

AVIS DE LA COMMISSION

24 mars 2004

AVANDIA 2 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56)

AVANDIA 4 mg, comprimé pelliculé (boîte de 28 et de 56)

AVANDIA 8 mg, comprimé pelliculé (boîte de 28 et de 56)

GLAXOSMITHKLINE

rosiglitazone

Liste I

Date de l'AMM : 11 juillet 2000, modifiée le 28 août 2003 (indication en monothérapie)

Caractéristiques de la demande :

Suite à l'extension d'indication en monothérapie, et à la modification de l'indication en association avec la metformine,

modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités :

AVANDIA 2 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56)

AVANDIA 4 mg, comprimé pelliculé (boîte de 28)

AVANDIA 8 mg, comprimé pelliculé (boîte de 28)

modification des conditions d'inscription Collectivités :

AVANDIA 2 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56, doses unitaires)

AVANDIA 4 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56, doses unitaires)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Maléate de rosiglitazone

1.2. Originalité

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

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

la rosiglitazone réduit l'insulino-résistance et améliore le fonction cellulaire bêta pancréatique.

1.3. Indication

La rosiglitazone est indiquée dans le traitement en monothérapie du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment contrôlé par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lequel la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

La rosiglitazone est également indiquée dans le traitement du diabète de type 2, en association avec un antidiabétique oral chez les patients insuffisamment équilibrés par la metformine, ou un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale tolérée :

- en association avec la metformine *en particulier chez les patients en surcharge pondérale,*
- 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

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

Le traitement par rosiglitazone pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour.

Monothérapie

Cette dose pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire.

Association avec la metformine

Cette dose pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire.

Association avec un sulfamide hypoglycémiant

Il n'existe pas actuellement de donnée concernant des posologies de rosiglitazone supérieures à 4 mg par jour, en association aux sulfamides hypoglycémiants.

La rosiglitazone peut être administrée en une ou deux prises par jour.

La rosiglitazone peut être prise à l'occasion ou en dehors des repas.

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
02	:	Rosiglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

La pioglitazone (ACTOS) est en cours d'examen par la Commission de la Transparence dans cette indication.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Non pertinente

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antidiabétiques oraux : metformine (sans objet pour l'extension d'indication), sulfamides hypoglycémiants, glinides, inhibiteurs de l'alphaglucosidase.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la rosiglitazone en monothérapie de seconde intention repose sur 3 études randomisées, en double aveugle (2 versus placebo et une versus glibenclamide) et sur 5 études en ouvert, avec un suivi allant jusqu'à 4 ans.

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

3.1. Efficacité :

3.1.1 Deux études randomisées, en double aveugle versus placebo :

Nom de l'étude	Durée	Comparateurs	Effectifs	Critère principal d'efficacité : Modification de l'HbA1c par rapport à l'état initial : % et IC à 95%*
011	26 semaines	Rosiglitazone 2mg 2 fois par jour, versus rosiglitazone 4 mg 2 fois par jour	N=166	-0,3 IC : -0,5 à -0,1
		versus placebo	N=169	-0,6 IC : -0,8 à -0,4
			N=158	0,9 IC : 0,7 à 1,1
024		Rosiglitazone 4mg 1 fois par jour, versus rosiglitazone 2 mg 2 fois par jour	N=181	0,02 IC : -0,2 à 0,2
		versus rosiglitazone 8 mg 1 fois par jour	N=186	-0,13 IC : -0,3 à 0,1
		versus rosiglitazone 4 mg 2 fois par jour	N=181	-0,31 IC : -0,5 à -0,1
		versus placebo	N=187	-0,67 IC : -0,9 à -0,5
			N=173	0,79 IC : 0,6 à 1,0

*IC : intervalle de confiance

A l'inclusion dans l'étude 011, selon les groupes de traitement, le pourcentage de patients ayant un BMI moyen ≥ 27 kg/m² s'échelonnait entre 70 à 78 %, l'ancienneté moyenne de leur diabète s'échelonnait entre 4,6 à 5,4 ans et l'HbA1c initiale moyenne était proche de 9 %. A l'inclusion dans l'étude, le pourcentage moyen de patients n'ayant été traité que par régime seul s'échelonnait entre 26 % et 28 %. Par ailleurs, 32 % à 39 % des patients avaient plus de 65 ans, en moyenne, selon les groupes de traitement.

A l'inclusion dans l'étude 024, selon les groupes de traitement, le pourcentage de patients ayant un BMI moyen ≥ 27 kg/m² s'échelonnait entre 64 à 76 %, l'ancienneté moyenne de leur diabète s'échelonnait entre 5,4 à 6,6 ans et l'HbA1c initiale moyenne était proche de 9 %. A l'inclusion dans l'étude, le pourcentage moyen de patients n'ayant été traité que par régime seul s'échelonnait entre 22 % à 29 %. Par

ailleurs, 22 % à 31 % des patients avaient plus de 65 ans, en moyenne, selon les groupes de traitement.

Dans ces 2 études, il a été mis en évidence une différence significative entre la rosiglitazone, aux posologies testées par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

3.1.2 Etude de non infériorité, randomisée, en double aveugle versus glibenclamide :

Nom de l'étude	Durée	Comparateurs	Effectifs	Critère principal d'efficacité : Modification de l'HbA1c par rapport à l'état initial : % et IC à 95 %	Différence avec le glibenclamide, pour l'HbA1c : % et IC à 95 %
020	52 semaines	Rosiglitazone 2mg 2 fois par jour,	N=195	-0,27 IC : -0,42 à -0,12	0,44 IC* : 0,23 à 0,65
		versus rosiglitazone 4 mg 2 fois par jour	N=189	-0,53 IC : -0,72 à -0,34	0,21 IC* : -0,01 à 0,42
		versus glibenclamide 2,5 à 15 mg/jour en fonction de l'effet (titration sur 12 semaines)	N=203	-0,72 IC : -0,86 à -0,58	-

*la borne de non-infériorité était la limite supérieure de l'intervalle de confiance $\leq 0,5\%$.

A l'inclusion dans cette étude, selon les groupes de traitement, le pourcentage de patients ayant un BMI moyen $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ s'échelonnait entre 61 à 66 %, leur diabète était diagnostiqué, en moyenne, depuis 6 ans et l'HbA1c initiale moyenne était comprise entre 8,0 et 8,2 %. Lors de l'inclusion, selon les groupes de traitement, le pourcentage moyen de patients n'ayant été traités que par régime s'échelonnait entre 38 % et 42 %. Par ailleurs, 35 à 38 % des patients avaient plus de 65 ans, selon les groupes de traitement.

Dans cette étude, la posologie de rosiglitazone était fixe, alors que la posologie de glibenclamide a été fixée par titration sur 12 semaines en fonction de l'efficacité et devait être comprise entre 2,5 mg et 15 mg. La posologie moyenne de glibenclamide a été de 7,6 mg.

La rosiglitazone 4mg deux fois par jours n'a pas été inférieure au glibenclamide sur la diminution de l'HbA1c. En revanche, la non infériorité de la rosiglitazone à la posologie de 2 mg 2 fois par jour n'a pas été démontrée.

Il y a eu 51 % de répondeurs (diminution de l'HbA1c $\geq 0,7$ % par rapport à l'état de base et/ou HbA1c en fin d'étude < 7 %) dans le groupe glibenclamide et 29 à 40 % de répondeurs dans les groupes traités par rosiglitazone, selon la posologie utilisée. La différence observée est statistiquement significative en faveur du glibenclamide.

3.2. Tolérance :

Les études cliniques ont permis d'évaluer la tolérance de la rosiglitazone sur 1341 patients-années dans les études en double aveugle (011, 024 et 020), et sur 4746 patients-années dans les études ouvertes.

- Etudes ouvertes :

Nom de l'étude	Etudes en ouvert : Design	comparateur	Effectifs	Durée du suivi	Critère principal d'efficacité
009	Prolongation en ouvert, notamment de l'étude 020	Non précisé dans le dossier	N=659	Jusqu'à 48 mois	Modification de l'HbA1c par rapport à l'état initial
105	Prolongation en ouvert de l'étude 024	Rosiglitazone 8 mg 1X/j	N=638	Jusqu'à 36 mois	
084	Prolongation en ouvert de l'étude 011	Rosiglitazone 4 mg 2X/j	N=475	Jusqu'à 38 mois	
080	étude de tolérance cardiaque, en ouvert chez des patients ayant état cardiaque normal au départ.	Rosiglitazone 4 mg 2X/j Versus glyburide (non commercialisé en France)	N=104 N=99	Jusqu'à 34,5 mois	Evolution de l'index de masse ventriculaire gauche, à l'échographie cardiaque
097	étude de tolérance cardiaque, en ouvert versus glyburide	Rosiglitazone 8 mg 1X/j Versus glyburide	N=122 N=120	Jusqu'à 34,5 mois	

Au cours des 3 études en double aveugle et des 5 études en ouvert, 83 % des patients ont notifié un ou plusieurs événements indésirables sous rosiglitazone, 60 % sous placebo et 80 % sous sulfamide.

L'événement indésirable le plus souvent rapporté sous rosiglitazone a été de l'infection des voies aériennes supérieures (19,4 % des cas).

- Rapports périodiques de pharmacovigilance :

Depuis la première commercialisation de la rosiglitazone aux USA en 1999, les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) ont porté sur plus de 3 650 000 patients-années. Aucun effet indésirable inattendu n'est apparu.

3.2.1 Risque cardio-vasculaire

Les données poolées des études cliniques réalisées en monothérapie montrent qu'à long terme la prise de poids moyenne sous rosiglitazone a été de 5,9 kg à 3 ans, de 4,4 kg à 4 ans alors qu'elle a été de 4,4 kg à 2 ans à 3,3 kg à 3 ans sous sulfamides.

Les études de tolérance cardiovasculaire (080 et 097) n'ont pas montré de différence entre la rosiglitazone et le glyburide sur les mesures d'index de masse ventriculaire gauche calculées en échographie chez l'ensemble des patients ayant participé à l'étude 080 et chez les patients de l'étude 097 ayant un BMI ≥ 27 kg/m². Une augmentation minime a été notée chez les patients de l'étude 097 à BMI < 27 kg/m².

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.

3.2.2 Hypoglycémies

Les données poolées des études cliniques en monothérapie ont montré que les hypoglycémies ont été moins fréquentes chez les patients sous rosiglitazone que chez les patients sous glibenclamide (1,4 % versus 9,9 %).

3.3. Conclusions

Efficacité

La Commission ne dispose, en monothérapie, que d'une seule étude comparative randomisée, en double aveugle, versus glibenclamide. Cette étude, menée chez des patients non majoritairement naïfs, n'a pas été réalisée en titration forcée.

Dans cette étude, l'hémoglobine glyquée a diminué:

- de 0,72% chez les patients traités par glibenclamide, à la dose quotidienne moyenne de 7,6 mg,
- de 0,27 % chez les patients traités par rosiglitazone 2 mg 2 fois par jour,
- de 0,53 % chez les patients traités par rosiglitazone 4 mg deux fois par jour.

Si la non infériorité de la rosiglitazone 4 mg deux fois par jour par rapport au glibenclamide, sur la diminution de l'HbA1c, est acceptée, il n'en est pas de même de la non infériorité de la rosiglitazone 2 mg deux fois par jour par rapport au glibenclamide.

La Commission ne dispose pas de donnée spécifique dans la population définie par l'indication du R.C.P. En effet, les études n'ont pas uniquement concerné des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine. Les effets bénéfiques à long terme de la rosiglitazone associés à une amélioration du contrôle métabolique n'ont pas été démontrés. Deux études de morbi-mortalité sont en cours.

Tolérance

Les données déposées par la firme pour cette nouvelle indication ne modifient pas le profil de tolérance de la rosiglitazone décrit auparavant.

La rosiglitazone entraîne une prise de poids plus importante et moins d'épisodes d'hypoglycémie que le glibenclamide.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication en monothérapie

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

AVANDIA 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.

AVANDIA 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 AVANDIA est important dans l'extension d'indication en monothérapie.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'extension d'indication en monothérapie, AVANDIA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport au glibenclamide.

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'AVANDIA telle que définie par le libellé d'indication de l'A.M.M. comprend quatre sous-populations de patients diabétiques de types 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, Ecodia : 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 millions 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 % des patients (UKPDS 49, Turner et coll. 1999) à 66% des patients sont en échec thérapeutique [étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000)], selon le 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'AVANDIA, 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 seuls 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.

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

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 tenue informée des résultats des études de morbi-mortalité, demandées par l'EMA, qui sont en cours.

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %