

AVIS DE LA COMMISSION

28 mars 2001

ACTOS 15 mg, comprimé (boîtes de 28 et de 50)

ACTOS 30 mg, comprimé (boîtes de 28 et de 50)

Laboratoires TAKEDA

pioglitazone

Liste I

Date de l'AMM : 13 octobre 2000

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement : surveillance hématologique (NFS), hépatique (enzymes hépatiques) et cardio-vasculaire.

Prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques, en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Caractéristiques de la demande :

boîtes de 28 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

boîtes de 50 : inscription Collectivités.

I -CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Chlorhydrate de pioglitazone

Originalité

La pioglitazone agit sur la glycémie en réduisant l'insulino-résistance, elle appartient à la classe des thiazolidinediones, agonistes sélectifs des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes gamma (PPAR- γ).

Indications thérapeutiques

La pioglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2, uniquement en association avec un hypoglycémiant oral lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant :

- en association avec la metformine uniquement chez les patients obèses,
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée.

Posologie

Le traitement sera uniquement instauré par un praticien expérimenté dans la prise en charge du diabète de type 2.

L'expérience issue des études cliniques avec la pioglitazone est actuellement limitée à 18 mois. Les bénéfices à long terme du traitement par la pioglitazone n'ont pas été démontrés.

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

Adulte :

Association avec la metformine

En association avec la metformine, la pioglitazone peut être utilisée à la dose de 15 ou 30 mg en une seule prise quotidienne. Lors de l'instauration du traitement par la pioglitazone, la metformine peut continuer à être administrée à la même posologie.

Association aux sulfamides hypoglycémiants

En association aux sulfamides hypoglycémiants, la pioglitazone peut être utilisée à la dose de 15 ou 30 mg en une seule prise quotidienne. Lors de l'instauration du traitement par la pioglitazone, le sulfamide hypoglycémiant peut continuer à être administré à la même posologie. En cas d'hypoglycémie avérée, la dose de sulfamide hypoglycémiant devra être diminuée.

Sujet âgé :

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

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 4 ml/min). 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.

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.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
B	:	Antidiabétiques oraux
G	:	Thiazolidinediones
03	:	Pioglitazone

Classement dans la nomenclature ACP

A	:	Appareil digestif et métabolisme
AM	:	Métabolisme et nutrition
C8	:	Diabète sucré
P1	:	Antidiabétiques oraux
P1-4	:	Thiazolidinediones

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

AVANDIA (non inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux)
(avis du 22 novembre 2000)

Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique :

Les antidiabétiques oraux.

III -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Quatre études comparatives ont inclus 1 459 patients diabétiques de type 2 âgés de 20 à 75 ans :

- 1 étude a comparé l'association pioglitazone + metformine à la metformine seule,
- 3 études ont comparé l'association pioglitazone + sulfamide hypoglycémiant au sulfamide hypoglycémiant seul, 2 d'entre elles ont été réalisées en double aveugle (PNFP-010 et CCT-012), une en simple aveugle (OCT-003).

Efficacité

La variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à l'état basal était la suivante :

Association à la metformine :

Etude	PNFP-027	
Durée de traitement	16 semaines	
Effectif	396	
Patients traités	160	168
Traitement : metformine	+ placebo	+ pioglitazone (30 mg/j)
HbA1c : variation	H	I
répondeurs (%)	21,6	54

Répondeurs = HbA1c TM 6,1 % et/ou diminution du taux d'HbA1c d'au moins 0,6 %.

Une extension de l'étude réalisée en ouvert chez 96 patients suggère un maintien de l'effet durant 72 semaines.

Association à un sulfamide hypoglycémiant :

Etude	PNFP-010			OCT-003			CCT-012	
Durée de traitement	16 semaines			12 semaines			12 semaines	
Effectifs	638			276			149	
Patients traités	181	176	182	59	59	52	58	61
Traitement : SH	+	+	+	+	+	+	+	+
pioglitazone (mg/j)	15	30		15	30			30
HbA1c (%) : état basal	9,86	10,01	9,91	9,62	10,23	10,32	9,71	9,88
variation	+ 0,06	- 0,82	- 1,22	+ 0,47	- 0,65	- 1,15	- 0,08	- 1,24
répondeurs (%)	23,8	56,8	74,2					

SH = sulfamide hypoglycémiant (principalement glibenclamide)

Une extension de l'étude PNFP-010 réalisée en ouvert chez 137 patients suggère un maintien de l'effet sur l'hémoglobine glyquée durant 72 semaines.

Tolérance

Les données de tolérance incluent 1 322 patients traités pendant au moins 1 an, dont 233 patients traités pendant 18 mois.

Principaux événements indésirables :

- (i) œdèmes dose-dépendants, plus fréquents chez les patients âgés de plus de 65 ans ;
- (ii) prise de poids d'environ 5 kg à 72 semaines ;
- (iii) anémie ;
- (iv) augmentation habituellement transitoire d'environ 10 % du cholestérol HDL et de 15 % de la protéine kinase C ;
- (v) l'incidence des événements indésirables hépato-biliaires était faible, du même ordre que chez les patients des groupes comparateurs.

En conclusion :

Les associations pioglitazone + metformine et pioglitazone + sulfamide hypoglycémiant évaluées entraînent une diminution de l'HbA1c plus importante que la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant seuls.

Cependant, compte tenu des indications octroyées à la pioglitazone, 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.

Concernant la sécurité cardiovasculaire :

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour exclure un effet délétère au long court sur la fonction cardiaque des patients présentant une insuffisance cardiaque légère ou modérée (stade I ou II de la classification NYHA). Les études n'ont pas inclus d'insuffisants cardiaques au stade III ou IV.

Pour ces raisons des études de suivi ont été demandées à la firme conjointement à l'autorisation de mise sur le marché permettant d'évaluer :

- les effets de ACTOS sur la morbi/mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance cardiaque de stade I ou II de la classification NYHA,
- les effets à long terme de ACTOS sur les paramètres lipidiques,
- l'association ACTOS + metformine ou sulfamide hypoglycémiant par rapport à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. Le mécanisme d'action de ACTOS est le même que AVANDIA et différent de celui des autres antidiabétiques oraux. La mise à disposition d'une nouvelle classe pharmacologique présente un réel intérêt.

En association avec un antidiabétique oral, le rapport efficacité/effets indésirables de cette

spécialité est favorable et semble, en l'état des données, important.

ACTOS est un médicament de troisième intention. Cette spécialité peut être utilisée lorsqu'une association metformine + sulfamide hypoglycémiant est contre-indiquée.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par ACTOS dans ses indications actuelles est important.

Amélioration du service médical rendu

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.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques (planification alimentaire, activité physique régulière, diminution de la surcharge pondérale).

- *Références médicales opposables 1998* : thème n°8 : diabète non insulino-dépendant.
- *Données épidémiologiques*

La population cible de ACTOS telle que définie par le libellé d'A.M.M. comprend deux sous-populations de diabétiques de types 2 traités par antidiabétique oral (ADO) :

- les patients obèses insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine (sous-population 1)
- les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie par sulfamide **et** présentant une contre-indication **ou** intolérance à la metformine (sous-population 2).

La sous-population 1 est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 16,7 % des diabétiques de type 2 sous ADO sont traités par metformine en monothérapie (CNAMTS 1999),
- 41 % des patients traités par metformine en monothérapie sont obèses,
- 56,2 % des obèses traités par metformine en monothérapie ont un contrôle glycémique insuffisant.

La sous-population 2 est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 40,8 % des diabétiques de type 2 sous ADO sont traités par sulfamides en monothérapie (CNAMTS 1999),
- 62,2 % des patients traités par sulfamides en monothérapie présentent un contrôle glycémique insuffisant,
- 10% des patients traités par sulfamides en monothérapie présentent une contre-indication à la metformine,
- Incidence de la survenue d'intolérance à la metformine conduisant à un arrêt du traitement : 10 % (UKPDS).

Sur ces bases, la population cible de ACTOS telle que définie par le libellé d'A.M.M.

représenterait au total environ 9 % de la population de patients diabétiques de type 2 traités par ADO (4 % pour la sous-population 1 et 5 % pour la sous-population 2).

La prévalence du diabète de type 2 traité par ADO est estimée en France à 2,25 % (CNAMTS 1999) soit 1 333 000 patients.

En conséquence, la population cible de ACTOS serait de l'ordre de 120 000 patients.

Il est à noter par ailleurs que la prescription initiale de ACTOS est réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques, en médecine interne. Or, selon les études épidémiologiques disponibles, seuls 10 à 20 % des patients consulteraient ces spécialistes pour leur diabète.

Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %