

« Pioglitazone et cancer de la vessie »

Consultation d'un Groupe Ad-Hoc de DIABETOLOGUES de la Société Francophone de Diabétologie (SFD), en collaboration avec l'ASSOCIATION FRANCAISE DES DIABETIQUES (AFD)

Afssaps, réunion du 7 juin 2011

Participants :

Ce Groupe a réuni sous la présidence de M. Jean Doucet, président du Groupe de Travail DEUG de l'Afssaps, les Diabétologues ci-après nommés :

M. J. Doucet	Présent	(Président Groupe DEUG)
M. J.J. Altman	Téléphone	Diabétologue (Hôpital Georges Pompidou)
M. J.F. Blické	Présent	Diabétologue (CHU de Strasbourg)
Mme. B. Duly-Bouhanick	Présente	Diabétologue (CHU de Toulouse)
M. D Simon	Présent	Diabétologue (CHU Pitié-Salpêtrière)
Mme. V. Vague	Téléphone	Diabétologue (Marseille)
M. P. Vexiau	Présent	Diabétologue, secrétaire Général de l'AFD

L'association Française des Diabétiques (AFD) était représentée par M. Sokolowski.

Aucun des participants externes n'a déclaré de lien avec Takeda (firme commercialisant les spécialités Actos et Competact).

Les participants internes à l'Afssaps étaient les suivants :

Philippe Lechat (Directeur de l'Evaluation)
Erie Abadie (Conseiller auprès du Directeur Général)
Jean Gardette (DETH, DEMEB)
Catherine Rey-Quinio (DETH, DEMEB)
Denis Boucaud-Maitre (DETH, DEMEB)
Jacques Ropers (DETH, DEMEB)
Béatrice Porokhov (Pharmacovigilance DEMEB)
Bernard Delorme (SURUBUM, DEMEB)

Objectifs :

L'objectif de cette réunion était de recueillir l'opinion d'un groupe de Travail incluant des diabétologues et des représentants d'associations de patients sur l'intérêt thérapeutique de la pioglitazone dans la prise en charge du traitement du diabète de type 2 sous l'hypothèse que le risque de cancer de la vessie suspecté soit confirmé par l'étude CNAM.

Résumé des débats :

Une présentation des principales données d'efficacité, de Pharmacovigilance et d'épidémiologie a été effectuée.

La suggestion d'un éventuel bénéfice cardiovasculaire de la pioglitazone, mise en avant par l'étude de morbidité cardiovasculaire Proactive et par certaines méta-analyses, n'est pas considérée comme démontrée par les experts externes en raison de la faiblesse de la démonstration de ProActive (bénéfice démontré seulement sur un critère secondaire), cette étude ayant un poids important dans les méta-analyses.

Le groupe de travail a travaillé sous l'hypothèse où l'étude CNAM confirmerait un sur-risque de cancer de la vessie du même ordre de grandeur que l'étude épidémiologique KPNC, soit d'environ 20% afin de réfléchir au caractère indispensable de la pioglitazone dans

la stratégie thérapeutique du diabétique de type 2. Si la CNAM montre un sur-risque très supérieur à celui de l'étude KPNC, le groupe de travail se positionne pour une suspension d'utilisation.

C'est dans ce contexte que les experts ont été consultés afin de répondre/se positionner par rapport aux questions suivantes :

1. La pioglitazone a-t-elle toujours sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ? Si oui, pour quels patients ?

Il a été rappelé que la pioglitazone peut être prescrite (selon les indications actuelles) soit en monothérapie, soit en association avec un autre antidiabétique oral (bithérapie) voire deux autres antidiabétiques oraux (trithérapie). Enfin, une prescription en association à l'insuline peut être également envisagée.

Le groupe de travail s'est appuyé sur les recommandations du NICE (mai 2009) afin de réfléchir à la place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Ces recommandations concernant l'utilisation de la pioglitazone sont les suivantes :

1. *Ajout de la pioglitazone à la place d'un Sulfamide hypoglycémiant (SU) en seconde intention après la metformine en cas de contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 6.5\%$), si : i) risque significatif d'hypoglycémie ; ii) Intolérance ou contre-indication aux SU ;*
2. *Ajout de la pioglitazone en seconde intention après les SU en cas de contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 6.5\%$), en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ;*
3. *Ajout de la pioglitazone en troisième intention après Met + SU en cas de contrôle glycémique inadéquat ($HbA1c \geq 7.5\%$) et traitement par insuline inacceptable ou inapproprié.*

Un DPP-4 peut également être envisagé dans chacune de ces situations. Néanmoins, la pioglitazone peut être préférée à un DPP-4: i) en cas de résistance importante à l'insuline ; ii) en cas de contre-indication à l'utilisation d'une DPP-IV ; iii) en cas de d'intolérance ou de réponse inappropriée (insuffisante) à un DPP-4. Pour les patients pour lesquels ces deux molécules sont appropriées, le choix doit être basé sur la préférence du patient.

L'association de la pioglitazone à l'insuline peut être considérée chez un patient: i) qui a eu précédemment une réponse glycémique marquée à la pioglitazone ; ii) recevant de fortes doses d'insuline pour lequel le contrôle glycémique est inadéquat.

La pioglitazone doit être renouvelée uniquement chez les patients ayant une réponse métabolique bénéfique (une réduction d'au moins 0.5% d'HbA1c en 6 mois)

Après débat, les experts diabétologues consultés ont considéré à 5 voix sur 7 que la pioglitazone méritait toujours d'être utilisée dans le diabète de type 2, dans un cadre d'utilisation beaucoup plus restreint que le cadre actuel prévu dans l'Autorisation de Mise sur le Marché. Deux experts-diabétologues, ainsi que le représentant des patients, se sont néanmoins prononcés pour le retrait immédiat de la molécule, même si le risque de cancer de la vessie même faible est confirmé par l'étude CNAM. Le représentant des patients souligne le caractère extrêmement défavorable de la notion de risque de cancer associé à un médicament sur la population.

L'initiation d'un traitement par la pioglitazone ne doit par contre être faite que chez les patients pour lesquels l'équilibre glycémique ne peut être obtenu par d'autres antidiabétiques, en tenant compte des facteurs de risque de cancer de la vessie. Le traitement doit être réévalué à 6 mois et renouvelé uniquement en cas de réponse métabolique suffisante (au moins 0.5% d'HbA1c).

Cette population-cible est très restreinte, correspondante à des patients pour lesquels la pioglitazone est efficace et qui ne sont pas sujets aux autres effets indésirables de la molécule (notamment une prise de poids importante de l'ordre de 10 kg constatée chez certains patients en début de traitement). Il est rappelé qu'environ 25% des patients arrêtent le traitement avant 6 mois.

Chez les patients déjà traités et bien équilibrés par la pioglitazone, le groupe de travail recommande de prendre en compte avant toute nouvelle prescription de pioglitazone les facteurs de risque additionnels potentiels de cancer de la vessie.

2. L'âge doit-il être considéré comme un facteur de risque (de diabète et de ses complications) limitant l'utilisation de cette molécule ?

Il a été rappelé lors des présentations des données relatives au cancer de la vessie que l'incidence de celui-ci augmente avec l'âge, les estimations chez le diabétique de type 2 étant de 7.56 cancers incidents /100 000 patients-années chez les moins de 50 ans, 30.4/100 000 chez les 50-60 ans, 90/100 000 chez les 60-70 ans et 209.2/100 000 chez les plus de 70 ans. Un sur-risque de cancer n'aurait donc pas les mêmes conséquences sur le nombre de cas incidents selon les tranches d'âges.

Ce risque est à mettre en perspective des autres risques associés déjà identifiés de l'utilisation de la pioglitazone : prise de poids, fractures osseuses, œdème maculaire mais également insuffisance cardiaque.

Néanmoins, le groupe n'a pas considéré qu'il soit envisageable de recommander une limite d'âge au-delà de laquelle un traitement par pioglitazone ne serait plus recommandé, étant entendu que les diabétiques âgés présentent déjà fréquemment des contre-indications à la pioglitazone.

3. Faut-il restreindre la prescription de la pioglitazone aux spécialistes?

En préambule de cette question, il a été rappelé que la très grande majorité des prescriptions est effectuée par des médecins

généralistes en France et non par les spécialistes.

Le groupe d'experts a émis un avis favorable à la modification des conditions de prescription et de délivrance de la pioglitazone. La prescription de ce médicament requiert selon eux une évaluation attentive des bénéfices et des risques par un praticien ayant une excellente connaissance du diabète de type 2 et de sa prise en charge médicamenteuse.

Au total, les experts sont d'avis que le traitement doit être initié par un spécialiste (endocrinologues ou internistes), le renouvellement pouvant être assuré par les médecins généralistes.

4. Doit-on modifier/renforcer la surveillance des patients traités par pioglitazone ?

Cette question doit être considérée de l'avis des experts sous deux aspects : l'un relatif à l'efficacité, l'autre à la sécurité d'emploi de la pioglitazone.

(a) en termes d'*efficacité*, il a été acté qu'en cas d'inefficacité du traitement, celui-ci devra être interrompu. L'efficacité a été définie (en accord avec les recommandations du NICE) comme une baisse supérieure à 0.5% d'HbA1c constatée 6 mois après l'initiation du traitement chez un patient diabétique.

(b) en termes de *sécurité d'emploi*, les conditions de prescription et de délivrance doivent inclure des recommandations de surveillance et de précautions d'emploi telles que définies ci-après :

- ne pas utiliser en cas d'antécédent de cancer de la vessie ou de toute autre tumeur urothéliale des voies urinaires supérieures;
- prendre en compte les facteurs de risque additionnels suivants de cancer de la vessie : exposition au tabac, infections urinaires chroniques ainsi que certaines expositions professionnelles à des produits chimiques.

(c) en cas d'hématurie, le traitement par pioglitazone doit être arrêté et une recherche exploratoire effectuée (investigations urologiques).

5. Quelle information doit être apportée aux patients susceptibles d'être traités, ou déjà traités par pioglitazone ?

A cette question, les experts externes ont considéré qu'une information renforcée auprès des patients de l'ensemble des risques associés à l'utilisation de cette molécule est nécessaire.

L'idée d'une « information-patient-signée » par celui-ci plutôt qu'un consentement éclairé a été avalisée par la majorité des experts.

La mise en place de cette information-patient pourrait s'envisager dans le cadre d'un renforcement des mesures de minimisation des risques associés à l'utilisation de cette molécule.

Conclusions:

Au total, les experts externes considèrent à une majorité que la pioglitazone reste un médicament qui garde des indications dans le traitement du diabète de type 2, sous l'hypothèse que le risque de cancer de la vessie suggéré par les études épidémiologiques de l'ordre de 20% d'augmentation soit confirmé par l'étude de la CNAM.

Il est nécessaire néanmoins d'en restreindre l'utilisation par les modalités suivantes :

- Restriction des conditions de prescription et de délivrance
- Recommandations d'utilisation à une population-cible
- Renforcement des mesures de surveillance
- Information signée aux patients