



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2011

ACTOS 15 mg, comprimés

B/28 (CIP : 355 632-4)

B/50 (CIP : 355 633-0)

B/84 (CIP : 371 688-0)

ACTOS 30 mg, comprimés

B/28 (CIP : 355 635-3)

B/50 (CIP : 355 637-6)

B/84 (CIP : 371 691-1)

Laboratoires TAKEDA

Pioglitazone

Code ATC : A10BG03

Liste I

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 13 octobre 2000, dernier rectificatif en date du 31 août 2010

Motif de l'examen : Réévaluation du Service Médical Rendu en application de l'article R 163-21 du Code de la Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de pioglitazone

1.2. Indications

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

- chez les adultes, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés 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 adultes, 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 adultes 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 adultes, 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 adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée. »

1.3. Posologie

« 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.

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.

Population particulière

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2 du RCP).

Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 4 ml/ min) (voir paragraphe 5.2 du RCP). 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 4.3 et 4.4 du RCP)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ACTOS chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La pioglitazone est administrée par voie orale en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. »

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 stades I à IV)
 - une insuffisance hépatique,
 - une acidocétose diabétique. »

1.5. Mises en garde et précautions d'emploi majeures (cf RCP)

« Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution vers une insuffisance cardiaque. Chez des patients présentant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque, (par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique) les médecins doivent initier la pioglitazone à la plus faible dose disponible et l'augmenter graduellement.

Il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids ou d'œdème, en particulier chez les patients ayant une réserve cardiaque réduite. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, après commercialisation, lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline, l'apparition de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes doit être surveillée. L'insuline et la pioglitazone étant associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée en cas de dégradation de l'état cardiaque.

Une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec la pioglitazone a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 de moins de 75 ans, avec une atteinte macro vasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, cependant sans augmentation de la mortalité. L'expérience étant limitée chez patients âgés de plus de 75 ans dans cette étude, une attention particulière doit être portée à ces patients. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

A : Voies digestives et métabolisme
A10 : Médicaments du diabète
A10B : Antidiabétiques, hors insuline
A10BG : Thiazolinediones
A10BG03 : pioglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

La rosiglitazone (AVANDIA) et l'association fixe rosiglitazone / metformine (AVANDAMET), autre molécule de la famille des glitazones, dont l'AMM est suspendue depuis le 3 décembre 2010 et pour laquelle la Commission de la transparence a considéré que le SMR était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes dans son avis du 3 novembre 2010.

L'association fixe COMPETACT (chlorhydrate de pioglitazone / chlorhydrate de metformine) indiquée dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par la metformine seule à dose maximale tolérée. La Commission a considéré que le SMR de COMPETACT était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes dans son avis du 25 mai 2011.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en monothérapie orale, en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno- diététiques :
 - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales,
 - sulfamides hypoglycémiants,
 - glinides.
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), *les spécialités à base de sitagliptine ont obtenu l'indication en monothérapie mais n'ont pas encore été évaluées par la Commission*
- en bithérapie orale :
 - chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :
 - sulfamides hypoglycémiants
 - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
 - glinide
 - inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)
 - incrétino mimétique par voie injectable
 - chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de sulfamides en monothérapie et pour lesquels la metformine est contre indiquée ou mal tolérée :
 - inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
 - inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)
 - incrétinomimétique par voie injectable (en association à un sulfamide)

- en trithérapie orale 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 + sitagliptine
 - inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), *seule la sitagliptine est indiquée en trithérapie*
- en association à l'insuline en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine chez le patient diabétique de type 2 :
 - sulfamides
 - inhibiteur des alphaglucosidases intestinales

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis du 28 mars 2001

ACTOS 15 mg et 30 mg comprimé (boîtes de 28 et de 50) : 1ère inscription

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

(boîte de 28 Sécurité Sociale et Collectivités, boîte de 50 Collectivités)

Service médical rendu

En association avec un antidiabétique oral, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est favorable et semble, en l'état des données, important.

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.

Avis du 7 mai 2003

ACTOS 15 mg et 30 mg comprimé (boîtes de 28 et de 50) :

- levée de la restriction de prescription aux seuls spécialistes.

