



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

2 avril 2008

**ACTOS 15 mg, comprimés**

**B/28 (CIP : 355 632-4)**

**ACTOS 30 mg, comprimés**

**B/28 (CIP : 355 635-3)**

**Laboratoires TAKEDA**

Pioglitazone

Liste I

Code ATC : A10BG03

Date de l'AMM initiale : 13/10/2000, modifiée le 28/08/2003, le 26/10/2006 extension d'indication en trithérapie orale (en association à metformine et sulfamide), le 26/01/2007 extension d'indication en association à insuline ;

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité sociale et Collectivités en triple association orale et en association à l'insuline.

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Pioglitazone

## 1.2. Indications

« La pioglitazone est indiquée dans le traitement du patient diabétique de type 2 : en monothérapie

- chez le patient en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

en bithérapie orale en association avec

- la metformine, chez 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

- un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour 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.

**en triple association orale avec**

**- la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.**

***La pioglitazone est également indiquée en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée (voir rubrique 4.4)»***

## 1.3. Posologie (cf. RCP)

La pioglitazone est administrée par voie orale en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas.

Le traitement par la pioglitazone peut être débuté à la dose de 15 mg ou 30 mg en une seule prise quotidienne. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à la dose de 45 mg en une seule prise quotidienne.

**En association à l'insuline, la dose d'insuline peut être maintenue lors de l'instauration du traitement par pioglitazone. En cas d'hypoglycémie, la dose d'insuline devra être diminuée.**

Sujet âgé : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2).

Insuffisant rénal : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine > 4 ml/ min) (voir paragraphe 5.2). La pioglitazone ne doit pas être administrée chez les patients dialysés, aucune information n'étant disponible dans cette population.

Insuffisant hépatique : la pioglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir paragraphe 4.4)

Enfant et adolescent : en l'absence de données disponibles, l'utilisation de la pioglitazone n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

## 1.4. Contre-indications

La pioglitazone 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

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A10 : MEDICAMENTS DU DIABETE  
A10B : ANTIDIABETIQUES ORAUX  
A10BG : THIAZOLINEDIONES  
A10BG03 : PIOGLITAZONE

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

Indiqués en triple association orale chez le patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

- AVANDIA (rosiglitazone)
- AVANDAMET (association fixe rosiglitazone + metformine)

Indiqués en association à l'insuline en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez le patient diabétique de type 2 : sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Indiqués en triple association chez le patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :

- insulines
- incrétino mimétique par voie injectable

Indiqués en association à l'insuline en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez le patient diabétique de type 2 :

- sulfamides
- IAG inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données issues :

- d'une étude de morbi mortalité versus placebo (PROactive) comportant à l'inclusion des patients traités en bithérapie orale ou en association à l'insuline associée ou non à un antidiabétique oral (ADO),
- d'une étude pioglitazone en association à metformine et sulfamide ou glinide versus placebo, (F PIO 100, sur laquelle les autorités d'enregistrement ne se sont pas prononcées, rapport d'étude disponible)
- d'une étude pioglitazone en association à l'insuline versus placebo (GLAT)
- de deux études de recherche de doses (PNFP 014, 15 mg ou 30 mg de pioglitazone à dose fixe + insuline à dose ajustée et PNFP 343, 15 mg ou 30 mg de pioglitazone + insuline), non détaillées.

Le laboratoire a également déposé :

- les données résumées des 15 PSUR (au 31 janvier 2007) et le PSUR 16
- les données de tolérance résumées des études mentionnées ci-dessus ainsi que celles des études hors AMM GLAI<sup>1</sup>, CHICAGO<sup>2</sup>, non détaillées dans la suite de cet avis.

Par ailleurs, en trithérapie, le laboratoire a présenté une comparaison entre pioglitazone et exénatide issue des résultats observés dans les études versus placebo F PIO 100 et étude 115. Cette mise en perspective sans prise en compte de la randomisation ne peut être retenue par la Commission de la Transparence.

1 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005 ; 28(7) :1547-54

2 Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA 2006;296:2572-2581

### 3.1. Etude de morbi-mortalité PROactive (EC 444)<sup>3,4,5</sup>

Cette étude versus placebo (durée moyenne 34.5 mois) a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 ayant des antécédents macro vasculaires (N=5238) et insuffisamment contrôlés (taux moyen d'HbA1c = 8.1%) malgré un régime seul ou associé à des antidiabétiques oraux (ADO) avec ou sans insuline. A l'inclusion, 4% des patients suivaient un régime sans traitement hypoglycémiant, 9% étaient traités par metformine en monothérapie, 19% par sulfamide en monothérapie, 25% par une bithérapie metformine+ sulfamide hypoglycémiant et 34% des patients recevaient de l'insuline (en moyenne 46.6 unités/j).

