



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

AVANDIA 2 mg, comprimé pelliculé
plaquettes de 56 comprimés : 355 353-8

AVANDIA 2 mg, comprimé pelliculé
56 plaquettes de 1 comprimé : 355 355-0

AVANDIA 4 mg, comprimé pelliculé
plaquettes de 28 comprimés : 355 357-3

AVANDIA 4 mg, comprimé pelliculé
56 plaquettes de 1 comprimé : 355 361-0

AVANDIA 8 mg, comprimé pelliculé
plaquettes de 28 comprimés : 355 363-3

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

rosiglitazone (maléate de)

Liste I

Date de l'AMM : 11/07/2000, rectifiée le 10/01/05 (extension d'indication, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant)

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (trithérapie) pour AVANDIA 2 mg en plaquettes de 56 comprimés, AVANDIA 4 mg en plaquettes de 28 comprimés et AVANDIA 8 mg en plaquettes de 28 comprimés et
Inscription Collectivités uniquement dans la nouvelle indication (trithérapie) pour AVANDIA 2 mg en plaquettes de 1 comprimé et AVANDIA 4 mg en plaquettes de 1 comprimé.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rosiglitazone (maléate de)

1.2. Indications

La rosiglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 :

en monothérapie

- chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance

en bithérapie orale en association à :

- la metformine, chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment équilibrés par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée
- un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée et qui sont insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant

en trithérapie orale en association à :

- *la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale (voir rubrique 4.4 du RCP).*

1.3. Posologie

L'expérience issue des études cliniques avec la rosiglitazone est actuellement limitée à trois ans. Les bénéfices à long terme du traitement par la rosiglitazone n'ont pas été démontrés (voir rubrique 5.1 du RCP).

Le traitement par la rosiglitazone pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour. Cette dose pourra être augmentée à 8 mg par jour après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire.

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.

Sujet âgé

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

Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale moyenne à modérée. Les données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sont limitées. Par conséquent la rosiglitazone doit être administrée avec précaution chez ces patients.

Insuffisant hépatique

La rosiglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Enfant et adolescents

En l'absence de données disponibles, l'utilisation de la rosiglitazone n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
A10 : MEDICAMENTS DU DIABETE
A10B : ANTIDIABETIQUES ORAUX
A10BG : THIAZOLINEDIONES
A10BG02 : Rosiglitazone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les seules autres spécialités de la famille des glitazones, inscrites sur la liste des médicaments remboursable, sont les médicaments à base de pioglitazone (ACTOS). Ces spécialités n'ont pas d'indication en trithérapie.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'insuline.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 2 études cliniques (étude 134 et étude CV 138 055) randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'ajout de rosiglitazone ou d'un placebo à l'association metformine-glibenclamide chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par cette association. La 2^{ème} étude était suivie d'une période ouverte de traitement dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la rosiglitazone après 20 semaines supplémentaires de traitement.

Le laboratoire a aussi déposé des données bibliographiques. Seuls seront argumentés les résultats de la seule étude prospective comparative portant sur un grand nombre de patients (Rosenstock et al 2004¹ et 2006²).

¹ Diabetes 2004 ; 53 (suppl. 2) : A145 (Poster 609)

² Diabetes Care ; 29 : 554-559, 2006

3.1. étude 134

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de la rosiglitazone à la dose de 4 ou 8 mg/j par rapport à un placebo sur le contrôle glycémique, en association à de la metformine (2g/j) et à du glibenclamide (20 mg/j), après 26 semaines de traitement par cette trithérapie.

Critère principal : variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale, après 26 semaines de traitement.

Résultats :

	Placebo + bithérapie	Rosiglitazone 4 mg/j + bithérapie	Rosiglitazone 8 mg/j + bithérapie
n	272	275	277
HbA1c initiale (%)	8,7 ± 1,28	8,6 ± 1,14	8,7 ± 1,17
HbA1c après 26 semaines de traitement (%)	8,9 ± 1,49	8,2 ± 1,31	7,8 ± 1,24
Variation après traitement par rapport à la valeur initiale	0,2 ± 1,04	- 0,4 ± 1,05	- 0,9 ± 1,15
Comparaison au placebo		- 0,6*	- 1,1*

*p<0,0001 par rapport au placebo + bithérapie

La variation d'HbA1c entre la fin et le début du traitement a été significativement plus importante chez les patients sous rosiglitazone + bithérapie que chez les patients sous placebo + bithérapie. Néanmoins, la quantité d'effet a été modérée.

Il y a eu plus de patients répondeurs (ayant eu une diminution de l'HbA1c > 0,7 % après 26 semaines de traitement) dans les groupes traités par rosiglitazone + bithérapie (38,9 % des patients du groupe rosiglitazone 4 mg et 62,8 % des patients du groupe rosiglitazone 8 mg), que dans le groupe placebo + bithérapie (15,8 % des patients - p<0,0001).

Tolérance :

Les hypoglycémies ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous rosiglitazone + bithérapie.

