit). Au total, la qualité des données recueillies dans l'étude AVANCE peut être jugée bonne.

3. Principaux résultats

Au total, 191 médecins généralistes et 107 spécialistes (endocrinologues ou internistes) ont inclus 1120 patients, dont 23 ont été exclus de l'analyse car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion³¹. Au final, 1 097 patients ont été retenus pour l'analyse des données.

3.1. Description des patients à l'inclusion

Parmi les 1097 patients retenus pour l'analyse, 670 (61,1%) ont été inclus à l'occasion de l'initiation d'un traitement par Avandamet® et 427 (38,9%) par Avandia®.

Parmi ces patients, 1 009 (91,8%) ont eu au moins une visite de suivi et 988 (97,9% des 1 009) ont été suivis au moins 6 mois, 935 (92,7%) au moins 12 mois, 879 (87,1%) au moins 18 mois et 663 (62,4%) au moins 24 mois.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (57%) et étaient âgés en moyenne de 61 ans. L'ancienneté moyenne du diagnostic du diabète était de 7,5 ans. Le suivi était mixte (assuré conjointement par un généraliste et un spécialiste) dans près de la moitié des cas (48.7%).

Les patients inclus étaient obèses dans 42,6% des cas (IMC ≥ 30) et 43,8% en surpoids. Par ailleurs, 11,6% des patients étaient tabagiques (dont 25,5% d'anciens fumeurs) et 31,4% (pression artérielle > 140 et diastolique > 80) à 54,6% (pression artérielle systolique > 130 et diastolique > 80) étaient hypertendus lors de la visite d'inclusion.

Le suivi du régime alimentaire était jugé le plus souvent « moyen » (50.4% des patients) ou « mauvais » (29.2%) et l'activité physique des patients était le plus souvent légère - <30min/jour - (60.1%) ou modérée - de 30 min à 1 heure - (29.8%).

A l'inclusion, un dosage d'HbA1c était disponible et antérieur à la visite d'inclusion pour 95,6% des patients, avec une moyenne de 8,0% (+/-1.45) et une médiane de 7.8%. Ainsi, 50% des patients avaient une HbA1c comprise entre 6,5% et 8% et 40% avaient une HbA1c supérieure à 8%.

En termes de bilan lipidique, les dosages à l'inclusion étaient disponibles dans au moins près de 80% des cas. Les résultats observés étaient les suivants :

- Cholestérol total : moyenne à 2 (+/-0.42) g/l ;
- LDL cholestérol : moyenne à 1.16 (+/-0.35) g/l - un tiers des patients ayant un taux ≥ 1.3 g/l ;
- HDL cholestérol : moyenne à 0.49 (+/-0.13) g/l chez les hommes et 0.55 (+/-0.15) g/l chez les femmes ;
- Triglycérides : moyenne à 1.71 (+/-1.19) g/l (médiane à 1.42 g/l) – 47.5% des patients ayant un taux ≥ 1.5 g/l.

Sur les 931 sujets pour lesquels l'information était disponible (84.9%), une insuffisance rénale, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/minute, concernait 12,4% des patients. Un seul patient avait une clairance comprise entre 15 et 30 ml/minute et aucun patient n'avait de clairance inférieure à 15 ml/minute.

³¹ Trois critères d'inclusion : 1. patient diabétique de type 2 consultant spontanément / 2. patient ayant débuté depuis moins d'1 mois ou débutant un traitement par Avandia ou Avandamet / 3. patient ayant donné son consentement oral.

Une atteinte cardiovasculaire a été rapportée pour 26% des patients inclus : HTA (9,8% de l'ensemble des patients), atteinte coronaire (7,3%), insuffisance cardiaque (3,2%, soit 35 patients), artérite des membres inférieurs (2,6%), sténose carotidienne (1,6%) et 4 cas (0,4%) de valvulopathie. Les autres co-morbidités qui étaient le plus fréquemment rapportées à l'inclusion étaient une atteinte neurologique (8,6% des patients dont plus de la moitié des cas correspondaient à une neuropathie diabétique), une atteinte ophtalmologique (7,8% de type rétinopathie diabétique dans la plupart des cas) et un accident vasculaire cérébral dans 3,1% des cas.

Les motifs de prescription de la rosiglitazone les plus fréquemment rapportés étaient un échec de la monothérapie orale (53,8% des patients), le poids du patient (24,1%), un échec du traitement - autre qu'un échec de la monothérapie orale (23,4%), une intolérance ou une contre-indication à la metformine (19%).

Le traitement antidiabétique comportant la rosiglitazone qui a été prescrit à l'issue de la consultation d'inclusion était une bithérapie par voie orale (51,9% des cas), une trithérapie (29,6%), une monothérapie (16,4%) et, rarement, une quadrithérapie ou un traitement comprenant une insuline (2,0%).

La posologie quotidienne la plus fréquemment prescrite (Avandia® et Avandamet® confondus) est de 4 mg (59,8%). Seul un patient a eu une posologie quotidienne d'Avandia® supérieure à 8 mg.

A l'inclusion, un traitement à visée cardio-vasculaire a été prescrit à 79,2% des patients. Il s'agissait le plus souvent de médicaments hypolipémiants (55,4%), de médicaments du système rénine-angiotensine (48,5%), de bêtabloquants (21,1%), d'inhibiteurs des canaux du calcium (15,2%) ou de diurétiques (11,4%).

3.2. Respect des indications et des contre-indications

Sur l'ensemble des 1097 patients analysés, par rapport aux recommandations d'utilisation des antidiabétiques en vigueur à l'époque, les indications n'étaient pas respectées dans 30,1% des cas, chez :

- 116 patients sous bithérapie (10,6%)
- 83 patients sous trithérapie (7,6%)
- 117 patients sous monothérapie (10,7%)
- 17 patients en quadrithérapie (1,5%)
- Par ailleurs, 6 patients étaient sous insuline (0,5%).

Seules les contre-indications importantes ont été retenues : nécessité de réalisation d'un bilan hépatique avant la primoprescription, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque et atteinte rénale pour Avandamet.

Un bilan hépatique était disponible avant la mise sous rosiglitazone pour 60,5% des patients et une augmentation des transaminases supérieure à 2,5 fois la normale a été retrouvée chez 1,7% des patients pour les SGPT et 1,8% pour les SGOT.

Une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 ml/minute) chez des patients traités par Avandamet® a été notifiée pour 154 patients (14,0% des 1 097 patients inclus). Chez ces patients, la clairance était comprise entre 50-70 ml/min dans 10,4% des cas et entre 30-50 ml/min dans 89,6% des cas.

Une insuffisance cardiaque a été notifiée pour 3,2% des patients inclus (n=35), plus fréquemment pour les patients inclus par les généralistes (4,7%) que pour ceux inclus par

les spécialistes (0,9%). La plupart de ces insuffisances cardiaques étaient de stade 1 (37,5%) ou 2 (53,1%) et seuls 3 étaient de stade 3 (9,4%) et aucun de stade 4.

Les cas de mésusage graves correspondant à une prescription malgré l'existence d'une cytolyse hépatique avec des SGPT et des SGOT élevées (>2,5 fois la normale) ou à une insuffisance cardiaque ont été rapportés chez respectivement, 1,7%, 1,8% et 3,2% des patients.

Si l'on prend en compte l'ensemble de ces causes de mésusage en incluant le non dosage des transaminases, alors la proportion de patients concernés est de 52,1% (572 patients sur les 1097 patients analysés).

3.3. Evolution des patients

◆ Pour les patients inclus par les médecins généralistes :

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,3% et le taux médian de 7,8%. Ce taux diminue jusqu'à 18 mois après traitement initial autour de 6,95% et augmente ensuite pour se stabiliser autour de 7,2% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients ayant une HbA1c < 7% se situe à 18,4% à l'inclusion et augmente ensuite pour atteindre 60,3% 18 à 24 mois après et rediminue ensuite à 50,7% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients ayant une HbA1c ≤ 8% est de 60,2% à l'inclusion et augmente ensuite pour atteindre 89,4% 18 à 24 mois après et rediminue ensuite à 76,9% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients dont l'HbA1c baisse d'au moins 0,7 point au cours du suivi se situe autour de 50% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients avec les 2 critères « HbA1c ≤ 8% » et/ou baisse de l'HbA1c d'au moins 0,7 point se situe autour de 80% 24 à 30 mois après.