L'effet de la pioglitazone n'a pas été différent de celui du placebo sur le délai de survenue d'un des événements du critère principal composite : décès, IDM non fatal (IDM silencieux inclus), AVC, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque incluant dilatation coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien, amputation, revascularisation artérielle au niveau d'un membre inférieur HR 0.90 IC95% [0.80-1.02], NS.

Le profil de tolérance précédemment décrit pour la pioglitazone s'est confirmé avec, cependant, un pourcentage plus élevé d'hypoglycémies et d'oedèmes. Il a également été observé une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque sous pioglitazone, sans augmentation de la mortalité. Une prise de poids a été observée chez certains patients sous pioglitazone (en moyenne +3.8 kg).

#### Efficacité dans les sous groupes :

##### Analyse du sous-groupe de patients traités en bithérapie orale à l'inclusion

Une analyse post hoc a porté sur 1427 patients (27%) ayant reçu l'association metformine + sulfamides avec ou sans autre traitement par ADO (711 patients dans le groupe pioglitazone et 716 dans le groupe placebo). La dose moyenne de metformine était proche de 1700 mg/jour. La plupart des patients était traitée par glibenclamide 11 mg/j, gliclazide 188 mg/j et 182 mg/j ou glimépiride 3.7 mg/j. Le taux moyen initial d' HbA1c était de 8.2%.

Les diminutions d'HbA1c ont été de -0.94% (1.29) dans le groupe pioglitazone (N=623) et de -0.35% (1.37) dans le groupe placebo (N= 613), différence inter traitement -0.59% (p<0.0001).

##### Analyse du sous-groupe de patients traités en association à l'insuline à l'inclusion

Des données chiffrées issues d'une analyse post hoc sur la diminution de l'HbA1c observée dans le sous groupes traités par insuline à l'inclusion associée ou non à d'autres antidiabétiques oraux, 1760 patients (33.6%, 864 du groupe pioglitazone, 896 du groupe placebo) sont présentées par le laboratoire.

A titre descriptif : la diminution du taux d'HbA1c observée a été de -0.93 % (1.409) dans le groupe pioglitazone (N=728) et -0.45 % (1.382) dans le groupe placebo (N= 765), taux moyens initiaux d'HbA1c d'environ 8.5%.

#### Tolérance dans les sous groupes :

##### Dans le sous groupe en association à une bithérapie metformine + sulfamide :

un pourcentage plus élevé d'oedème (21.9% versus 14.4%), d'insuffisance cardiaque (sévère 6.2% versus 4.6%) et d'hypoglycémie (27.6% versus 20.1%)<sup>6</sup> a été observé dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo.

##### Dans le sous groupe en association à l'insuline :

un pourcentage plus élevé d'oedème (30.7% versus 18.2%), d'hypoglycémie (41.4% versus 28.8%) et d'insuffisance cardiaque (6.3% versus 5.3%) a été observé dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo.

3 Rapport d'étude

4 Charbonnel B, et al; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care 2004;27:1647-1653

5 Dormandy JA et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial, Lancet 2005;366:1279-1289

6 Source EPAR pour ces 3 événements

## 3.2. trithérapie : pioglitazone en association à la metformine et à un sulfamide

### 3.2.1. Etude F PIO 100<sup>7</sup> versus placebo

**Objectif principal** : montrer que la pioglitazone, administrée en association à une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant ou glinide<sup>8</sup> à dose maximale, diminue le taux d'HbA1c comparativement au placebo, chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une bithérapie par metformine et par sulfamide ou glinide.

**Méthodologie** : étude comparative randomisée en double aveugle versus placebo

**Critères d'inclusion** : patients diabétiques<sup>9</sup> de type 2, insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 9,5\%$ ) par une bithérapie par metformine (dose  $\geq 1700$  mg/jour) et par sulfamide ou glinide prise depuis au moins 3 mois.

Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients ayant eu un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents, les insuffisants cardiaques (I à IV NYHA).

**Traitements** : 299 patients diabétiques<sup>10</sup> de type 2 ont été randomisés pour recevoir pendant 7 mois : soit pioglitazone 30 mg/jour (les 3 premiers mois) à 45 mg/j (les 4 mois suivants si taux d'HbA1c  $> 6.5\%$ ), 1fois/jour (N=145), soit placebo (N=154).

**Critère de jugement principal** : variation de l'HbA1c après 7 mois de traitement par rapport au placebo (différence attendue entre les groupes : 0.6%)

**Critères secondaires**: glycémie à jeun

#### Résultats

L'analyse du critère principal devait porter sur les données issues des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, avec des données initiales et post inclusion d'HbA1c (ITT modifiée).