L'incidence des événements suivants a été plus élevée chez les patients sous rosiglitazone (4 mg et 8 mg) + bithérapie que chez les patients sous placebo + bithérapie :

- hypoglycémie (26,7 % et 34,6 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 9,8 % dans le groupe placebo),
- oedèmes (10,0 % et 14,3 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 4,0 % dans le groupe placebo),
- anémies (3,6 % et 10,0 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 0,4 % dans le groupe placebo),
- prises de poids (2,5 % et 6,4 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 0,4 % dans le groupe placebo),
- hypercholestérolémies (4,6 % et 6,1 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 1,8 % dans le groupe placebo) et
- insuffisance cardiaque (1,8 % et 1,1 % des patients dans les groupes rosiglitazone versus 0,4 % dans le groupe placebo).

3.2. étude CV 138 055

L'objectif de cette étude était d'étudier l'efficacité de la rosiglitazone à la dose de 4 à 8 mg/j par rapport à un placebo sur le contrôle glycémique, en association à de la metformine (1,5 à 2g/j) et du glibenclamide (7,5 à 10 mg/j), après 24 semaines de traitement par cette trithérapie.

Critère principal : variation moyenne de l'HbA1c après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Evolution de l'HbA1c :

	Placebo + bithérapie	Rosiglitazone + bithérapie
n	178	177
HbA1c initiale (%)	8,09 ± 0,8	8,14 ± 0,86
HbA1c après 26 semaines de traitement (%)	8,21 ± 1,18	7,23 ± 0,94
Variation après traitement par rapport à la valeur initiale	0,11 ± 0,07	- 0,91 ± 0,07
Comparaison au placebo		-1,02 ± 0,09*

*p<0,001 par rapport au placebo + bithérapie

La variation d'HbA1c entre la fin et le début du traitement a été significativement plus importante chez les patients sous rosiglitazone + bithérapie que chez les patients sous placebo + bithérapie.

Tolérance :

Les hypoglycémies ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe rosiglitazone.

L'incidence des événements suivants a été plus élevée chez les patients dans le groupe rosiglitazone que chez les patients du groupe placebo :

- hypoglycémie (52,5 % des patients versus 24,5 %),
- oedèmes (7,7 % versus 2,2 %),
- prise de poids (5,0 % versus 0,5 %) et
- anémie (2,8 % versus 1,1 %).

3.3. Suivi ouvert de l'étude CV 138 055

L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la rosiglitazone associée à une bithérapie metformine + glibenclamide pendant 20 semaines supplémentaires après la fin de l'étude CV 138 055.

Trois cent treize patients ont été inclus. La durée d'exposition moyenne, incluant les 2 études successives, a été de 216,5 jours.

Cette étude a permis de confirmer que le profil de tolérance de la rosiglitazone en association à une bithérapie par metformine + glibenclamide n'était pas différent de celui observé sous mono ou bithérapie.

Conclusion : Dans 2 études cliniques, randomisées, en double aveugle, réalisées chez 1200 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'association metformine-glibenclamide, l'adjonction de rosiglitazone a réduit l'HbA1c de façon significativement plus importante que la poursuite de la bithérapie avec placebo. Néanmoins, la quantité d'effet a été modérée.

Les événements indésirables rapportés en trithérapie ont été comparables à ceux rapportés en mono ou bi-thérapie.

3.4. Rosenstock et al 2004 et 2006

L'objectif de cette étude était d'étudier l'efficacité de la rosiglitazone à la dose de 4 à 8 mg/j par rapport à celle de l'insuline glargine sur le contrôle glycémique, après 24 semaines de traitement par trithérapie, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par de la metformine et du glibenclamide et jamais traités par insuline.

Deux cent dix neuf patients ont été inclus dans cette étude randomisée ouverte.

La variation d'HbA1c a été comparable dans les 2 groupes. Néanmoins, l'HbA1c a diminué de façon significativement plus importante dans le groupe insuline glargine que dans le groupe rosiglitazone, chez les patients ayant une HbA1c initiale $\geq 9,5\%$ ($p < 0,05$).

La glycémie à jeun a diminué de façon plus importante dans le groupe insuline glargine que dans le groupe rosiglitazone (-65 ± 4 mg/dL versus -46 ± 4 mg/dL ; $p = 0,001$).

Globalement, le nombre de patients avec hypoglycémie a été comparable dans les 2 groupes. Néanmoins, les hypoglycémies symptomatiques < 50 mg/dL ($n=26$ versus $n=14$ – $p < 0,02$) et les hypoglycémies nocturnes < 70 mg/dL ($n=29$ versus $n=12$ – $p = 0,02$) ont été plus fréquentes avec insuline glargine.

Il a été observé une différence significative en faveur de l'insuline glargine pour l'évolution du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides ($p < 0,002$), pour la prise de poids ($+1,6$ kg dans le groupe glargine versus $+3,0$ kg dans le groupe rosiglitazone – $p = 0,02$), le nombre d'événements indésirables (29% versus 7% – $p = 0,0001$), notamment les oedèmes périphériques (0 versus $12,5\%$).

Conclusion : Pour une efficacité comparable sur l'HbA1c, la tolérance globale de la rosiglitazone a été moins bonne que celle de l'insuline glargine.

3.5. Rapport périodique de pharmacovigilance

L'exposition est estimée à près de 6,1 millions de patients-année. Les données déposées par le laboratoire ne modifient pas ce que l'on sait du profil de tolérance de la rosiglitazone.

Un risque de survenue ou d'aggravation d'œdème maculaire a été signalé aux prescripteurs. Une consultation ophtalmologique doit être envisagée chez les patients ayant des troubles de l'acuité visuelle.

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

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

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité : l'insuline.

AVANDIA est un moyen thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients diabétiques de type II.

Intérêt de santé publique attendu :

Le diabète de type 2 représente un fardeau de santé publique important. La sous population de patients mal contrôlés par une association de deux antidiabétiques oraux (ADO) représente un fardeau de santé public modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique. Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de conclure qu'une trithérapie associant la rosiglitazone pourrait contribuer à couvrir ce besoin, et ce, même dans la sous-population restreinte de patients diabétique de type 2 insuffisamment contrôlés par bithérapie (Hb1Ac <9%) lorsqu'il n'est pas possible de recourir à l'insulinothérapie.

Faute de démonstration d'un effet d'une trithérapie comprenant la rosiglitazone sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, ou, au minimum, d'un effet bénéfique prolongé sur l'Hb1Ac, l'impact attendu de la part de la rosiglitazone n'est pas directement quantifiable.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie, qui refusent le passage à l'insuline et dont l'HbA1c est < 9%, un impact pourrait être attendu en termes de morbidité. Cet impact quantitativement faible, est toutefois discutable en raison notamment :

- de l'impossibilité de transposer au long cours des résultats d'essais réalisés sur des durées limitées,
- des incertitudes sur le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AVANDIA dans cette indication.

Le service médical rendu par AVANDIA est important dans l'extension d'indication en trithérapie.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AVANDIA, en trithérapie orale dans le cadre d'une association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, n'apporte pas d'ASMR (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. L'ajout de rosiglitazone à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant n'entraîne qu'une faible diminution de l'HbA1c.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antidiabétiques oraux sont prescrits après échec des règles hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée, activité physique régulière), d'abord en monothérapie, puis, en cas d'échec, en bithérapie.

En cas d'échec d'une bithérapie (6 mois) par metformine + sulfamide et après s'être assuré qu'elle ne résulte pas d'une non observance des consignes diététiques, d'activité physique et médicamenteuse, si l'hémoglobine glyquée reste supérieure à 7 % les experts proposent :

- soit d'opter d'emblée pour l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline semi-lente ou d'un analogue lent le soir, notamment chez les patients ayant une HbA1c élevée ($\geq 9,5\%$).
- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone bien que cette association soit encore incomplètement évaluée. L'objectif est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 %. Si malgré une trithérapie orale bien conduite, l'HbA1c reste, après plus de 6 mois, supérieure ou égale à 8 %, il faut envisager une révision thérapeutique comportant l'arrêt des glitazones et le passage à l'insuline

4.4. Population cible

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 exclusivement, en 2005, est de l'ordre de 1,8 million.

D'après les résultats de la littérature, (B. Detournay et coll. 2000, données du régime général de l'assurance maladie, 2000), environ 33 % de ces patients sont traités en bithérapie, 26 % par l'association metformine + sulfamide.

A partir des rares données épidémiologiques disponibles, on fait l'hypothèse que 50 % à 66 % des patients sont en échec thérapeutique [UKPDS 49, Turner et coll. 1999 ; ENTRED 2001 ; étude Ecodia (B. Detournay et coll. 2000)], selon le traitement.

Sur ces bases, les diabétiques de type 2 en échec de bithérapie par metformine + sulfamide et pouvant relever d'une trithérapie par rosiglitazone + metformine + sulfamide représentent de **230.000 à 310.000 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 de cette nouvelle indication d'AVANDIA, la population cible d'AVANDIA serait alors au **maximum de 180 à 240 000 patients** en trithérapie. Parmi ceux ci, les patients ayant une HbA1c élevée ($\geq 9,5$ %) bénéficient préférentiellement d'une insulinothérapie, mais sont difficiles à quantifier.

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'indication en trithérapie pour AVANDIA 2 mg en plaquettes de 56 comprimés, boîtes de 168 et 180 comprimés, AVANDIA 4 mg en plaquettes de 28 comprimés, boîtes de 84 et 90 comprimés, et AVANDIA 8 mg en plaquettes de 28 comprimés, boîtes de 84 et 90 comprimés.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication (trithérapie) pour AVANDIA 2 mg en plaquettes de 1 comprimé et AVANDIA 4 mg en plaquettes de 1 comprimé.

4.5.1. Conditionnement :

La Commission rappelle, conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, qu'elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %