

AVIS DE LA COMMISSION24 mars 2004**ACTOS 15 mg, comprimé (boîte de 28)****ACTOS 30 mg, comprimé (boîte de 28)****ACTOS 45 mg, comprimé (boîte de 28)**

Laboratoires TAKEDA

pioglitazone

Liste I

Date des AMM :

- ACTOS 15 et 30 mg : 13 octobre 2000, modifiée le 28 août 2003 (indication en monothérapie + possibilité d'augmenter la posologie à 45 mg/j + modification de l'indication en association avec la metformine)
- ACTOS 45 mg : 16 septembre 2003

Caractéristiques de la demande :

- ACTOS 15 et 30 mg :
 - réévaluation de l'ASMR dans l'indication en association,
 - modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale et collectivités suite à la modification du R.C.P. : extension d'indication en monothérapie + possibilité d'augmenter la posologie à 45 mg/j + modification de l'indication en association avec la metformine,

A noter que la modification des conditions d'inscription Collectivités n'est pas demandée pour ACTOS 15 et 30 mg en boîte de 50.

- ACTOS 45 mg :

Inscription Sécurité Sociale et collectivités.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de pioglitazone

1.2. Originalité

La pioglitazone et la rosiglitazone viennent de bénéficier d'une extension d'indication en monothérapie.

La pioglitazone a bénéficié d'une modification de son indication en association avec la metformine. Cette association ne concerne, en effet, plus uniquement les patients obèses, mais s'adresse *en particulier* aux patients en surpoids.

De plus, la firme a demandé l'inscription d'un nouveau dosage de pioglitazone (comprimé dosé à 45 mg).

L'analyse HOMA a montré que la pioglitazone améliore le fonctionnement des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline.

1.3. Indication

La pioglitazone est indiquée en monothérapie orale dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surpoids, qui est insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

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

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

1.4. Posologie

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.

Administration chez l'adulte

Le traitement par la pioglitazone peut être initié 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.

Lors de l'association avec la metformine, cette dernière peut être administrée à la même posologie.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant, ce dernier peut être administré à la même posologie. En cas d'hypoglycémie avérée, la dose de sulfamide hypoglycémiant devra être diminuée.

Cf. R.C.P.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
B	:	Antidiabétiques oraux
G	:	Thiazolinediones
03	:	pioglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

La rosiglitazone (AVANDIA) est en cours d'examen par la Commission de la Transparence dans l'extension d'indication.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Non pertinente

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antidiabétiques oraux : metformine, sulfamides hypoglycémiants, glinides, inhibiteurs de l'alphaglucosidase.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la pioglitazone, 11 études nouvelles ont été déposées par rapport au dossier précédent :

- 4 études en association comparant :
 - metformine + sulfamide hypoglycémiant versus ACTOS + sulfamide hypoglycémiant (étude EC 409)
 - metformine + sulfamide hypoglycémiant versus ACTOS + metformine (étude EC 410)
 - ACTOS 30 mg + sulfamide hypoglycémiant versus ACTOS 45 mg + sulfamide hypoglycémiant (étude PNFP 341)
 - ACTOS 30 mg + metformine versus ACTOS 45 mg + metformine (étude PNFP 342)
- 6 études en monothérapie comparant :
 - ACTOS 30 mg versus ACTOS 45 mg versus placebo (étude GLAB)
 - ACTOS versus metformine (étude EC 404)
 - ACTOS versus metformine (étude GLAE)
 - ACTOS versus gliclazide (étude EC 405)
 - extension de l'étude EC 405 à 2 ans (étude EC 415)
 - ACTOS versus acarbose (étude ATS K001)
- Une étude comparant ACTOS au glibenclamide chez des patients insuffisants cardiaques de stade 1 (OPI 520).

Dans la plupart de ces études, le critère principal a été la diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), les critères secondaires ont été notamment le pourcentage de patients répondeurs et le test de HOMA-S, évaluant, de façon indirecte, la sensibilité à l'insuline et la protection des cellules β du pancréas.

3.1. Efficacité :

3.1.1 Etudes en association :

Nom de l'étude	Méthodologie		Résultats	
	Méthode – Plan expérimental	Comparateurs - Effectifs	Caractéristiques des patients inclus	Critère principal d'efficacité : Diminution de l'HbA1c
EC 409	Double aveugle, randomisée, multicentrique, sur 2 ans, en titration forcée. (étude de supériorité. Comparaison de la variation du taux d'HbA1c dans chacun des groupes : borne de supériorité fixée à 0,35 % d'HbA1c)	pioglitazone 15-45 mg (37 mg en moy.)+ sulfamide* (n=315) Versus metformine 850-2550 mg (2074 mg en moy.)+ sulfamide* (n=313)	Age moyen : 60 ans IMC : 30,1 kg/m2 HbA1c : 8,8 %	<u>A 1 an :</u> -1,20 % sous pioglitazone + sulfamide -1,36 % sous metformine + sulfamide différence : 0,16 % (NS) <u>A 2 ans :</u> -1,03 % sous pioglitazone + sulfamide -1,16 % sous metformine + sulfamide différence : 0,13 % (NS)
EC 410		pioglitazone 15-45 mg (39 mg en moy.)+ metformine (n=317) Versus gliclazide 80-320 mg (212 mg en moy.)+ metformine (n=313)	Age moyen : 56 ans IMC : 32,6 kg/m2 HbA1c : 8,6 %	<u>A 1 an :</u> -0,99 % sous pioglitazone + metformine -1,01 % sous metformine + sulfamide différence : 0,02 % (NS) <u>A 2 ans :</u> -0,89 % sous pioglitazone + metformine -0,77 % sous metformine + sulfamide différence : 0,12 % (NS)
PNFP 341	Double aveugle, randomisée, multicentrique, sur 24 semaines	pioglitazone 30 mg + sulfamide* (n=351) versus pioglitazone 45 mg + sulfamide* (n=351)	Age moyen : 55 ans IMC : 32,8 kg/m2 HbA1c : 9,8 %	-1,55 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamide -1,67 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamide p<0,05 versus valeur initiale p entre les groupes NS
PNFP 342		pioglitazone 30 mg + metformine (n=411) versus pioglitazone 45 mg + metformine (n=416)	Age moyen : 54 ans IMC : 32,4 kg/m2 HbA1c : 9,8 %	-0,80 % sous pioglitazone 30 mg + metformine -1,01 % sous pioglitazone 45 mg + metformine p<0,05 versus valeur initiale p entre les groupes NS

*Dans les études EC 409 et PNFP 341, les patients ont continué à recevoir le sulfamide avec lequel ils étaient traités en monothérapie avant leur entrée dans l'étude.

Dans les études EC 409 et EC 410, il n' a pas été observé de différence entre les traitements, que ce soit sur l'évolution de l'HbA1c ou sur le pourcentage de patients répondeurs.

En revanche, les résultats des critères secondaires ont été les suivants :

La diminution de la glycémie, dans l'étude EC 410, à jeun a été significativement plus importante dans le groupe traité par pioglitazone + metformine, que dans le groupe metformine + sulfamide (-1,8 mmol/L versus -1,1 mmol/L), après 2 ans de traitement.

Le test de HOMA-S, dans l'étude EC 410, a été plus favorable chez les patients traités par pioglitazone + metformine que chez les patients sous metformine + sulfamide.

Le coefficient d'échappement, dans l'étude EC 409, a été significativement plus faible dans le groupe pioglitazone + sulfamide que dans le groupe sulfamide + metformine, à 1 an (0,47 % d'HbA1c par an versus 0,73 % d'HbA1c par an – $p=0,05$) et à 2 ans (0,15 % d'HbA1c par an versus 0,43 % d'HbA1c par an – $p=0,04$).

De même, le coefficient d'échappement, dans l'étude EC 410, a été significativement plus faible dans le groupe pioglitazone + metformine que dans le groupe sulfamide + metformine, à 1 an (0,33 % d'HbA1c par an versus 0,90 % d'HbA1c par an) et à 2 ans (0,20 % d'HbA1c par an versus 0,44 % d'HbA1c par an).

3.1.2 Etudes en monothérapie :

Nom de l'étude	Méthodologie		Résultats		
	Méthode – Design	Comparateurs - Effectifs	Caractéristiques des patients à l'inclusion	Critère principal d'efficacité : Diminution de l'HbA1c	Critère secondaire d'efficacité : % de répondeurs
EC 404	Double aveugle, randomisée, multicentrique, sur 52 semaines en titration forcée. (études de non infériorité.	pioglitazone 30 à 45 mg (n=597) – 43,9 mg/j en moy. Versus metformine 850 à 2250 mg (n=597) – 2121,6 mg/j en moy.	Age moyen : 56 ans IMC : 31,3 kg/m ² HbA1c : 8,7 %	-1,41 % -1,50 % différence : 0,09 % IC à 90% [-0,01 0,19]	52 % 53 %
EC 405	Comparaison de la variation du taux d'HbA1c dans chacun des groupes : borne de non infériorité fixée à 0,2 %)	pioglitazone 30 à 45 mg (n=624) – 42,1 mg/j en moy. Versus gliclazide 80 à 320 mg (n=626) – 198,1 mg/j en moy.	Age moyen : 56 ans IMC : 31,1 kg/m ² HbA1c : 8,7 %	-1,43 % -1,35 % différence : 0,08 % IC [-0,18 à 0,02]	53 % 47 %
ATS-K001	ouverte, randomisée, sur 26 semaines	pioglitazone 45 mg (n=129) versus acarbose 50 à 300 mg (n=136)	Age moyen : 59 ans IMC : 31,0 kg/m ² HbA1c : 9,0 %	-1,16 % -0,5 % p<0,001	47 % 21 % p<0,001
GLAB	double aveugle, randomisée sur 16 semaines	pioglitazone 30 mg (n=99) versus pioglitazone 45 mg (n=99) versus placebo (n=99)	Age moyen : 58,4 ans IMC : 31,4 kg/m ² HbA1c : 7,5 %	-0,8 %* -0,9 %* -0,2 % *p≤0,01 vs placebo	52,5 % 66,7 % 23,2 %
GLAE	double aveugle, randomisée sur 32 semaines (étude de non infériorité : borne de non infériorité fixée à 0,6 %)	pioglitazone 30 à 45 mg (n=105) Versus metformine 850 à 2550 mg (n=100)	Age moyen : 55 ans IMC : 31,2 kg/m ² HbA1c : 8,6 %	-1,32 % -1,48 % IC à 90% [-0,41 –0,09]	Non renseigné
EC 415	Suivi de l'étude EC 405 sur 2 ans (étude de supériorité)	pioglitazone 30 à 45 mg Versus gliclazide 80 à 320 mg		taux d'échec au traitement à 2 ans : 31 % 50 % p<0,001	42 % 27 % p=0,0004

- Définition des répondeurs :

EC 404, EC 405, ATS-K001 : % de patients ayant HbA1c ≤ 7 % après 1 an de traitement

GLAB : % de patients ayant baisse de l'HbA1c ≥ 0,6% et/ou HbA1c finale ≤ 6,1 %

EC 415 : % de patients ayant HbA1c < 7 % après 2 ans de traitement

- Définition des échecs au traitement (étude EC 415) : % de patients ayant une HbA1c > 8 % à 2 visites successives après 52 semaines.

Les études EC 404, EC 405 et GLAE ont montré une non infériorité de la pioglitazone par rapport à la metformine et au gliclazide sur la baisse de l'HbA1c.

Les résultats des critères secondaires ont été les suivants :

Le test de HOMAS, dans l'étude EC 405, a été significativement meilleur sous ACTOS (15,7) que sous gliclazide (-7,9). $P < 0,001$.

Le coefficient d'échappement, dans l'étude EC 405, a été de 0,25 % d'HbA1c par an sous pioglitazone et de 0,85 % d'HbA1c par an sous gliclazide ($p = 0,001$).

La glycémie à jeun, dans l'étude EC 405, a diminué de façon significativement plus importante sous pioglitazone que sous gliclazide (-2,4 mmol/l versus -2,0 mmol/l – $p = 0,002$).

Le test de HOMAS, dans l'étude EC 404 a été significativement meilleur sous ACTOS que sous metformine.