Arrêts de traitement : 22 patients (8 groupe pioglitazone et 14 groupe placebo).

Doses de pioglitazone : 45 mg/j après 3 mois pour 93% des patients, doses de metformine et sulfamides non précisées.

Tableau 1 – Etude F PIO 100 : association à metformine et sulfamide ou glinide

	Pioglitazone 30 mg/j à 45 mg/j	placebo
N (randomisés)	145	154
N (ITT modifiée)	142 (97.9%)	147 (95.5%)
Age moyen (ans)	59.7 $\pm$ 9.4 ans (extrêmes 31 à 79 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m <sup>2</sup> )	29.1 $\pm$ 3.2 kg/m <sup>2</sup> (extrêmes 21.7 à 36.6)	
• <b>Variation de l'HbA1c (en %)</b>	N=135	N=141
HbA1c moyenne initiale (SD)*	8.18 (0.62)	8.14 (0.69)
<b>Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée (SD)</b>	<b>-0.90 (0.07)</b>	<b>+0.27 (0.07)</b>
<b>Différence entre les groupes, moyenne ajustée (IC 95%)</b>	<b>-1.18 (-1.39,-0.96)</b>	<b>p &lt;0.001</b>
• <b>Variation de la glycémie à jeun (mmol/l)</b>	N=121	N=127
Glycémie à jeun initiale (SD)	10.4(2.2)	9.7 (2.1)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne ajustée	-2.17 (0.18)	+0.39 (0.18)
Différence entre les groupes, moyenne ajustée IC 95%	-2.56 (-3.07,-2.05) p <0.001	

\* sur population ITT modifiée

**Critère de jugement principal** : une diminution du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe pioglitazone associé à metformine et sulfamide ou glinide (-0.90%), alors qu'une augmentation a été observée dans le groupe traité par metformine et sulfamide ou glinide (+0.27%) seul. (différence inter traitement : -1.18%, IC 95%[-1.39,-0.96], p <0.001) .

#### Tolérance :

Des effets indésirables ont été observés chez 46.2% des patients du groupe pioglitazone versus 22.1% de ceux du groupe placebo. Dans le groupe pioglitazone, les événements les plus fréquents ( $> 2\%$ ) ont été : prise de poids (25% versus 1%), hypoglycémie (16% versus 3%), œdème périphérique (3% versus 2%) asthénie (2% versus 1%) augmentation des CPK (2% versus 0%).

7 source rapport d'étude ,

8 Ou à un glinide, amendement au protocole n<sup>2</sup>

9 créatininémie  $< 135$  micromol/l chez l'homme et  $< 110$  micromol/l chez la femme

10 créatininémie  $< 135$  micromol/l chez l'homme et  $< 110$  micromol/l chez la femme

La prise de poids moyenne a été de +3.9 kg ( $\pm$  3 kg) dans le groupe pioglitazone versus un poids stable dans le groupe placebo (-0.2 kg  $\pm$  2.2). Parmi les patients ayant rapporté la prise de poids comme effet indésirable, celle-ci a été de +5,8 kg  $\pm$  2.3 dans le groupe pioglitazone (37 patients) et +2.0 kg  $\pm$  2.8 dans le groupe placebo (2 patients).

**Conclusion :** dans cette étude clinique en double aveugle (7 mois), réalisée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA1c 8.2%) par metformine et sulfamide ou glinide, l'adjonction de pioglitazone (30 à 45 mg/j) a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite de la bithérapie seule avec placebo : -0.90 (0.07) versus +0.27 (0.07) différence inter traitement -1.18%, IC 95% (-1.39,-0.96), p <0.001

Dans le groupe des patients traités par pioglitazone, les événements les plus fréquemment (> 2%) rapportés ont été: prise de poids (25 % vs 1%, en moyenne + 5,8 kg  $\pm$  2.3), hypoglycémie, œdème périphérique, asthénie, augmentation des CPK.

### 3.3. Pioglitazone en association à l'insuline

#### 3.3.1. Etude GLAT<sup>11</sup> versus placebo

**Objectif principal :** montrer que la pioglitazone en association à l'insuline est supérieure à l'insuline seule sur le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par insuline.

**Méthodologie :** étude comparative randomisée en double aveugle versus placebo

**Critères d'inclusion :** patients diabétiques de type 2, âgés de 30 à 70 ans, insuffisamment contrôlés (taux moyen HbA1c  $\geq$  7%) par une monothérapie par insuline.

Parmi les critères de non inclusion figuraient : insuffisance cardiaque congestive (stade II à IV classification NYHA), antécédents d'angor, d'affection valvulaire, de cardiomyopathie connue d'hypertrophie ventriculaire gauche (à l'ECG).

**Traitements :** avant la randomisation, les patients recevaient exclusivement un traitement par insuline<sup>12</sup> à dose optimale durant 3 mois puis devaient réduire la dose d'insuline de 10% afin de limiter les risques d'hypoglycémie lors de l'introduction d'un autre hypoglycémiant. Le traitement par insuline pouvait ensuite être ajusté par le patient.

289 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par insuline ont été randomisés<sup>13</sup> pour recevoir en double aveugle pendant 6 mois soit pioglitazone 30 mg 1fois/jour et insuline (N=142), soit placebo et insuline (N=147).

Le traitement était poursuivi 6 mois supplémentaire après la levée de l'aveugle.

**Critère de jugement principal :** variation moyenne de l'HbA1c après 24 semaines de traitement.

Hypothèse de supériorité de pioglitazone avec une différence intergroupe de 0.6% ;

**Critères secondaires :** glycémie à jeun, dose d'insuline administrée

#### **Résultats :**

Les résultats présentés sont issus de l'analyse à 6 mois des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, avec des données initiales et post inclusion (taux moyen initial d'HbA1c 8.8% et ancienneté moyenne du diabète 13.5 ans).

---

11 Mattoo V, et al. H6E-MC-GLAT study group. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. Clin Ther 2005;27:554-567; rapport d'étude

12 ajustement de la dose d'insuline : glycémie à jeun et préprandiale < 5.5 mmol/L (< 1g/L), glycémie postprandiale à 2 heures < 7.5 mmol/L (1.35 g/L) ; critère d'inclusion pour la période d'optimisation : traitement par monothérapie par insuline à la dose > 0.6 UI/kg/jour en monothérapie et à la dose > 0.3 UI/kg/jour en association avec ADO.

13 et ont reçu au moins une dose de traitement

**Tableau 2 - Etude GLAT : pioglitazone en association à l'insuline**

	Pioglitazone 30 mg/j	placebo
N (randomisés)	142	147
Age moyen (ans)*	58.9 ± 7.1 ans (extrêmes 38 à 70 ans)	
IMC moyenne initiale (kg/m2) *	32.1 ± 4.9 kg/m2 (extrêmes 19.5 à 48.6 )	
• <b>Variation de l'HbA1c (en %)</b>	N=138	N=144
HbA1c moyenne initiale (SD)	8.85 (0.11)	8.79 (0.10)
<b>Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC(SD)</b>	<b>-0.69 (0.09)</b>	<b>-0.14 (0.08)</b>
<b>Différence entre les groupes, moyenne des MC</b>	<b>-0.55</b>	
IC 95%	(-0.76,-0.34) <b>p &lt;0.0001</b>	
• <b>Variation de la glycémie à jeun (mmol/l)</b>	N=135	N=139
Glycémie à jeun initiale (SD)	11.36 (0.39)	11.27 (0.37)
Variation par rapport à l'état initial, moyenne des MC	-1.45 (0.35)	+0.35 (0.33)
<b>Différence entre les groupes, moyenne des MC</b>	<b>-1.80</b>	
IC 95%	(-2.66,-0.95) p <0.0001	

MC : moindre carré \*selon modèle ANCOVA

\* population randomisée

#### Critère principal :

Après 24 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux d'HbA1c a été observée dans le groupe insuline+pioglitazone que dans le groupe insuline seule : -0.69% versus -0.14%, différence entre les traitements : -0.55%, IC95% [-0.76,-0.14] ; p<0.0001).

#### Critère secondaire :

Une diminution de la dose moyenne d'insuline administrée dans le groupe pioglitazone + insuline par rapport à une dose stable dans le groupe placebo a été notée (-11 UI versus + 2 UI, soit -0.16 UI /j.kg versus +0.02 UI /j.kg).

#### Tolérance :

Arrêts de traitement à 1 an : 15 patients du groupe pioglitazone (11%) pour prise de poids (4), dyspnée (3), congestion pulmonaire (2), œdème périphérique (2), syndrome coronarien sévère (1), nausée (1), œdème gastro intestinaux (1), rétention hydrique (1) et 5 patients du groupe placebo (3%) pour prise de poids (1) distension abdominale (1), fatigue (1), amputation (1), tremblement (1).

Effets indésirables plus fréquemment rapportés dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo après 6 mois et un an de traitement :

- hypoglycémie<sup>14</sup> : 28.2 % versus 15 % ; 32.4% versus 21.8 %
- œdème périphérique : 14.1 % versus 3.4% ; 19 % versus 7.5 %
- prise de poids : 7.7 versus 1.4 % ; 12 % versus 2 %

Effets indésirables considérés comme liés au traitement<sup>15</sup> groupe pioglitazone versus groupe placebo après 6 mois et un an de traitement :

- hypoglycémie :12.7 % versus 6.8% ; 14.8% versus 10.2%
- œdème périphérique : 9.2 % versus 0.7% ; 14.8% versus 2%
- prise de poids : 6.3 versus 0.7 % ; 11.3% versus 1.4%

Prise de poids : à 6 mois, groupe pioglitazone + 4.0 ± 4.0 kg versus +0.2 ± 2.9 kg, à 12 mois, groupe pioglitazone + 5.0 ± 4.8 kg, groupe placebo. +0.7 ± 3.8 kg

Conclusion : dans cette étude (GLAT) en double aveugle versus placebo (6 mois), réalisée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux moyen d'HbA1c 8.8%) par une monothérapie par insuline, l'adjonction de pioglitazone (30 mg /j) a diminué de façon significative le taux d'HbA1C par rapport à la poursuite du traitement sous placebo et insuline : -0.69% versus -0.14%, différence inter traitement : -0.55%, IC95% [-0.76,-0.14] ; p<0.0001. L'incidence des événements indésirables les plus fréquents, hypoglycémie et œdème périphérique a été plus importante dans le groupe pioglitazone, avec plus de prise de poids à l'origine d'un arrêt de traitement chez ces patients

14 épisodes sévères d'hypoglycémie : signes cliniques d'hypoglycémie, avec intervention d'une tierce personne et glycémie < 2.8mmol/L (< 0.5 g/L) ou rapide rétablissement après administration de glucose par voie orale, de glucagon ou de glucose par voie IV. épisodes non sévères d'hypoglycémies avec signes cliniques mais sans intervention d'une tierce personne quel que soit la glycémie.

15 Par l'investigateur

### 3.4. Tolérance

#### 3.4.1. Effets indésirables (cf. § 4.8 RCP)

Les effets indésirables reportés à une fréquence supérieure à 0,5 % par rapport au placebo et supérieurs à un cas isolé chez les patients recevant de la pioglitazone dans le cadre d'études en double aveugle sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe d'organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent > 1/10, fréquent > 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent > 1/1000 et < 1/100 ; rare > 1/10000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10000 ; non connus (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

##### *Pioglitazone en association triple avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant*

Très fréquents : hypoglycémie

Fréquents : prise de poids, augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, arthralgie

##### *Pioglitazone en association avec l'insuline*

Très fréquents : oedèmes

Fréquents : hypoglycémie, bronchites, prise de poids, mal de dos, arthralgie, dyspnée, insuffisance cardiaque.

##### *Données après commercialisation :*

Fréquence non connue : oedème maculaire

Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiants, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association à l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie macrovasculaire majeure préexistante, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère, quand la pioglitazone a été ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, était de 1,6% supérieure à celle du groupe placebo. Cependant ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité. De rares cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, mais plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association à l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque

Des données issues des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés versus comparateurs (placebo ou comparateur actif), et portant sur plus de 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans ont été analysées. Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (2,6 %) par rapport à celles traitées par un comparateur (1,7 %). Aucune augmentation du taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3 %) versus un comparateur (1,5 %).

Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3,5 ans, 44/870 (5,1 %) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5 %) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7 %) versus comparateur (2,1 %).

#### 3.4.2. Modifications du RCP en terme de tolérance

Depuis le dernier examen d'ACTOS par la commission de la Transparence, le RCP a été modifié avec un renforcement au niveau du chapitre mises en garde et précaution d'emploi. (§ 4.4). Les principales modifications ont porté sur :

- un renforcement de l'information concernant les rétentions hydriques et insuffisance cardiaque : instauration de la pioglitazone à faible dose et augmentation graduelle chez les patients à risque de développer une IC (par ex. antécédents d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique), recherche de signes d'IC, de prise de poids et d'oedème plus particulièrement en cas de réserve cardiaque réduite ou en association à l'insuline, augmentation des IC chez les patients avec atteinte macro vasculaire majeure, sans augmentation de la mortalité ; preuve limitée chez les patients de plus de 75 ans ;



- un renforcement du paragraphe prise de poids : dose dépendante, elle serait liée à l'accumulation de graisses associée dans certains cas à une rétention hydrique, symptôme d'insuffisance cardiaque dans certains cas.
- l'ajout d'une mention spécifique concernant la survenue d'hypoglycémie : en raison de l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, les patients recevant la pioglitazone dans le cadre d'une bithérapie ou d'une trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant, ou d'une bithérapie avec l'insuline, peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante et une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourrait s'avérer nécessaire.