◆ Pour les patients inclus par les médecins spécialistes :

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,02% et le taux médian de 7,8%. Ce taux diminue jusqu'à 18 mois après traitement initial autour de 7,1% et augmente ensuite pour se stabiliser autour de 7,2% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients ayant une HbA1c < 7% se situe à 18% à l'inclusion et augmente ensuite pour atteindre 53,7% 18 à 24 mois après et rediminue ensuite à 49,1% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients ayant une HbA1c ≤ 8% est de 58,5% à l'inclusion et augmente ensuite pour atteindre 87,3% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients dont l'HbA1c baisse d'au moins 0,7 point au cours du suivi se situe autour de 51,8% 24 à 30 mois après.

La proportion de patients avec les 2 critères « HbA1c ≤ 8% » et/ou baisse de l'HbA1c d'au moins 0,7 point se situe autour de 91,8% 24 à 30 mois après.

Une analyse par modèle mixte des données sur l'évolution de l'HbA1c a été réalisée : suite à l'initiation du traitement par rosiglitazone, une diminution franche du taux d'HbA1c est observée en moins de 6 mois (le taux initial étant de 8,0%), puis ce taux se stabilise autour de 7 à 7,2%.

Lors de la prescription initiale de la rosiglitazone, 0,4% des patients étaient traités par insuline. Au cours du suivi, un traitement par insuline a été débuté chez 9,7% des patients,

plus fréquemment chez les patients inclus par les spécialistes (15,3%) que chez ceux inclus par les généralistes (6,1%). Un switch (arrêt de la rosiglitazone et prescription d'insuline à la même date) a été noté pour 6,1% des patients (10,3% pour les spécialistes et 3,4% pour les généralistes).

Une augmentation modérée du poids des patients traités par rosiglitazone est constatée sur 2 ans, surtout chez les patients inclus par les médecins spécialistes (environ 2 kilos en moyenne vs 1.4 kg pour les patients inclus par les généralistes, 24 à 30 mois après le début du traitement par rosiglitazone). Un modèle mixte a étudié l'évolution du poids sur 2 ans : une augmentation d'environ 500 grammes est observée en un peu moins de un an, puis une légère diminution avec stabilisation du poids.

Une légère amélioration des paramètres lipidiques a été observée sur la période de suivi : baisse du cholestérol total (de 2 g/l à l'inclusion à 1.90 g/l lors du dernier suivi), des triglycérides (de 1.7 à 1.5 g/l) et de la fraction LDL du cholestérol (1.16 à 1.08 g/l) accompagnée d'une stabilisation du HDL-cholestérol (autour de 0.50 g/l).

Le taux de maintenance des patients sous rosiglitazone diminue de façon régulière avec le temps, les arrêts de traitements étant équitablement répartis sur toute la durée du suivi. A un an, 84,1% des patients sont toujours traités par la rosiglitazone et à 24 mois ce taux est de 70,3% : 59% parmi les patients inclus par les spécialistes et 83.9% parmi ceux inclus par les généralistes.

De manière générale, plus de modifications thérapeutiques sont intervenues chez les patients inclus par les spécialistes que chez ceux inclus par les généralistes. Par exemple, sur les 357 patients inclus par les généralistes et traités par bithérapie à l'inclusion avec la rosiglitazone, 79,6% sont toujours traités en bithérapie à la fin de leur suivi (vs 65.1% des patients inclus par les spécialistes), 10,1% sont passés en trithérapie (vs 13.6%), 4,2% sont passés à un traitement par insuline (plus ou moins ADO) (vs 6.5%) et 6,2% (vs 13.0%) sont passés en monothérapie.

3.4. Tolérance

Sur les 1 120 patients inclus dans l'étude, 1 034 patients ont été pris en compte dans la population de tolérance³².

Les notifications spontanées ont concerné au total 54 patients (5,2% de la population de tolérance) et l'ensemble des notifications (spontanées+ « sollicitées ») a concerné au total 148 patients (14,3% de la population de tolérance). Parmi l'ensemble des notifications, 11.5% (119) ont entraîné un arrêt du traitement ou une réduction de dose et 4.9% (51) étaient des EI graves.

L'analyse globale des notifications montre des EI similaires en nature et en fréquence aux EI spontanés. Les effets les plus fréquemment notifiés ont été : prise de poids (3%), oedèmes périphériques (2.5%), affections cardiaques (2.3%, avec 1.9% d'insuffisance cardiaque), troubles gastrointestinaux à type de diarrhée (1.5%) et nausées (1.0%) pour la

³² L'analyse de tolérance globale a été réalisée d'une part, uniquement sur les EI déclarés spontanément par les investigateurs (notifications spontanées), d'autre part en prenant en compte les EI investigués après analyse des cahiers d'observation et dont la documentation a été sollicitée par GSK (notifications « sollicitées »).

plupart liés à la metformine associée à Avandia® ou contenue dans Avandamet, dyspnées (1.6%). Le risque de présenter un EI était plus important durant les premiers mois de traitement. Une analyse multivariée a permis d'identifier 3 variables significativement corrélées à la déclaration d'un EI :

- Les patients avec une complication ou pathologie cardiovasculaire à l'inclusion (OR = 2,3 (IC95%= [1,5 ; 3,5]))
- Les patients avec une complication ou pathologie ophtalmologique à l'inclusion (OR = 1,9 (IC95%= [1,0; 3,6]))
- Le fait d'avoir été inclus par un spécialiste (OR = 1,95 (IC95%= [1,3 ; 2,9])).

Au total, 46 EI graves non fatals et 5 décès ont été recensés. Ces décès ont été rapportés comme raisons de sortie d'étude dans le cahier d'observation mais n'ont pas été déclarés comme EI par les investigateurs. Ils ont tous fait l'objet d'une demande de documentation par GSK. Les causes de décès étaient les suivantes :

- insuffisance cardiaque chez une femme de 81 ans ayant des ATCD d'HTA et d'IDM avec quadruple pontage coronarien et ayant débuté un traitement par Avandia (depuis 20 mois) alors qu'elle présentait une insuffisance cardiaque de grade III, associée à une insuffisance rénale,
- arrêt cardiaque chez une femme de 85 ans, traitée depuis 3 mois et demi par Avandia, hypertendue et hyperlipidémique, porteuse vraisemblablement (au vu du traitement anticoagulant et antiarythmique suivi) d'une cardiopathie emboligène,
- cirrhose éthylique compliquée d'insuffisance hépatique chez un homme de 66 ans
- deux décès d'étiologie inconnue, chez des patients sous trithérapie antidiabétique, le premier chez une femme de 90 ans, avec ATCD d'HTA, hyperlipidémie, sténose de l'artère rénale et artérite des membres inférieurs et le second chez un homme de 64 ans, tabagique, hypertendu, hyperlipidémique et porteur d'une sténose carotidienne.

Les affections cardiaques ont été les EIG les plus fréquents : elles ont concerné 26 patients (2.4% de la population de tolérance) : 22 patients ont présenté une insuffisance cardiaque ou un OAP ou une diminution de la FEVG, 8 patients des événements cardiaques ischémiques : 3 cas d'IDM, 1 cas d'angor instable, 3 cas d'insuffisance coronaire, 1 cas de sténose coronaire (3 autres sténoses coronaires et une resténose intra-stent ont été diagnostiquées en plus parmi certains patients ayant présenté ces événements ischémiques).

Le délai médian de survenue de ces événements a été de 12.5 mois pour les événements ischémiques et de 15 mois pour les cas d'insuffisance cardiaque.

Aucun cas de fracture n'a été signalé.

3.5. Observance

L'observance du traitement par rosiglitazone (quelle que soit la date du suivi) a été considérée « complète » pour 85% à 91% des patients selon les investigateurs et 80% à 89% selon les patients. Ces proportions sont peu différentes de celles rapportées par les patients pour les autres antidiabétiques (entre 80% et 88%).

A l'issue des régressions multivariées, 2 variables significativement corrélées avec l'observance ont été individualisées :

- Les patients ayant un bon suivi des règles hygiéno-diététiques (comparativement à ceux ayant un suivi moyen ou mauvais) ont une probabilité plus importante d'être observant (OR = 3,7 (IC95%= [1,8 ; 7,6])) ;

- Les patients traités à l'inclusion avec une posologie journalière supérieure à 4mg ont une probabilité plus importante d'être observant que ceux traités avec une posologie inférieure ou égale à 4 mg (OR = 2,6 (IC95%= [1,1 ; 6,5])).

4. Discussion

Le respect des indications figurant dans le RCP d'Avandia® et d'Avandamet® et dans les recommandations de prise en charge thérapeutique du diabète a été observé pour 69,1% des patients de l'étude AVANCE. La plupart des cas de mésusage de la rosiglitazone sont liés à l'absence de dosage des transaminases et à un non respect des recommandations d'utilisation du produit. Les cas de mésusage grave (non-respect des contre-indications telles qu'insuffisance cardiaque et cytolyse hépatique) ont concerné 6.7% des patients.

Dans l'étude AVANCE, la baisse de l'HbA1c a été de -0,8 à -1,0 points selon le délai de suivi et la spécialité de l'investigateur, le taux de patients répondeurs après 24 mois complets de suivi s'élève à environ 50% et la proportion de patients dont le taux d'HbA1c a baissé d'au moins 0,7 points se situe autour de 43% à 60% selon le délai de suivi et la spécialité de l'investigateur. Ces résultats sont concordants avec ceux des essais cliniques.

Dans l'étude AVANCE, le poids moyen des patients inclus par les spécialistes était de 84,5kg à l'inclusion et il a augmenté de 1kg environ sur un peu plus de 24 mois. Les résultats observés chez les patients inclus par les médecins généralistes montrent une variabilité dans le temps plus difficilement interprétable.

L'analyse de la tolérance a été réalisée selon 2 approches : la première se limitant à l'analyse des notifications spontanées d'EIs, telle qu'initialement prévue par le protocole (54 patients concernés, soit 5,2% des patients de population de tolérance), ainsi qu'une deuxième approche plus active du dénombrement d'EIs, mise en œuvre devant l'absence de notification spontanée d'événements signalés dans les cahiers d'observations des patients et attendus avec la rosiglitazone (148 patients concernés, soit 14,3%).

Hormis les effets gastro-intestinaux (plutôt liés non pas à la rosiglitazone mais à la metformine contenue dans Avandamet®), les effets les plus fréquents étaient des effets connus des glitazones : oedèmes périphériques, prise de poids, insuffisance cardiaque, dyspnée associée à une prise de poids ou signe/symptôme d'une insuffisance cardiaque, céphalées, myalgies, vertiges et anémie.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée chez 26 patients au total soit 2,5% de la cohorte. Il s'agissait de patients en moyenne plus âgés que l'ensemble de la cohorte qui présentaient des facteurs favorisant l'insuffisance cardiaque. Sur les 26 cas d'insuffisance cardiaque, 14 cas (soit 1,3% des patients de la cohorte) répondaient à un critère de gravité.

L'insuffisance cardiaque est un effet connu des glitazones : dans l'essai clinique ADOPT³³ chez des patients traités en monothérapie, l'OR de la rosiglitazone a été de 1,22 (vs metformine) et 2,20 (vs glibenclamide), dans l'étude RECORD³⁴ chez des patients diabétiques de type 2 traités par rosiglitazone en add-on d'un traitement par metformine ou sulfamide, l'OR a été de 2,10 (IC95% = 1,35-3,27) (vs metformine ou sulfamides) et, dans l'étude PROactive⁴ chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, l'OR a été de 1,43 (vs placebo). Les résultats de l'étude AVANCE sont concordants avec ceux des

³³ Kahn SE et al. Glycémie durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. NEJM 2006;355:2427-43.

³⁴ Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJV, for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

études ADOPT et RECORD (où l'incidence de l'insuffisance cardiaque sous rosiglitazone était respectivement de 1,5% et 2,7%).

Huit patients (0,8% de la population de tolérance) ont présenté au cours de l'étude des événements cardiaques ischémiques non fatals. Tous ces patients présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire hormis le diabète. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude AVANTAGE¹ au cours de laquelle des événements cardiaques ischémiques ont été notifiés chez 0,2 % des patients qui ont été suivis 1 an.

A 24 mois, 70,3% (IC95%=[67,3% ; 73,3%]) des patients étaient toujours traités par la rosiglitazone, ce qui est en accord avec l'efficacité et la tolérance du produit.

L'observance à la rosiglitazone est considérée comme complète pour 85% à 91% des patients selon les investigateurs et de 80% et 89% selon les patients.

5. Conclusion

Cette étude bien conduite, en conditions réelle d'utilisation, apporte les réponses aux questions posées par le CEPS et la Commission de Transparence.

Elle ne montre pas, compte tenu de la taille de l'échantillon et de la durée du suivi, d'écart par rapport aux données existantes sur l'efficacité, la maintenance, l'observance, la tolérance.

Des écarts sont observés par rapport aux recommandations de 2006 sur l'utilisation des antidiabétiques dans 30.9% des cas ; les contre-indications sérieuses (cytolyse hépatique et insuffisance cardiaque) ont été observées dans 3.2% et 3.5% des cas respectivement.