Avis de 24 mars 2004

ACTOS 15 et 30 mg comprimé (boîtes de 28) :

- réévaluation de l'ASMR dans l'indication en association,
- modification des conditions d'inscription 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

ACTOS 45 mg (boîtes de 28) : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Service médical rendu

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

Le niveau de service médical rendu par ACTOS est important.

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.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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 termes 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.

Note : ACTOS 45 mg non inscrit

Avis du 2 avril 2008

- Réévaluation des ASMR dans les indications en monothérapie et bithérapie orale (en association à metformine ou sulfamide hypoglycémiant) suite au dépôt de nouvelles données.

Service médical rendu

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ACTOS est moyen, en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes (œdèmes périphériques, œdèmes maculaires, insuffisance cardiaque sans augmentation de la mortalité, prise de poids, risque fracturaire chez la femme)

La Commission considère que le Service Médical Rendu par ACTOS reste important en l'état actuel des connaissances.

Amélioration du service médical rendu

Au vu des données nouvelles d'efficacité et de tolérance, ACTOS n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie ou en bithérapie orale par rapport aux antidiabétiques oraux actuellement disponibles.

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

En trithérapie orale

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans son extension d'indication en trithérapie orale est moyen en l'état actuel des données.

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

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 Médical 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.

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

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.

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.

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.

Avis du 28 mai 2008

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités des conditionnements en boîte de 30 comprimés en complément des présentations en boîtes de 28.

Note : présentations non inscrites

Avis du 23 septembre 2009

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités des conditionnements en boîte de 84 comprimés

4.1. Données d'efficacité

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni des études déjà évaluées par la Commission et des études postérieures aux derniers avis de la Commission de la transparence concernant l'indication en bithérapie.

Parmi les données nouvelles déposées^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}, aucune ne sera présentée dans ce document car soit elles n'ont pas évalué spécifiquement la pioglitazone, soit elles ont évalué la pioglitazone dans des situations non spécifiées par l'AMM, soit leur méthodologie était discutable (évaluation réalisée sur un critère intermédiaire, étude ouverte, analyse post hoc, critères de jugement multiples non hiérarchisés,...).

Par ailleurs, certaines étaient déjà disponibles lors des précédentes évaluations par la Commission^{9, 10, 11, 12}.

Aucune autre étude de niveau de preuve suffisant évaluant ACTOS n'a été retrouvée dans la littérature.

¹ Bolli G, Dotta F, Colin L *et al.* Comparison of vildagliptin and pioglitazone with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11:589-595.

² Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti GI, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni MN, D'Angelo A, Salvadeo SAT. Effects of One Year Treatment of Vildagliptin Added to Pioglitazone or Glimepiride in Poor Controlled Type 2 Diabetic Patients. *Horm Metab Res* 2010; 42:663-669.

³ Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, Ferrari I, Ragonesi P, Querci F, Franzetti I, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni N, D'Angelo A, Cicero AFG. Direct comparison among oral hypoglycaemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp :the 60's study. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58 :1059-1066.

⁴ Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, Ferrari I, Ragonesi P, Querci F, Franzetti I, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni N, D'Angelo A, Cicero AFG. Direct comparison among oral hypoglycaemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp :the 60's study. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58: 1059-1066.

⁵ Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B; PROactive investigators. *Diabet Med.* 2009 ;12:1242-9.

⁶ Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Steinberg H. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:154-64. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02589.x.

⁷ Karamanos B, Thanopoulou A, Drossinos V, Charalampidou E, Sourmeli S, Archimandritis A; Hellenic ECLA Study Group. Study comparing the effect of pioglitazone in combination with either metformin or sulphonylureas on lipid profile and glycaemic control in patients with type 2 diabetes (ECLA). *Curr Med Res Opin.* 2011;27:303-13. Epub 2010 Dec 9.

⁸ Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-1573.

⁹ Jochen Seufert, Richard Urquhart P. 2- Year effects of Pioglitazone add-on to sulfonylurea or metformin on oral glucose tolerance in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and clinical practice* 2008; 79:453-460.