En outre, des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires, avec diminution de l'acuité visuelle, ont été rapportés avec les thiazolidinediones, dont la pioglitazone. Chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle, une consultation ophtalmologique doit être envisagée (cf. RCP).

Un risque fracturaire a été identifié dans les études et au cours du suivi de pharmacovigilance chez des femmes traitées par pioglitazone 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 pioglitazone (cf. RCP)

### 3.4.3. Réévaluation par l'EMA<sup>16</sup>

La réévaluation des glitazones par l'EMA (octobre 2007) a confirmé un rapport bénéfice/risque favorable (pioglitazone et rosiglitazone) dans le traitement du diabète de type 2.

## 3.5. Conclusion

Dans les deux extensions d'indication examinées, la Commission dispose :

- d'études versus placebo, FPIO 100 en trithérapie, GLAT en association à l'insuline
- de l'étude de morbi-mortalité pioglitazone versus placebo, ProActive, portant sur 5 238 patients diabétiques de type 2 durée moyenne de 34.5 mois ayant des antécédents macro vasculaires, insuffisamment contrôlés (taux moyen d'HbA1c 8.1%) malgré un régime seul ou associé à des antidiabétiques et qui comportait des patients traités en bithérapie orale ou par insuline à l'inclusion
- des modifications de RCP (au 20/08/2007)

### ➤ En trithérapie orale, en association à metformine et sulfamide

- En termes d'efficacité, dans l'étude PROACTIVE, l'effet de la pioglitazone sur l'évolution de la morbi-mortalité de patients diabétiques de type 2 ayant des antécédents macro vasculaires n'a pas été démontré.

L'analyse d'un sous groupe de patients insuffisamment contrôlés (taux moyen initial d'HbA1c 8.2%) par une bithérapie orale (27%) a montré que l'adjonction de la pioglitazone avait diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite de la bithérapie. La quantité d'effet sur le taux d'HbA1c observée a été modeste (différence entre les traitements 0.59%).

Dans l'étude versus placebo F PIO 100 (durée de 7 mois) réalisée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux moyen initial d'HbA1c 8.2%) par un traitement par metformine et sulfamide ou glinide, l'adjonction de pioglitazone a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite de la bithérapie (différence entre les traitements de -1.18%)

- En termes de tolérance, dans le sous groupe de l'étude Proactive de patients traités en bithérapie orale à l'inclusion, un pourcentage plus élevé d'hypoglycémie<sup>17</sup> et d'œdème a été observé dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo. La fréquence des

<sup>16</sup> [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf) - 2007-10-18

<sup>17</sup> Source EPAR

insuffisances cardiaques a été plus élevée dans le groupe pioglitazone sans augmentation de la mortalité.

Dans l'étude F PIO 100, les événements plus fréquemment relevés dans le groupe traité par pioglitazone ont été la prise de poids (chez 25% des patients, en moyenne +3.9 kg), les hypoglycémies, les œdèmes périphériques, l'asthénie l'augmentation des CPK.

De nouveaux risques ont été identifiés. Un risque fracturaire a été noté dans les études et au cours du suivi de pharmacovigilance chez des femmes traitées par pioglitazone et a été porté à l'attention des prescripteurs (effet de classe).

Il a également été rapporté des cas d'œdèmes maculaires (effet de classe).

- Il n'a pas été déposé d'études contrôlées versus comparateur actif permettant de situer la trithérapie metformine+sulfamide+pioglitazone par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques (notamment insuline + antidiabétique oral ou exénatide+ antidiabétique oral autres trithérapies orales)

#### ➤ **En association à l'insuline, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine**

- En termes d'efficacité, dans l'étude GLAT versus placebo (6 mois en double aveugle, 6 mois supplémentaires après levée de l'aveugle), l'adjonction de la pioglitazone (30 mg /j) a diminué le taux d'HbA1C par rapport à la poursuite du traitement sous placebo et insuline chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux moyen HbA1c 8.8%) par une monothérapie par insuline. La quantité d'effet observée a été modeste (différence entre les traitements : -0.55%, IC95% [-0.76,-0.14] ; p<0.0001. Par ailleurs une baisse modérée des besoins en insuline a été observée uniquement dans le groupe pioglitazone (-0.16 UI/kg). Elle n'a pas d'intérêt au plan clinique, car elle ne se traduit pas par une diminution du nombre d'injections quotidiennes. En outre, le schéma thérapeutique évalué dans l'étude GLAT, insuline puis ajout d'un ADO, pioglitazone, ne correspond pas aux recommandations actuelles de prise en charge des patients diabétiques de type 2 par insuline : contrôle par un ADO puis recours à l'insuline.

