

Bruxelles, le 17 septembre 2008

RECOMMANDE AVEC ACCUSE DE RECEPTION

Objet : Demande de modification des modalités de remboursement pour nos spécialités :
Actos® 15mg, 28 comprimés EU/1/00/150/001
Actos® 30mg, 28 comprimés EU/1/00/150/004

Vos références : 155-2622.1 et 2-LV-66400

Nos références : CAM-170908-042R

Conformément aux dispositions de l'article 42 de l'Arrêté Royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, Eli Lilly Benelux s.a., rue de l'Etuve 52/1, 1000 Bruxelles, a l'honneur de vous soumettre ses réponses et commentaires au rapport d'évaluation, rédigé par le(s) expert(s) en concertation avec la Commission de Remboursement des Médicaments, de nos spécialités mentionnées ci-dessus.

La demande de modification des modalités de remboursement pour la spécialité Actos 15 mg et 30 mg, conditionnements de 28 comprimés, concerne l'adaptation des modalités de remboursement afin de prendre en compte l'introduction des grandes boîtes de 98 comprimés d'Actos, pour lesquelles une demande d'admission au remboursement a été introduite séparément.

La firme n'a pas de remarques ou commentaires concernant les éléments du rapport jour 60 portant sur le changement des critères de remboursement.

En ce qui concerne la conclusion générale sur l'évaluation de la valeur thérapeutique, la firme aimerait apporter les remarques et commentaires suivants :

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

La conclusion générale fait uniquement référence à la méta-analyse de Cochrane. 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 sur le risque cardiovasculaire.

Ainsi, dans une revue récente conduite par des experts mondialement reconnus (*Betteridge, DeFronzo, Chilton, 2008*) portant sur des études dont la plupart ont été discutées dans le dossier initial, les experts concluent de manière générale :

« PROactive provides good evidence of a macrovascular benefit with pioglitazone, particularly in terms of major adverse CV events (all-cause mortality, MI and stroke), despite only showing a statistical trend towards benefit for the primary composite outcome. (...) From a safety perspective, pioglitazone does not increase the risk of macrovascular events or worsen outcomes in those who develop signs of heart failure in a high-risk population with T2DM with macrovascular disease. »

La section « efficacité/utilité » mentionne : « L'efficacité des thiazolidinediones en ajout à la metformine semble moins importante que celle des alternatives possibles, en terme de résultats sur l'HbA1c durant les premiers mois de traitement, période la mieux évaluée dans les études ».

Il est correct de dire que les sulfamidés hypoglycémisants apparaissent à court terme plus efficaces sur le contrôle glycémique. Toutefois, le diabète de type 2 est une maladie chronique et il est important de donner la priorité au contrôle métabolique à long terme.

Nous avons soumis dans le dossier initial un résumé détaillé de plusieurs études comparatives à long terme (jusqu'à 3 ans) avec la pioglitazone qui montrent que le bénéfice sur le contrôle glycémique des sulfamidés hypoglycémisants n'est observé qu'à court terme alors que la pioglitazone était plus efficace à long terme sur le contrôle glycémique ainsi que sur les paramètres de risque cardiovasculaire (*Matthews, 2005 ; Charbonnel 2005 ; Hanefeld 2006*).

Les experts précités indiquent dans leur revue (Betteridge, DeFronzo, Chilton, 2008) que :
« **It also should be emphasized that the metabolic benefits of pioglitazone – notably the improved glycaemic and lipid control and delayed need for insulin use – are highly clinically relevant. (...) considerable data also have accumulated to indicate a benefit of thiazolidinediones on the durability of glycaemic control and preservation of β -cell function**».

2. La section « Effets indésirables » mentionne : « 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 méta-analyse de Lincoff porte sur 19 RCT's en double aveugle de la pioglitazone versus placebo ou comparateur actif. La revue des hazard ratios, selon le type d'étude, leur durée, le médicament contrôlé, portant sur le risque de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, d'une part et d'autre part sur le risque d'insuffisance cardiaque sévère est repris dans la figure 3.

Copyright

Comme le montre cette figure, le risque d'insuffisance cardiaque sévère n'est pas différent entre la rosiglitazone (0/366) et la pioglitazone (0/369).

3. La section « Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives » mentionne : « Il n'y a pas de plus-value thérapeutique de la pioglitazone par rapport aux alternatives »

Nous aimerions rappeler certaines conclusions des études cliniques avec la pioglitazone.

Les études comparant l'addition de pioglitazone à la metformine en comparaison avec l'addition d'un sulfamide hypoglycémiant à la metformine démontrent une perte de contrôle glycémique progressive sous sulfamide hypoglycémiant alors qu'il est maintenu sous pioglitazone jusque deux ans (*Matthews, 2005 ; Charbonnel, 2005 ; Hanefeld, 2006*). La pioglitazone pourrait ainsi préserver la fonction cellulaire β et retarder le passage à l'insuline comme démontré dans l'étude PROactive (*Dormandy, 2005*).

En outre, la pioglitazone améliore la dyslipidémie diabétique par rapport aux sulfamides hypoglycémiants (*Charbonnel, 2005*) comme par rapport à la metformine (*Hanefeld 2004, Charbonnel, 2005*), avec une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire : diminution plus importante du taux de triglycérides, augmentation plus importante du taux de cholestérol HDL et diminution plus importante de la taille et de l'athérogénéicité des particules de cholestérol LDL.

Il est important de rappeler que cet effet positif de la pioglitazone sur le profil lipidique est un avantage unique et différent de la rosiglitazone (*Goldberg, 2005 ; Deeg, 2007 ; Chappuis, 2007 ; Berhanu, 2006*).

La pioglitazone diminue également le risque d'hypoglycémie par rapport aux sulfamidés hypoglycémiants (*Charbonnel, 2005*), et améliore la sensibilité à l'insuline de manière plus importante que les sulfamides hypoglycémiants et la metformine. La résistance à l'insuline est un risque indépendant de maladie cardiovasculaire et sa diminution diminue dès lors ce risque.

La pioglitazone apporte dès lors des bénéfices métaboliques uniques sur le contrôle glycémique et lipidique à long terme. Ainsi, les trois experts précités (*Betteridge, DeFronzo, Chilton, 2008*) indiquent :

« It also should be emphasized that the metabolic benefits of pioglitazone – notably the improved glycaemic and lipid control and delayed need for insulin use – are highly clinically relevant. (...) considerable data also have accumulated to indicate a benefit of thiazolidinediones on the durability of glycaemic control and preservation of β -cell function».

D'autre part, ces experts concluent aussi en ce qui concerne la diminution du risque cardiovasculaire :

« PROactive provides good evidence of a macrovascular benefit with pioglitazone, particularly in terms of major adverse CV events (all-cause mortality, MI and stroke), despite only showing a statistical trend towards benefit for the primary composite outcome. (...) From a safety perspective, pioglitazone does not increase the risk of macrovascular events or worsen outcomes in those who develop signs of heart failure in a high-risk population with T2DM with macrovascular disease. »

Les conclusions de ces experts rejoignent celles de Lincoff et al (*Lincoff, 2007*) :

« Pioglitazone is associated with a significantly lower risk of death, myocardial infarction, or stroke among a diverse population of patients with diabetes. Serious heart failure is increased by pioglitazone, although without an associated increase in mortality”

Nouvelle référence

Betteridge DJ et al, PROactive : time for a critical appraisal" (DJ Betteridge, RA De Fronzo, RJ Chilton, European Heart Journal, 2008,29,969-983