¹⁰ Charpentier G, Halimi S, F-PIO-100 study investigators. Earlier triple therapy with pioglitazone in patients with type II diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* Volume 11, issue 9, pages 844-854, september 2009

¹¹ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.

¹² Wilcox R, Kupfer S, Erdman E *et al.* PROactive 10: Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events. *Am. Heart J.* 2008;155:712-717.

4.2. Données de tolérance

4.2.1. Données issues des PSUR

Sur la base des données de pharmacovigilance post commercialisation des spécialités ACTOS issues des 8 derniers Periodic Safety Update Reports couvrant la période du 1^{er} février 2007 au 31 juillet 2011, un total de 5 823 événements indésirables a été rapporté pour 3 667 cas (dont 379 graves et attendus, 930 graves et inattendus, 1 586 non graves et inattendus) pour une exposition de 14,2 millions patients-années.

Parmi les 71 cas d'évolution fatale, 15 rapportent un décès. Dans 7 cas, il s'agit d'une insuffisance cardiaque, dans 6 d'une atteinte hépatique sévère à type de cirrhose, d'insuffisance hépatique ou de lésion hépatocellulaire.

Depuis la commercialisation des spécialités ACTOS, ont été rapportés :

- 1 311 cas dont 964 graves d'insuffisance cardiaque,
- 1 265 cas d'atteinte hépatique dont 465 graves,
- 206 cas d'ischémie cardiaque (dont 182 graves) et 55 cas (54 graves) d'ischémie cérébrovasculaire,
- 193 cas graves et 1 161 cas non graves de prise de poids,
- 140 cas de cancer dont 40 cas de cancer de la vessie,
- 114 cas dont 74 graves de fractures,
- 66 cas graves et 71 non graves d'œdème maculaire¹³,
- 29 cas graves et 19 non graves de rhabdomyolyse.

4.2.2. Données issues de la littérature

La pioglitazone, comparée aux sulfamides, a été associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque congestive (OR=1,68 IC 95% [0,99 ; 2,85])¹⁴.

Une méta-analyse¹⁵ ayant inclus 29 essais versus placebo, a évalué le risque d'insuffisance cardiaque chez des patients avec un diabète de type 2 ou à fort risque de développer un diabète de type 2 (n=20 254). Les glitazones ont été associées à un risque élevé d'insuffisance cardiaque comparé au placebo (OR = 1,59 IC 95% [1,34 ; 1,89], p<0,00001), ce risque étant plus élevé avec la rosiglitazone (OR = 2,73 IC 95% [1,46 ; 5,10], p<0,00001), que pour la pioglitazone (OR = 1,51 IC 95% [1,26 ; 1,81], p NS).

Le risque de survenue d'insuffisance cardiaque sévère, comparé à un placebo, a été le même pour chacune des glitazones (OR = 1,47 IC 95% [1,16 ; 1,87], p=0,002).

Les glitazones ont été associées à un risque de survenue d'œdèmes (OR = 2,04 IC 95% [1,85 ; 2,26], p<0,00001).

La pioglitazone, comparée à la metformine, a été associée à une augmentation du risque de survenue de fractures (OR=1,57 IC 95% [1,13 ; 2,17])³.

Cette augmentation du risque de fractures a été notamment observée chez les femmes de plus de 65 ans et après 1 an de traitement¹⁶.

Le RCP précise « qu'une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes a été observée lors d'une analyse des données issues des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle, portant sur plus de 8 100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7 400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans.

¹³ Le RCP précise que des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires, avec diminution de l'acuité visuelle, ont été rapportés après commercialisation. Parmi ces cas, plusieurs ont été associés à des œdèmes périphériques concomitants.

¹⁴ Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. An update. Comparative effectiveness review number 27. Effective healthcare. AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011

¹⁵ Hernandez AV et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc drugs 2011; 11:115-28

¹⁶ Habib ZA et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 :592-600

Des fractures ont été observées chez 2,6% des femmes traitées par la pioglitazone contre 1,7% des femmes traitées par un comparateur. »

Un nouveau risque concernant la survenue de pneumonies a été identifié¹⁷.

Les données récentes de la littérature soulignent l'augmentation de prise de poids, d'œdèmes, de fractures et du risque d'insuffisance cardiaque congestive sous traitement par pioglitazone^{18, 19}.

Des données récentes établissent un lien potentiel entre le traitement par pioglitazone et la survenue de cancer de la vessie²⁰.

L'étude PROactive^{21,22}, étude randomisée prospective de morbi-mortalité d'une durée de 34,5 mois, comparant la pioglitazone à un placebo et ayant inclus 5 238 patients diabétiques de type 2, a mis en évidence 14 cas de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone (n=2 605) contre 6 cas dans le groupe placebo (n=2 633).

Dans une autre étude, demandée par la FDA, comparant la pioglitazone au glimépiride et évaluant la tolérance hépatique, 2 cas de cancer de la vessie sous pioglitazone contre 0 sous glimépiride ont été observés. L'Odds Ratio de survenue cancer de la vessie sous pioglitazone en combinant les résultats de cette étude avec ceux de l'étude PROactive est de 2,68 (IC 95% [1,05 ; 6,85]).

Une autre étude post-commercialisation d'une durée de 36 mois demandée par la FDA a enregistré 3 cas sous pioglitazone (n=1 051) versus 0 cas sous glibenclamide (n= 1 046). Les résultats combinés de cette étude avec ceux de PROactive donneraient un Odds Ratio de survenue de cancer de la vessie de 2,87 IC 95% [1,08 ; 8,9].

Les résultats intermédiaires à 5 ans d'une étude de cohorte^{23, 24} réalisée aux Etats-Unis, dont l'objectif était de comparer l'incidence des cancers de la vessie chez des patients exposés à la pioglitazone versus des patients non exposés et ayant inclus 193 099 patients dont 30 173 traités par pioglitazone, ont montré une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de cancer de la vessie chez les patients traités depuis plus de 24 mois (HR = 1,4 IC 95% [1,03 ; 2,0]).

Dans une étude²⁵, dont l'objectif était de détecter un signal de cancer de la vessie associé à la prise de pioglitazone sur la base de notifications spontanées auprès de la FDA entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2009, 93 cas de cancer de la vessie ont été déclarés dont 31 associés à la pioglitazone (OR = 4,30 IC 95% [2,82 ; 6,52] p<0,001).

Au 29 mars 2011, 15 cas de cancer de la vessie ont été rapportés en France dont 12 après une exposition de plus de 12 mois.

Au 31 mai 2011²⁶, 46 cas de cancer de la vessie sous pioglitazone ont été notifiés en France dont 42 au cours de l'année 2011 (2 cas avaient été déclarés avant l'alerte FDA, 2 cas fin 2010)²⁷.

¹⁷ Singh S et al. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66:383-8

¹⁸ D. M. Nathan et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009 ;52:17-30.

¹⁹ Patrick J Phillips, Stephen M Twigg. Oral hypoglycaemics: A review of the evidence. *Australian family physician*, Vol 39, No. 9, Sep 2010: 651-653

²⁰ Philip Home, DM, DPHIL. Safety of PPAR Agonists. *Diabetes care*, May 2011, Volume 34. No supplement 2, S215-S219

²¹ Dormandy J 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

²² Dormandy J et al. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009;32:187-202

²³ Etude observationnelle de cohorte sur une base de données américaine (Etude KPNC ou Kaiser Permanent Northern California) d'une durée de 10 ans et demandée en 2005

²⁴ Lewis JD and al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011 ;34:916-22

²⁵ Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes care* 2011. 34: 1369-1371.

²⁶ Bilan des données disponibles sur la base nationale de pharmacovigilance au 31 mai 2011

Une étude de cohorte²⁸ a été réalisée à partir des données du Système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)²⁹ chaînées avec les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La cohorte a inclus 1 491 060 patients diabétiques bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie et âgés de 40 à 79 ans en 2006. Les patients qui avaient un cancer de la vessie avant l'entrée dans la cohorte ou dans les 6 mois suivant leur entrée dans la cohorte ont été exclus. L'exposition à la pioglitazone (et à chaque antidiabétique) était définie dans le SNIIRAM par au moins deux délivrances du principe actif en 6 mois consécutifs. Le suivi a porté sur une période de quatre années, de 2006 à 2009. Les cas incidents de cancer de la vessie ont été identifiés par les hospitalisations rapportées dans le PMSI avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie et dans le même séjour un acte chirurgical lourd et/ou instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie. Il s'agissait de cancers de la vessie infiltrants. Une analyse de sensibilité a été réalisée.

Résultats

Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 diabétiques. L'âge moyen des exposés était de 61,5 ans contre 63,4 ans pour les non-exposés. Il y a eu 175 cas incidents de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone et 1 841 dans le groupe non-exposés. L'utilisation de la pioglitazone a été significativement associée à l'incidence du cancer de la vessie (HR ajusté = 1,22 IC95% [1,05-1,43] p=0,01). Il a été observé une relation dose-effet avec un risque significatif pour les personnes ayant une dose cumulée supérieure ou égale à 28 000 mg (HR ajusté= 1,75 IC95% [1,22-2,50]) et pour les durées d'exposition de 12 à 23 mois (HR ajusté = 1,34 IC95% [1,02-1,75] p=0,03) et supérieure à 24 mois [HR ajusté= 1,36 IC95% [1,04-1,79] p=0,02). Pour tous les autres cancers étudiés (poumon, ORL, colorectal, sein chez la femme et rein), il n'existait pas d'augmentation de risque associé à l'exposition à la pioglitazone.

Conclusion :

L'analyse de cette cohorte de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus dans la cohorte de la KPNC.

4.2.3. Evaluation du rapport bénéfice / risque par la Commission d'AMM

La Commission d'AMM du 7 avril 2011 a réexaminé le rapport bénéfice / risque de la pioglitazone et les données de pharmacovigilance rapportées lors de cette séance ont souligné un risque accru de cancer de la vessie chez des patients diabétiques traités par pioglitazone (ACTOS, COMPETACT). Suite à une hausse du nombre de notifications spontanées de cancers de la vessie, l'Afssaps et la CNAMTS ont mis en place une large étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 200 000 patients traités par pioglitazone en France entre 2006 et 2009 dont les résultats finaux sont présentés ci dessus. L'EMA a entamé une réévaluation du rapport bénéfice / risque des spécialités à base de pioglitazone. Cette réévaluation est toujours en cours.

L'Afssaps a décidé le 9 juin 2011 de suspendre l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone et ce, à compter du 11 juillet 2011.

²⁷ 25/42 cas sont identifiés comme des carcinomes urothéliaux. Il n'y a pas de précisions pour les autres cas. 2 cas ont eu une évolution fatale.

²⁸ Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Rapport final du 7/06/2011

²⁹ Le SNIIRAM contient des données exhaustives individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé. Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, y compris les codes de diagnostic avec la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies). Le recueil de l'exposition à la pioglitazone a été réalisé à partir des données de remboursement du SNIIRAM. La survenue d'un cancer de la vessie était déterminée à partir des données d'hospitalisation du PMSI.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1. Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), les spécialités ACTOS ont fait l'objet de 546 000 prescriptions dans l'indication de l'AMM à la posologie journalière moyenne de 1,1 comprimés quelque soit la présentation (dosée à 15 mg ou 30 mg).

5.2. Données d'utilisation en pratique

L'étude post-inscription DUETTO a été demandée par le CEPS dès 2002 et par la Commission de la Transparence en 2004, afin de décrire les modalités d'utilisation de la pioglitazone, son impact sur l'HbA1c, ainsi que sa tolérance et son observance.

En 2004, une nouvelle convention CEPS réitérait une nouvelle fois la nécessité de disposer de données en conditions réelles d'utilisation, en liaison avec les autres laboratoires commercialisant les glitazones, et précisait qu'un programme d'évaluation post-mise sur le marché de la gamme Actos/Avandia/Avandamet devait être mis en place. Ce programme, d'une durée minimum de 2 ans devait comporter l'étude observationnelle prospective des conditions réelles d'utilisation en terme de profil des patients traités, d'adéquation au RCP, d'observance, de tolérance et de contrôle glycémique en terme de répondeur ou non répondeur selon la définition de l'ANAES, ainsi que la mesure du taux de passage à l'insuline.

L'étude DUETTO a été mise en place en 2006. C'est une étude descriptive, prospective sur 2 ans, portant sur 1002 patients avec un DT2, débutant un traitement par pioglitazone et ayant été inclus par 180 médecins généralistes et 102 spécialistes (endocrinologues/diabétologues).

En février 2008, un courrier de laboratoire Takeda a indiqué que 34 patients présentaient des contre-indications graves et que les médecins concernés devaient être prévenus (les patients restant toutefois inclus dans le suivi observationnel).

Les résultats présentés dans le dossier de transparence sont assez succincts.

Sur les 1002 patients de l'étude, 891 patients (88.9%) ont eu une visite de suivi et 738 (74%) ont été suivis 24 mois (1 300 patients étaient prévus au protocole afin d'obtenir 1 000 patients évaluables au bout des deux ans de suivi). Sur l'ensemble de la cohorte, 597 patients ont été inclus par les généralistes et 405 par les spécialistes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 61.3 ans et 54.3% étaient des hommes. L'ancienneté du diagnostic du diabète était de 7.3 ans en moyenne (médiane à 6 ans) et 216 patients (21.7%) ont un diabète de plus de 10 ans. La répartition par classes d'âge est la suivante : 28.7% des patients ont moins de 55 ans, 36% ont entre 56 et 65 ans et 35.2% ont plus de 66 ans. Par ailleurs, 47.2% étaient obèses (IMC > 30) et 38.2% en surpoids (IMC entre 25 et 30).

Parmi les 837 sujets pour lesquels l'information était disponible (83.5%), une insuffisance rénale, (clairance de la créatinine < 60 ml/minute) concernait 15.2% des patients (pour 3 patients la clairance était comprise entre 15 et 30 ml/minute). Sur les bandelettes urinaires (16.6%), une protéinurie a été retrouvée dans 28.2% des cas, une albuminurie dans 25.2% des cas et une hématurie dans 3.6% des cas.

Une atteinte cardiovasculaire a été rapportée pour 28.9% des patients inclus : HTA (13.9%), atteinte coronaire (8,3%), insuffisance cardiaque (4,2%), artérite des membres inférieurs (2,4%) et une sténose carotidienne (1,0%). Concernant la pression artérielle, 55.5% des patients présentaient des valeurs au dessus de l'objectif habituellement recommandé chez le patient diabétique hypertendu (PA systolique > 130 et/ou PA diastolique > 80).

Le taux moyen d'HbA1c était disponible à l'inclusion pour 954 patients (95.2%) et était de 8,1 (+/-1.4)% en moyenne et de 7.9% en médiane. De plus, 44.8% des patients avaient un taux d'HbA1c supérieur à 8%, pour 45.9% ce taux était compris entre 6.5% et 8% et moins de 10% des patients avaient un taux inférieur ou égal à 6.5%. 779 patients (81.7%) présentaient un taux d'HbA1c \geq à 7% à l'inclusion, en conformité avec les recommandations de 2006.

A l'issue de la consultation d'inclusion, 51,3% des patients étaient sous bithérapie par voie orale, 23.3% sous trithérapie, 22.5% sous monothérapie et 3% sous quadrithérapie ou sous traitement comprenant une insuline.

Les motifs de prescription de la pioglitazone les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : échec de la monothérapie orale pour 52.5% des patients, poids du patient (23.9%) et intolérance (25.9%) ou contre-indication (2.5%) à la metformine.

Globalement, les indications figurant dans le RCP étaient respectées pour 631 patients (63.0%). Les cas de mésusage grave (non-respect des contre-indications telles qu'insuffisance cardiaque et cytolyse hépatique) ont concerné 6.8% des patients : 3.2% des patients présentaient un taux de transaminases > 2.5 fois la normale et 3.6% une insuffisance cardiaque).

Après traitement, la proportion de patients avec un taux d'HbA1c < 8% et/ou une baisse de l'HbA1c d'au moins 0.7 point se situait autour de 85% et 90%, quelle que soit la visite de suivi et la spécialité de l'investigateur. La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c < 7% se situait, quant à elle, autour de 50%.

Un changement (arrêt de la rosiglitazone et prescription d'insuline au cours du même suivi) a été noté pour 5.4% des patients. La proportion de patient toujours traités par pioglitazone a diminué régulièrement au cours du temps : 83.1% des patients étaient toujours sous traitement à 1 an et 72.1% à 2 ans

Sur les 917 patients pris en compte dans la population de tolérance, 71 patients (7.7%) ont présenté des effets indésirables,, avec une modification ou un arrêt de traitement chez 32 patients (3.5%).

Les effets les plus fréquents ont été : œdèmes périphériques, prise de poids, troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée. Une affection cardiaque a été rapportée chez 7 patients (0.8%).

Dix décès sont survenus en cours d'étude et pour deux d'entre eux un lien avec le traitement par ACTOS a été évoqué par l'investigateur.

L'observance des patients à la pioglitazone a été considérée comme complète pour 86% à 93% d'entre eux selon les investigateurs et de 82% à 87% selon les patients.

Au total, les résultats de cette étude sont assez succincts et il n'est pas possible d'en juger, notamment, la représentativité. Cependant, ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans le cadre de l'étude post-inscription sur la rosiglitazone. Les conditions d'utilisation de la pioglitazone ont été moyennement respectées et le profil de tolérance était conforme à celui attendu avec cette spécialité.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu par les spécialités ACTOS dans l'ensemble de leurs indications

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

Les spécialités ACTOS ont pour objectif le traitement de l'hyperglycémie.

Rapport efficacité/effets indésirables :

Le profil de tolérance de la pioglitazone est préoccupant au vu des données décrites dans le paragraphe 4.2 de cet avis.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ACTOS ne semble pas suffisamment favorable.

Place dans la stratégie thérapeutique

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

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodiététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiénodiététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication de celle-là
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf la pioglitazone.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

Les dernières recommandations de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'ADA (American Diabetes Association)¹⁸ considèrent que la pioglitazone est une thérapeutique moins bien validée que l'association metformine + sulfamide notamment.

Les glitazones ne sont recommandées que dans des cas particuliers³⁰ : quand le risque d'hypoglycémie est majeur et à éviter.

Selon le NICE³¹ (The National Institute for Health and Clinical Excellence), la bithérapie recommandée est metformine + sulfamide. Si les sulfamides sont contre indiqués, mal tolérés et qu'il y a un risque élevé d'hypoglycémies, alors le sulfamide peut être remplacé par

³⁰ Olivia J. Phung et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 : 1410-1418

³¹ NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. November 2009

la pioglitazone (ou une gliptine). Cependant, depuis la publication de cette recommandation, des données nouvelles et préoccupantes quant à la tolérance de la pioglitazone ont été identifiées.

Ainsi, la place des spécialités ACTOS dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au vu des éléments disponibles, mais il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients relevant des indications d'ACTOS est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO, 2003).

Toutefois, les thérapeutiques existantes participent déjà à la couverture de ce besoin. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par ACTOS. Par ailleurs, un impact négatif sur la morbi-mortalité par cancer de la vessie ne peut être écarté.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour les spécialités ACTOS.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ACTOS.

Conclusion

Le Service Médical Rendu par les spécialités ACTOS dans leurs indications en monothérapie, bithérapie, trithérapie et en association à l'insuline est **désormais insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet (cf paragraphe 6.1.)

6.3. Population cible

Sans objet

6.4. Recommandation de la Commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de 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 les indications et à la posologie de l'AMM.

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence rappelle qu'elle s'est saisie, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, de la réévaluation des spécialités ACTOS indépendamment de l'issue que les instances d'enregistrement européenne et française donneront au statut de l'AMM de ces spécialités.