Dans l'étude versus placebo PROACTIVE (N=5238, durée moyenne de 34.5 mois) qui comportait un groupe de patients traités à l'insuline à l'inclusion (33%), l'effet de la pioglitazone sur l'évolution de la morbi-mortalité de patient diabétique de type 2 ayant des antécédents de pathologies macro vasculaires n'a pas été démontré.

Aucune de ces deux études n'a été spécifiquement menée chez des patients intolérants ou ayant avec une contre indication à la metformine. Dans ces deux études, parmi les critères de non inclusion figuraient les insuffisances cardiaques (stade >II selon la classification NYHA).

- En termes de tolérance, un pourcentage plus élevé d'hypoglycémie, d'œdème et d'insuffisance cardiaque a été observé dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo dans PROACTIVE. Quand la pioglitazone était ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, le taux d'insuffisance cardiaque sévère a été de 1,6% supérieure à celui du groupe placebo. Cependant, ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité dans l'étude (cf. RCP).

Dans l'étude GLAT, la fréquence des hypoglycémies et des œdèmes périphériques, a été plus élevée dans le groupe pioglitazone avec plus de prise de poids à l'origine d'un arrêt de traitement. Dans cette étude la prise de poids a été en moyenne de 4 kg après 6 mois de traitement.

De nouveaux risques ont été identifiés. Un risque fracturaire a été noté dans les études et au cours du suivi de pharmacovigilance chez des femmes traitées par pioglitazone et a été porté à l'attention des prescripteurs (effet de classe).

Il a également été rapporté des cas d'œdèmes maculaires (effet de classe).

- Il n'a pas été déposé de données issue d'études contrôlées versus comparateur actif (notamment pioglitazone + insuline vs sulfamide+ insuline) permettant de situer l'apport de l'association insuline+pioglitazone par rapport à d'autres alternatives (titration en insuline ou ajout d'autres ADO à l'insuline).

Le plan de gestion de risque européen intègre notamment le suivi des troubles hépatiques, les insuffisances cardiaques, les oedèmes périphériques, la prise de poids, les néoplasies, les oedèmes maculaires, le risque fracturaire.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service Médical Rendu

#### 4.1.1. trithérapie orale

- Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.
- ACTOS entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans son extension d'indication en trithérapie orale est moyen en l'état actuel des données
- Il existe des alternatives orales à cette spécialité
- ACTOS est 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<sup>18</sup>, notamment pour cette sous population de patients sous bithérapie orale.

Faute de démonstration d'un effet favorable de la trithérapie comprenant la spécialité ACTOS sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, ou, au minimum, d'un effet bénéfique prolongé sur l'HbA1c et compte tenu des possibilités autres que la trithérapie avec ACTOS (autres trithérapies, insulinothérapie), l'impact attendu de la part de la spécialité ACTOS n'est pas quantifiable.

De plus la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée du fait du profil de tolérance d'ACTOS (insuffisance cardiaque, œdème, œdème maculaire, risque de fracture osseuse chez la femme, prise de poids).

La spécialité ACTOS ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une 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 la spécialité ACTOS dans cette indication.

Le Service Médical Rendu par ACTOS dans son indication en trithérapie orale est important.

<sup>18</sup> s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

#### **4.1.2. En association à l'insuline, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine**

- Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.
- ACTOS entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans son extension d'indication en association à l'insuline est, en l'état des données, moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité
- ACTOS est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type II.

Intérêt de Santé Publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. La sous population de patients concernés par cette indication (patients ne pouvant recevoir de metformine et mal contrôlés sous insuline, qui bénéficieront d'une association Insuline-Actos), du fait de sa taille plus restreinte, représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 traités par insuline constitue un besoin de santé publique<sup>19</sup>.

Au vu des données disponibles et notamment en l'absence de démonstration d'un bénéfice d'ACTOS par rapport à une titration en insuline (sur la fréquence des hypoglycémies par exemple) ou par rapport à une autre association d'un antidiabétique oral à l'insuline, l'impact attendu de la part de la spécialité ACTOS sur le critère intermédiaire qu'est l'HbA1c et a fortiori sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est pas quantifiable.

De plus la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée du fait du profil de tolérance d'ACTOS (insuffisance cardiaque, œdème, œdème maculaire, risque de fracture osseuse chez la femme, prise de poids).

La spécialité ACTOS ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifiée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ACTOS dans cette indication.

Dans son indication en association à l'insuline, compte tenu de la quantité d'effet modeste, d'un profil de tolérance de l'association insuline + pioglitazone peu favorable (prise de poids, augmentation des insuffisances cardiaques notamment), et de l'existence d'alternatives médicamenteuses efficaces, la Commission de la Transparence considère que Le Service Médical Rendu par ACTOS est modéré.

#### **4.2 Amélioration du service médical rendu :**

ACTOS, en trithérapie orale dans le cadre d'une association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médicale Rendu (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.

ACTOS, en association à l'insuline en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (niveau V) dans la prise en charge du diabète de type 2.

#### **4.3 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

---

<sup>19</sup> s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [priorités du GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)]

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 alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone. 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).

En cas d'échec d'une bithérapie par metformine+sulfamide (HbA1c > 7% après 6 mois ou plus de mesures hygiéno diététiques et d'une bithérapie correctement conduites), il est proposé

- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone bien que cette association demande à être évaluée dans la durée (Accord professionnel). L'objectif est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 %.
- soit d'opter d'emblée (hors bithérapie incluant une glitazone) pour l'adjonction d'insuline, (Recommandation de grade C).

Si malgré l'échec d'une trithérapie orale correctement conduite, l'HbA1c reste, après plus de 6 mois, supérieure ou égale à 8%, il conviendra d'interrompre les glitazones et assurer le passage à l'insuline (Accord professionnel).

Insulinothérapie : l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline au coucher, une intermédiaire ou une analogue lent est recommandé en première intention, en respectant la contre – indication de l'association des glitazones à l'insuline.

Note : Ces recommandations ont été établies (novembre 2006) antérieurement à l'extension d'indication d'ACTOS (janvier 2007) et à la levée de la contre indication « association à l'insuline » des glitazones.

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

**Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>20</sup>**

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

**Place d'ACTOS :**

Dans son indication en trithérapie orale, la Commission considère que l'utilisation d'ACTOS 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.

En association à l'insuline en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, ACTOS a une indication reconnue par l'AMM dans le diabète de type 2. La place de cette spécialité en adjonction à l'insuline ne peut être précisée du fait des recommandations actuelles de prise en charge, du caractère modeste de l'effet et du profil de tolérance peu satisfaisant de l'association.

<sup>20</sup> Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

#### 4.4 Population cible

La population cible d'ACTOS telle que définie dans les extensions d'indications de l'AMM correspond :

pour l'indication en trithérapie orale

- aux patients diabétiques de type 2 en particulier en surpoids en échec d'une bithérapie orale correctement menée par metformine et sulfamide à dose maximale tolérée (HbA1C >7 %)

pour l'indication en association à l'insuline

- aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (% d'HbA1C > 7% ou >8%) par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée
- aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline (% d'HbA1C > 7% ou >8%) et chez qui la metformine est mal tolérée

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)<sup>21</sup> indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes a été de 3.8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été 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 en 2007, le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients<sup>22</sup>.

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, 24,6% par metformine et sulfamide ; 14.1% des patients diabétiques de type 2 sont traités par insuline (5.5% par insuline seule)

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 51.5% des patients ont une HbA1c supérieure à 7% et 20.5% une HbA1c supérieure à 8% ;

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).

Le pourcentage de patients ayant une intolérance à la metformine est peu documenté<sup>23</sup>. 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).

##### 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, 40.2% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids (IMC entre 25 et 30kg/m<sup>2</sup>) et 37.9% sont obèses (IMC supérieure à 30 kg/m<sup>2</sup>).

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

##### En association à l'insuline

- 14.6% des diabétiques de type 2 sont traités par insuline dont 5.5% par insuline seule
- 51,5 % des patients ont une HbA1c supérieure à 7 %, 20.5% des patients ont une HbA1c supérieure à 8 %.
- Un maximum de 20% de patients diabétiques de type 2 aurait une intolérance ou une contre indication à la metformine et pourraient être mis sous glitazones.

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

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

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

La population de patients en échec (HbA1c>7%) d'un traitement correctement mené par insuline, seule ou associé à un antidiabétique oral, et intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre indiqué, serait comprise entre 12 800, par insuline seule et 32 800 personnes, par insuline seule ou associée à un ADO.

Si l'on considère que les patients avec une HbA1c >8% sont la cible préférentielle de l'indication en association à l'insuline, la population cible d'ACTOS correspondante c'est à dire celle des patients en échec d'un traitement correctement mené par insuline seule ou associé à un antidiabétique oral (HbA1c >8%), et intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre indiquée, serait comprise entre 5100 et 13 100 personnes.

## **5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les deux nouvelles indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : la Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65%