

## Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

En date du 17 septembre 2008, la firme fait parvenir ses réponses et commentaires au rapport J60 de la CRM, rapport qu'elle avait reçu le 1 septembre 2008.

La firme n'a pas de remarques ou commentaires concernant les éléments du rapport jour 60 portant sur l'introduction d'un grand conditionnement pour les spécialités Actos 15 et 30 mg ni pour le rapport J60 portant sur le changement des critères de remboursement pour la spécialité Actos 15 mg et 30 mg conditionnements de 98 comprimés.

En ce qui concerne la conclusion générale sur l'évaluation de la valeur thérapeutique, elle apporte des remarques et commentaires dont les éléments les plus importants sont repris ci-dessous.

### 1. En ce qui concerne la section « Efficacité/Utilité »

1.1. La firme fait remarquer que la conclusion générale fait uniquement référence à la méta-analyse de la Cochrane Collaboration et qu'il pourrait être utile de prendre en considération l'avis d'experts indépendants, tenant compte d'autres méta-analyses et études, pour mettre en perspective l'effet de la pioglitazone. Elle cite des experts mondialement reconnus qui, dans une publication récente (Betteridge European Heart Journal 2008;29:969-83) réanalysent les données de l'étude PROactive en concluant qu'elle apporte de bonnes preuves du bénéfice macrovasculaire de la pioglitazone.

#### Commentaire de la CRM :

La firme fait référence à une publication ne figurant pas initialement dans le dossier qu'elle a introduit. Suivant les conventions en cours cette référence ne sera donc pas analysée.

Les résultats de l'étude Proactive ont été analysés de manière rigoureuse suivant une méthodologie validée, entre autres par Richter et coll. ; les conclusions de ces auteurs figuraient dans le rapport J60 (pages 12 et 13):

“The results of the single trial with relevant clinical endpoints (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events - PROactive study) have to be regarded as hypothesis-generating and need confirmation”.

Dans ce rapport, figurait également un commentaire publié dans une autre revue connue pour sa rigueur méthodologique EBM (page 14 du rapport J60): “This study confirms that thiazolidinediones increase the risk of heart failure in patients already at risk. Any marginal benefits of pioglitazone on CV disease in diabetes may be due to its putative, unique, anti-atherogenic effects, or the difference in HbA<sub>1c</sub> concentrations observed between groups in this study. At this stage, there is no overwhelming reason to use pioglitazone over any other glucose-lowering drug in the treatment of diabetes, and it should be avoided in those at high risk of heart failure”. (ERDMANN EBM 2008;13(1):10).

1.2. Le rapport J 60 mentionnait : « L'efficacité des thiazolidinediones en ajout à la metformine semble moins importante que celles des alternatives possibles, en termes de résultats sur l'HbA<sub>1c</sub>, durant les premiers mois de traitement, période la mieux évaluée dans les études. ». La firme reconnaît que ce texte est correct mais indique

qu'elle avait remis 3 études (MATTHEWS 2005, CHARBONNEL 2005, HANEFELD 2006) montrant une plus grande efficacité à long terme de la pioglitazone.

#### Commentaire de la CRM

Comme mentionné dans le rapport J60 de la CRM

- Etude de MATTHEWS 2005 (rapport J60 page 12)

La diminution de l'HbA1c était comparable dans les 2 groupes après 52 semaines (-1%,  $p=0.837$ ).

- Etude de CHARBONNEL 2005 (rapport J60 page 12)

Pioglitazone ou gliclazide en ajout à de la metformine ; à la semaine 104 pas de différence significative entre l'ajout de pioglitazone ou de gliclazide à la metformine : diminution moyenne de l'HbA1C versus valeur basale 0,89% versus 0,77%,  $p=0,2$ .

Pioglitazone ou metformine en ajout à une sulfonyleurée ; pas de différence entre les deux groupes pour le contrôle glycémique.

- Etude de HANEFELD 2006 (rapport J60 page 12) : étude d'observation ;

Même si cette dernière étude montre une différence moyenne de 0,4% pour l'HbA1C en faveur de la pioglitazone versus glibenclamide ( $p<0,05$ ), sa méthodologie rend son niveau de preuve inférieur à celui des 2 études précitées. Les conclusions ne sont donc pas concordantes et certainement pas en faveur de la pioglitazone.

L'assertion de la firme est donc incorrecte.

2. La firme rappelle que le rapport J60 mentionnait à propos des effets indésirables : « La pioglitazone provoque plus d'insuffisances cardiaques sévères, 2,3% versus 1,8% pour le comparateur dont la rosiglitazone : HR 1,41 (IC à 95% de 1,14 à 1,76 ;  $p=0.002$ ). ». La firme conteste cette observation en fournissant un forest-plot issu de la méta-analyse de Lincoff ; la firme indique : « comme le mentionne cette figure, le risque d'insuffisance cardiaque sévère n'est pas différent entre la rosiglitazone (0/366) et la pioglitazone (0/369). »

#### Commentaire de la CRM

Le rapport J60 de la CRM contient une analyse détaillée de cette méta-analyse (LINCOFF 2007, pages 15 et 16 du rapport). Dans le forest-plot, cette absence de cas d'insuffisance cardiaque est mentionnée, et pour cette raison, cette étude n'est PAS reprise dans la méta-analyse, aucune conclusion n'étant possible avec de tels résultats. Dans la méta-analyse de Lago (LAGO 2007, analysée en pages 16 et 17 du rapport J60), un forest-plot (page 1131 de l'article) montre un rapport de risque d'insuffisance cardiaque pour la pioglitazone versus comparateur (glimépiride, placebo) de 1,32 (IC à 95% de 1,04 à 1,68 ; test  $I^2=0\%$ ).

3. la firme souligne que le rapport J60 de la CRM contient dans sa rubrique « Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives » la phrase : « Il n'y a pas de plus-value thérapeutique de la pioglitazone par rapport aux alternatives. ». La firme souligne à nouveau que les résultats sur le contrôle glycémique sont meilleurs à 2 ans sous pioglitazone versus sulfamidé hypoglycémiant en ajout à la metformine, que « cette effet positif de la pioglitazone sur le profil lipidique est un avantage unique et différent de la rosiglitazone », que « la pioglitazone apporte des bénéfices métaboliques uniques sur le contrôle glycémique et lipidique à long terme ». Elle rappelle, entre autres, les conclusions favorables de la méta-analyse de Lincoff, suivant lesquelles la pioglitazone est associée à un risque significativement moindre de décès, d'infarctus du myocarde, d'AVC.

## Commentaire de la CRM

Pour ce qui concerne de meilleurs résultats à 2 ans, une correction a déjà été apportée au point 1.2. face à cette affirmation incorrecte.

Dans le rapport J60 figuraient les commentaires suivants à propos de la méta-analyse de Lincoff

- sources : données individuelles des patients repris dans des études finalisées par la firme Takeda qui fabrique le médicament
- la mention des événements cardiovasculaires avec une définition précise n'était pas prévue dans le protocole initial des études, sauf pour les études PROactive et AthCHICAGO, et dans les études CHICAGO et OP-504 pour l'insuffisance cardiaque
- par rapport à la méta-analyse de Singh avec la rosiglitazone, la période d'observation dans les études incluses dans cette méta-analyse de Lincoff avec la pioglitazone est plus courte (seuls 56% de prise de médicament excédant 12 mois)
- une des études compare la pioglitazone à la rosiglitazone (735 patients)
- minorité de comparaison avec un placebo (865 patients, dans 3 petites études)
- l'étude incluse la plus importante en nombre de patients, PROactive, n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire de la pioglitazone. Il s'agissait, dans cette étude, de 5 238 sujets présentant une pathologie macrovasculaire (48% de pathologies coronariennes ischémiques, 47% d'infarctus myocardique à l'anamnèse, 19% d'AVC, 31% de PTCA ou de CABG et 49% de présence d'au moins deux critères macrovasculaires définis pour l'inclusion). C'est l'étude incluant les patients les plus à risque. Le critère de jugement primaire est composite, très large, incluant survenue d'un décès de toute cause, d'un infarctus du myocarde non fatal (y compris infarctus silencieux), d'un AVC, d'un syndrome coronarien aigu, d'une intervention coronarienne ou artérielle périphérique ou d'une amputation au-dessus de la cheville. Sur une durée moyenne de suivi est de 34,5 mois, dans le groupe pioglitazone, 514 des 2 605 patients présentent un des cas constituant le critère primaire, en comparaison avec 572 des 2 633 sujets du groupe placebo, ce qui ne montre pas de différence significative : Rapport de Hasards (HR) 0,90; IC à 95% de 0,80 à 1,02; p=0,095). Les patients sont en moyenne plus âgés dans l'étude PROactive (62 ans) que dans les autres études avec la pioglitazone (57 ans).
- non mention de variables initiales ou démographiques importantes pour la prédiction de certains événements cardiovasculaires, comme le signalent les auteurs de cette méta-analyse (biais minimisés par le caractère randomisé et en double aveugle des études selon eux).

Rappelons aussi la conclusion des auteurs de la méta-analyse publiée par la Cochrane Collaboration (non fournie par la firme), de méthodologie rigoureuse, et analysée dans le rapport J 60 (pages 12 et 13) :

« Until new evidence becomes available, the benefit-risk ratio of pioglitazone remains unclear. Different therapeutic indications for pioglitazone of the two big U.S. and European drug agencies should be clarified to reduce uncertainties amongst patients and physicians.»

La mention reprise dans le rapport J60 de la CRM « Il n'y a pas de plus-value thérapeutique de la pioglitazone par rapport aux alternatives. » est en concordance avec cette référence EBM et l'analyse actualisée de la littérature, notamment avec la conclusion de la **Haute Autorité de Santé (France)** mentionnée dans le rapport J60 (page 20) pour sa **réévaluation** des ASMR **datée du 2 avril 2008** :

« • En bithérapie orale, en association à la metformine en particulier chez les patients en surpoids ou en association à un sulfamide hypoglycémiant en cas de contre indication ou d'intolérance à la metformine :

- Intérêt de santé publique

... La spécialité ACTOS en bithérapie n'a pas apporté d'élément permettant de conclure à un effet favorable sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.  
Compte tenu de nouvelles données sur les risques de ce traitement et de l'existence d'alternatives en bithérapie, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de la part de la spécialité ACTOS.  
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ACTOS dans cette indication. »