Le coefficient d'échappement, dans l'étude EC 404, a été de 0,05 % d'HbA1c par an sous pioglitazone et de 0,29 % d'HbA1c par an sous metformine ($p = 0,002$), et la glycémie à jeun a diminué de façon significativement plus importante sous pioglitazone que sous metformine (-2,5 mmol/l versus -2,2 mmol/l – $p = 0,016$).

3.2. Tolérance

La tolérance a été évaluée à partir des études cliniques, et des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR).

3.2.1 Etudes cliniques :

3.2.1.1 en association :

El principaux	EC 409	EC 410	PNFP 341	PNFP 342
Oedèmes (% de patients)	6,9 % sous pioglitazone + sulfamide 1,6 % sous metformine + sulfamide	6,2 % sous pioglitazone + metformine 2,2 % sous gliclazide + metformine	5,7 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamide 12,3 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides	3,4 % sous pioglitazone 30 mg + metformine 10,1 % sous pioglitazone 45 mg + metformine
Prise de poids (% de patients)	3,8 % sous pioglitazone + sulfamide 0,6 % sous metformine + sulfamide	2,5 % sous pioglitazone + metformine 1,6 % sous gliclazide + metformine	9,1 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamide 13,4 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides	2,7 % sous pioglitazone 30 mg + metformine 6,0 % sous pioglitazone 45 mg + metformine
Hypoglycémie (% de patients)	10,7 % sous pioglitazone + sulfamide 14,1 % sous metformine + sulfamide	1,3 % sous pioglitazone + metformine 11,2 % sous gliclazide + metformine	13,4 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamide 15,7 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides	2,4 % sous pioglitazone 30 mg + metformine 2,9 % sous pioglitazone 45 mg + metformine
Triglycérides	-16 % sous pioglitazone + sulfamide -9 % sous metformine + sulfamide p=0,008	-23 % sous pioglitazone + metformine -7 % sous gliclazide + metformine p<0,001	-9,6 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamides -5,7 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides p entre les groupes : ns	-7,0 % sous pioglitazone 30 mg + metformine -13,2 % sous pioglitazone 45 mg + metformine p entre les groupes < 0,05
HDL cholestérol	+21 % sous pioglitazone + sulfamide +15 % sous metformine + sulfamide p<0,001	+22 % sous pioglitazone + metformine +7 % sous gliclazide + metformine p<0,001	+11,9 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamides +15,2 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides p entre les groupes <0,05	+15,7 % sous pioglitazone 30 mg + metformine +16,7 % sous pioglitazone 45 mg + metformine p entre les groupes ns
LDL cholestérol	-11 % sous pioglitazone + sulfamide -5 % sous metformine + sulfamide p < 0,05	+2 % sous pioglitazone + metformine -6 % sous gliclazide + metformine p < 0,05	+4,2 % sous pioglitazone 30 mg + sulfamides + 3,4 % sous pioglitazone 45 mg + sulfamides p entre les groupes ns	+8,5 % sous pioglitazone 30 mg + metformine +11,7 % sous pioglitazone 45 mg + metformine p entre les groupes ns
Albumine/créatinine urinaire	A 1 an : -15 % sous pioglitazone + sulfamide +2 % sous metformine + sulfamide p=0,017	-8 % sous pioglitazone + metformine -2 % sous gliclazide + metformine ns	Non renseigné dans l'étude	Non renseigné dans l'étude

ns : non significatif

Tolérance hépatique :

Dans l'étude EC 409, 8 patients ont eu une élévation des ALAT > 3 fois la normale sous pioglitazone + sulfamide par rapport à 5 patients sous metformine + sulfamide.

Dans l'étude EC 410, le nombre de patients ayant eu une élévation des ALAT > 3 fois la normale a été plus important sous gliclazide + metformine (5) que sous pioglitazone + metformine (1).

3.2.1.2 En monothérapie :

El principaux	EC 404	EC 405	GLAB
oedèmes	6,7 % sous pioglitazone 1,8 % sous metformine	8,7 % sous pioglitazone 4,5 % sous gliclazide	10,1 % sous pioglitazone 30 mg 13,1 % sous pioglitazone 45 mg 9,1 % sous placebo
Prise de poids	1,0 % sous pioglitazone 0 % sous metformine	7,2 % sous pioglitazone 2,9 % sous gliclazide	Non renseigné
hypoglycémies	1,5 % sous pioglitazone 1,3 % sous metformine	3,5 % sous pioglitazone 10,1 % sous gliclazide	10,1 % sous pioglitazone 30 mg 11,2 % sous pioglitazone 45 mg 11,1 % sous placebo
Triglycérides	-19 % sous pioglitazone -10 % sous metformine p<0,001	-17 % sous pioglitazone -14 % sous gliclazide p<0,001	- 5,5 % sous pioglitazone 30 mg - 15,9 % sous pioglitazone 45 mg * + 1,3 % sous placebo
HDL cholestérol	+14 % sous pioglitazone +7 % sous metformine p<0,001	+20 % sous pioglitazone +6 % sous gliclazide p<0,001	+16,4 % sous pioglitazone 30 mg * +19,7 % sous pioglitazone 45 mg * + 9,2 % sous placebo
LDL cholestérol	+10 % sous pioglitazone -1 % sous metformine p<0,001	+3 % sous pioglitazone -5 % sous gliclazide p<0,001	+6,7 % sous pioglitazone 30 mg +2,5 % sous pioglitazone 45 mg +3,5 % sous placebo

* : p≤0,05 versus placebo

Tolérance hépatique :

Dans l'étude EC 404, 7 patients ont eu une augmentation supérieure à 3 fois la valeur normale sous metformine, contre 1 patient sous pioglitazone.

Dans l'étude EC 405, 2 patients dans chaque groupe ont eu une augmentation supérieure à 3 fois la valeur normale des ALAT.

Tolérance cardiaque :

L'étude OPI 520 ayant comparé ACTOS au glibenclamide et n'a pas montré de différence entre les groupes sur la distance de marche parcourue par ces patients diabétiques de type II en insuffisance cardiaque de stade I.

3.2.2 Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR):

Les données issues de l'utilisation post-marketing d'ACTOS portent sur plus de 4 600 000 patients dont 270 000 en Europe, soit 2 800 000 patients années de traitement.

Depuis la première AMM de la pioglitazone en juillet 1999, 8 PSURs ont été publiés :

l'incidence globale des effets hépato-biliaires a été de 0,8 pour 10 000 patients-années de traitement (222 cas). La firme considère cette incidence similaire à celle des effets hépato-biliaires sous sulfamides.

La firme considère que le taux de notification de l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par pioglitazone (281 cas) a été inférieur au taux retrouvé dans la population diabétique en général.

Des oedèmes ont été rapportés dans 974 cas, dont près de 50 % liés à une insuffisance cardiaque. Une prise de poids a été observée dans 516 cas. Quelques cas d'anémie ont également été notifiés.

Aucun effet indésirable inattendu n'est apparu.

3.2.3 Publications

- Une étude rétrospective, publiée en novembre 2003 (Diabetes Care (26) 11, 2003 : 2983-89), à partir d'une base de données d'assurance maladie américaine (Pharmetrics Integrated Outcomes Database) avait pour objectif de déterminer le risque d'insuffisance cardiaque chez 5.441 patients diabétiques non insuffisants cardiaques, traités par glitazone pendant en moyenne 8,5 mois. Le taux d'insuffisance cardiaque clinique observée a été de 2,3 % chez les patients exposés à une glitazone et de 1,4 % chez les patients non exposés, suggérant une majoration du risque d'insuffisance cardiaque.
- Le rapport préliminaire d'une étude prospective réalisée à partir d'un registre en Californie sur 27.000 patients diabétiques chez qui un traitement par antidiabétique oral était débuté, a été mentionné dans un consensus publié par l'American Heart Association et l'American Diabetes Association dans Circulation (Circulation. 2003 ; 108 : 2941-2948). Les patients ont été suivis pendant 1,5 ans. Parmi les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque, 0,2 % ont eu un premier épisode et 3,5 % des patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque ont eu une décompensation.
Le risque relatif de survenue d'un épisode d'insuffisance cardiaque chez les patients sous pioglitazone par rapport aux patients traités par sulfamide hypoglycémiant a été de 1,8 avant et de 1,2 après ajustement et a été comparable au risque sous insuline.

Ces dernières données suggèrent que le sur-risque de décompensation cardiaque est faible. Ce sur-risque éventuel paraît lié à la rétention hydro-sodée et non à une toxicité myocardique des glitazones.

3.3. Conclusions

La Commission ne dispose pas de donnée spécifique dans la population définie par l'extension d'indication : les études ne concernent pas uniquement des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine.

Efficacité

Dans les études cliniques, les doses des traitements étudiés ont été fixées par titration forcée.

- En association :

Dans la première étude pivot en association (EC 409), la baisse de l'HbA1c sous pioglitazone + sulfamide a été comparable à celle observée chez les patients traités par l'association metformine + sulfamide, et le coefficient d'échappement a été significativement plus faible, à 1 an et à 2 ans.

Dans la seconde étude pivot en association (EC 410), la baisse de l'HbA1c sous pioglitazone + metformine a été comparable à celle observée chez les patients traités par l'association metformine + sulfamide. Cependant, la diminution de la glycémie à jeun a été significativement plus importante dans le groupe traité par pioglitazone + metformine que dans le groupe metformine + sulfamide après 2 ans de traitement. Le coefficient d'échappement a été significativement plus faible à 1 an et à 2 ans dans le groupe traité par pioglitazone + metformine, que dans le groupe metformine + sulfamide. Le test de HOMA-S a été plus favorable chez les patients traités par pioglitazone + metformine que chez les patients sous metformine + sulfamide.

- En monothérapie :

La première étude pivot en monothérapie (EC 404) a montré une non infériorité de la pioglitazone par rapport à la metformine sur la diminution de l'HbA1c. Cependant, le coefficient d'échappement a été significativement plus faible sous pioglitazone que sous metformine et la glycémie à jeun a diminué de façon significativement plus importante sous pioglitazone que sous metformine. Le test de HOMA-S a été significativement meilleur sous ACTOS.

La seconde étude pivot en monothérapie (EC 405) a montré une non infériorité de la pioglitazone par rapport au gliclazide, sur la diminution de l'HbA1c. Cependant, le coefficient d'échappement a été significativement plus faible sous pioglitazone que sous gliclazide et la glycémie à jeun a diminué de façon significativement plus importante sous pioglitazone que sous gliclazide. Le test de HOMA-S a été significativement meilleur sous ACTOS et le taux d'échec à 2 ans aussi.

Tolérance

Les données déposées par la firme ne modifient pas le profil de tolérance de la pioglitazone tel qu'il était décrit auparavant.

- En association :

il a été observé une amélioration des triglycérides et du HDL cholestérol plus importante chez les patients traités par pioglitazone que chez les patients traités par l'association metformine + sulfamide.

Davantage de patients traités par pioglitazone ont eu une prise de poids et des oedèmes. Ces effets ont été dose-dépendants. Les hypoglycémies ont été plus fréquentes chez les patients traités par sulfamide (1,3 % sous pioglitazone + metformine et 11,2 % sous gliclazide + metformine).

- En monothérapie :

Il a été observé une amélioration des triglycérides et du HDL cholestérol, plus importante chez les patients traités par pioglitazone que chez les patients traités par metformine, acarbose ou sulfamide. Le LDL cholestérol a augmenté chez les patients traités par pioglitazone.

Les patients traités par pioglitazone ont présenté plus souvent une prise de poids et des oedèmes. Par contre, les hypoglycémies ont été plus fréquentes chez les patients traités par sulfamide.

Les résultats des études décrites dans cet avis confirment ceux des études déposées par la firme dans les précédents dossiers.

Une étude de morbi-mortalité est en cours, et dans l'attente de ses résultats, les effets bénéfiques à long terme de la pioglitazone associés à une amélioration du contrôle métabolique n'ont pas été démontrés.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est, en l'état des données, important.

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.

L'intérêt de santé publique attendu est important sur la base de la baisse de l'HbA1c, sous réserve de l'obtention de résultats positifs en termes de morbi-mortalité.

Le niveau de service médical rendu par ACTOS est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En monothérapie, ACTOS apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (mineure) par rapport au gliclazide.

En association à la metformine, ACTOS apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (mineure) par rapport à l'association gliclazide + metformine.

En association à un sulfamide, ACTOS n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (niveau V) par rapport à l'association metformine + sulfamide.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, activité physique régulière.

- Monothérapie :

Chez les sujets en surpoids, du fait des données de l'étude UKPDS, la metformine est le traitement de choix en première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ou chez les sujets sans surpoids, il n'y a pas dans la littérature de données cliniques démontrant la supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, les glitazones, étant donné leur mode d'action (diminution de l'insulino-résistance), peuvent être proposées préférentiellement chez les malades avec une insulino-résistance majeure, donc en pratique chez les sujets en surpoids important.

Eventuellement, elles peuvent être proposées chez les malades dont l'insulino-sécrétion est relativement conservée c'est à dire ceux dont HbA1c n'est pas très élevée.

- Bithérapie :

Chez les patients qui relèvent d'une association, les glitazones peuvent préférentiellement être associées à la metformine.

Cette association s'adresse particulièrement aux patients dont l'HbA1c n'est pas très élevée et aux patients ayant une surcharge pondérale.

4.4. Population cible

La population cible d'ACTOS telle que définie par le libellé d'indication de l'A.M.M. comprend quatre sous-populations de patients diabétiques de type 2 :

Pour l'extension d'indication en monothérapie :

- les patients, en particulier en surcharge pondérale, qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et chez lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications (sous-population 1a).
- les patients sous monothérapie par metformine et qui présentent une intolérance à celle-ci (sous-population 1b).

Pour l'indication en association :

- les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine (sous-population 2)
- les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie par sulfamide uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée (sous-population 3).

Sous population 1a :

Le nombre de diabétiques de type 2 traités par régime seul est estimé à environ 200 000 patients (Ricordeau 2000, B. Detournay et coll. 2000) et 60 % n'atteindraient pas l'objectif thérapeutique (HbA1c > 6,5%).

Le pourcentage de patients diabétiques de type 2 présentant une contre-indication à la metformine est mal connu. Sur la base des données disponibles (B. Detournay et coll. 2000), on fait l'hypothèse que 10 % des patients présenteraient une contre-indication à la metformine et que parmi ces derniers, 87,5 % n'auraient pas de contre-indication aux glitazones.

Les patients qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et chez lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications représentent donc environ 10 500 patients.

Sous populations 1b, 2 et 3 :

Selon deux études CNAMTS (Ricordeau 2000 et 2002) réalisées à partir des données de patients assurés sociaux et extrapolées à la population générale en France :

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998 (soit environ 1,8 million de diabétiques)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000
- environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline.

En extrapolant ces données on peut estimer que le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux en 2003 est de l'ordre de 1,6 million de patients.

D'après les résultats de l'étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000), 62 % de ces patients sont traités en monothérapie dont 31 % par biguanides et 64 % par sulfamides.

Les diabétiques de type II sous metformine en monothérapie représentent donc environ 307 000 patients. Parmi ceux-ci, 10% seraient intolérants à la metformine et pourraient être mis sous glitazone, ce qui représente environ 31 000 patients (population 1b)

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

Sur ces bases, la sous-population 2 serait de l'ordre de 153 000 à 202 000 patients et la sous-population 3 serait de l'ordre de 63 000 à 84 000 patients.

En conséquence, la population cible d'ACTOS, toutes indications confondues serait de l'ordre de 258 000 à 328 000 patients. La population relevant de l'extension d'indication en monothérapie serait de 42 000 patients.

D'après les résultats de l'étude ECODIA, 42 % des patients diabétiques de type II sont en surpoids et 36 % sont obèses. Si l'on considère que ces patients sont la cible préférentielle des glitazones, la population cible des glitazones serait alors de 33 000 patients en monothérapie et de 168 000 à 223 000 patients en bithérapie.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'extension d'indication, pour ACTOS 15 et 30 mg et dans toutes les indications de l'AMM pour ACTOS 45 mg.

La Commission souhaite donner un avis favorable à la levée du statut de médicament d'exception d'ACTOS.

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.

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %