



NOTES SUR LES TECHNOLOGIES NAISSANTES DE LA SANTÉ

REVISÉ EN JANVIER 1998

Numéro 1

Octobre 1997

Troglitazone pour le traitement du diabète de type II

Résumé

- ★ Il n'existe aucune preuve irréfutable que le troglitazone présente quelque avantage que ce soit sur le plan clinique par rapport aux traitements médicamenteux existants.
- ★ Le troglitazone n'est que le premier médicament figurant au sein d'une nouvelle panoplie d'agents antidiabétiques. Le coût de cette classe de médicaments sera probablement beaucoup plus élevé que celui des médicaments existants. Nous assistons d'ailleurs à de nombreuses innovations en ce qui concerne le traitement du diabète : L'insuline transdermique ou par vaporisateur nasal en sont des exemples.
- ★ Les résultats d'essais cliniques en cours, ainsi que la découverte d'avantages éventuels liés à la baisse des concentrations sanguines de glucose chez les personnes présentant un état prédiabétique, pourraient élargir l'éventail des indications relatives à la prise de troglitazone par une partie plus importante de la population canadienne.

Le diabète sucré est une affection qui altère la capacité de l'organisme à produire de l'insuline ou à l'utiliser. Le diabète sucré de type II, ou diabète non insulino-dépendant, représente la forme la plus fréquente de diabète et se retrouve parmi 90 % des personnes diabétiques. Le diabète touche 1,5 million de Canadiens, tandis qu'on estime que 750,000 personnes sont atteintes par cette maladie sans le savoir. On signale que le diabète affecte 5 % des Canadiens et que cette prévalence est plus élevée au sein de certains groupes comme les Indiens d'Amérique du Nord et les personnes âgées. Le diabète est par ailleurs associé à un risque accru de macroangiopathies (cardiopathie et accident

cérébrovasculaire) et de microangiopathies (insuffisance rénale, cécité et amputation).

Traitement courant : Dans de nombreux cas, un régime alimentaire et la pratique d'exercices physiques peuvent stabiliser la maladie. Mais lorsque ces dernières options se révèlent insuffisantes, un traitement médicamenteux par voie orale ou par l'insuline s'impose. Il existe trois classes de médicaments administrables par voie orale : les sulfonylurées (ex. : le glyburide), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (ex. : l'acarbose et le miglitol) et les biguanides (ex. : la metformine).

Statut au Canada : En mai 1997, Santé Canada a émis un avis de conformité pour le troglitazone (fabricant : Parke-Davis ; nom commercial : Rezulin®). Il s'agit du premier médicament appartenant au groupe des thiazolidinediones, anti-hyperglycémiques oraux utilisés dans le traitement du diabète de type II, instable sous l'insulinothérapie. Jusqu'à présent, au Canada, il n'est permis d'utiliser le troglitazone qu'en association avec une insulinothérapie, alors qu'aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* approuve son utilisation aussi bien en association avec des médicaments existants qu'en monothérapie.

Preuves scientifiques : on retrouve parmi les publications 12 essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo portant sur le troglitazone, ainsi qu'un essai qui le compare avec le glyburide. Les essais contrôlés contre placebo ne font état que de résultats à court terme (12 semaines) et sont effectués sur des petits sous-groupes de patients : neuf des essais portent sur des patients obèses et trois sur des patients présentant un état prédiabétique (c.-à-d. qu'ils ont une tolérance au glucose anormale), dont deux des études portant sur des

patients qui sont d'origine asiatique, ne sont pas obèses. Il existe aussi des résumés d'autres essais cliniques, dont un qui ne porte que sur des patients âgés. Il n'existe cependant aucun essai clinique réalisé à long-terme ou qui compare le troglitazone à d'autres médicaments, comme la metformine par exemple. À titre de document de référence, le personnel de l'OCCÉTS a préparé une analyse comparant les essais randomisés contrôlés vs placebo utilisant le troglitazone et ceux qui utilisent la metformine : les résultats démontrent qu'à court-terme, le troglitazone ne présente aucun avantage supplémentaire par rapport aux médicaments déjà sur le marché.

Un essai multicentrique réalisé par le *National Institutes of Health* aux États-Unis (le *Diabetes Prevention Program*) vise à évaluer les effets du troglitazone ainsi que d'autres antidiabétiques chez des patients dont la tolérance au glucose est anormale. Des résultats préliminaires sont prévus pour le début de l'année 1998 et devraient apporter

des réponses aux questions de l'efficacité du troglitazone et des autres médicaments quant à leur capacité d'empêcher ou de retarder l'apparition du diabète de type II et des complications associées à cette maladie. Un autre essai clinique à long-terme, le *U.K. Prospective Diabetes Study*, s'est fixé comme objectif d'une part, de comparer l'efficacité du traitement médicamenteux à celle de la surveillance du régime alimentaire, dans le cadre du diabète de type II ; d'autre part, de mesurer l'effet d'une meilleure surveillance de la glycémie sur les risques associés au diabète, comme l'apparition d'une cardiopathie (les résultats finaux sont prévus pour le début de 1998). Les résultats montreront si l'utilisation des médicaments est justifiée. Il pourra en découler un élargissement des indications.

COÛTS ANNUELS DES MÉDICAMENTS PAR PATIENT*

METFORMINE	ACARBOSE	GLYBURIDE	TROGLITAZONE
234,54 \$ - 281,44 \$ (CAN.)	224,85 \$ - 337,28 \$ (CAN.)	49,17 \$ - 272,16 \$ (CAN.)	??? \$ (CAN.)
283,20 \$ - 849,48 \$ (US)**	246,36 \$ - 635,04 \$ (US)**	53,76 \$ - 763,32 \$ (US)**	1252,80 \$ - 3758,40 \$ (US)**

Coût de la maladie : Une étude réalisée en 1993 estimait les coûts directs dus au diabète au Canada à plus de 1 milliard de \$. Au Canada, les dépenses en médicaments dans le cadre du diabète étaient quant à elles estimées à 161 millions de \$. Un rapport de l'*American Diabetes Association* indique que les coûts directs et indirects dus au diabète sucré aux États-Unis représentaient 14 % des dépenses pour la santé. Les coûts relatifs aux médicaments et aux appareils d'autosurveillance sont quant à eux estimés à 9,9 milliards de \$ (US) ou à 1,056 \$ (US) par patient. En 1994, une étude menée au Royaume-Uni estimait à 5 % le pourcentage des ressources totales de la santé utilisées pour pallier à des maladies consécutives au diabète, les coûts annuels étant évalués à 338 \$ (US) par patient. Une autre étude, menée en Allemagne, démontrait des coûts annuels s'élevant à 1600 \$ par patient.

* Les coûts annuels sont répartis selon des doses de médicament basses-élevées, et sont fonction des prix figurant dans le régime-médicament du Québec en 1996. Ces coûts ne comprennent pas les dépenses additionnelles occasionnées par les dispositifs de surveillance de la glycémie, l'insuline, les seringues, etc. Les coûts dus au troglitazone au Canada ne sont pas encore disponibles.

** Les prix des médicaments aux États-Unis proviennent du «Health System Consortium» et ont été obtenus de leur monographie de produit sur le troglitazone en mai 1997.

Coûts du médicament : Les prix du troglitazone ne sont pas encore disponibles au Canada. Cependant, une étude menée aux États-Unis semble indiquer que le troglitazone pourrait coûter plus de quatre fois le prix des traitements médicamenteux existants, comme celui par la metformine.

BIBLIOGRAPHIE

Le point sur l'article au sujet du troglitazone pour le traitement du diabète de type II

Depuis la publication de *Troglitazone pour le traitement du diabète de type II* dans le numéro d'octobre 1997 de Notes sur les technologies de la santé en émergence, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a rendu publics des renseignements importants à propos d'effets indésirables associés à l'utilisation du troglitazone (Rezulin^{md}).

En novembre 1997, la FDA et le fabricant du troglitazone ont annoncé des modifications aux renseignements d'ordonnance du produit, notamment l'ajout d'une nouvelle mise en garde et la recommandation de surveiller la fonction hépatique. Ces modifications se fondent sur environ 35 rapports de postcommercialisation qui signalent une atteinte hépatique chez des patients américains et japonais qui prennent ce médicament. Ces rapports comprennent un cas d'insuffisance hépatique qui a nécessité une transplantation, ainsi qu'un décès. La FDA a alors demandé le signalement d'effets indésirables supplémentaires et a reçu par la suite environ 150 rapports.¹

Vers la fin de 1997, le troglitazone (Romozin^{md}) a été retiré du marché de façon volontaire au Royaume-Uni. Le Committee on Safety of Medicines de la Medecines Control Agency a fait état de 130 cas de réactions hépatiques indésirables au troglitazone, signalés à l'échelle mondiale. Dans six de ces cas, il y a eu décès.² Le troglitazone (Rezulin^{md}) a été approuvé pour la mise sur le marché au Canada, mais il n'est pas encore commercialisé par le fabricant.

La question de l'innocuité des médicaments constitue une préoccupation fondamentale des professionnels de la santé, des décideurs et, bien sûr, des patients. Au moment de la préparation du résumé de l'OCCÉTS, les résultats de l'essai qui avaient été publiés ne renfermaient que peu d'information sur les effets indésirables associés à ce médicament. Seuls les résultats d'un essai clinique randomisé et contrôlé de courte durée (12 semaines) étaient disponibles, et l'apparition de réactions indésirables graves n'est survenue que plusieurs mois après que les patients eurent commencé à recevoir le médicament. Ce fait soulève l'importante question de la sécurité du public dans la course à la commercialisation de nouvelles technologies médicales.

Au fur et à mesure que nous analysons et regroupons l'information portant sur des technologies de la santé nouvelles et en émergence, nombre de lacunes sur le plan des éléments probants requis pour appuyer la prise de décision sensée deviennent manifestes. Nous espérons que cette série de résumés permettra de sensibiliser les décideurs et les chercheurs à ces questions.

¹ Patient testing and labeling strengthened for Rezulin. *FDA Talk Paper* [serial online] 1997 Dec 1 (T-97-61) [cited 1997 Dec 2] : [2 screens].

Commandez au: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00837.html>

² Troglitazone (Romozin®) withdrawn. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 23 (December): 13..

DOSSIERS SUR LES TECHNOLOGIES NAISSANTES DE LA SANTÉ SONDAGE RÉDACTIONNEL

(TROGLITAZONE POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE II)

L'OCCÉTS aimerait recevoir vos commentaires. Veuillez cocher les cases appropriées et renvoyer la présente page par courrier, par télécopieur ou par courrier électronique, à l'adresse paraissant au bas de la page. N'hésitez pas à utiliser le verso si vous avez besoin de plus de place pour nous faire part de vos commentaires.

1. La pertinence du sujet :

- Cette information m'intéresse (*troglitazone pour le traitement du diabète de type II*).
- Cette information ne m'intéresse pas (*troglitazone pour le traitement du diabète de type II*).

2. Sur le contenu du résumé : vous fournit-il suffisamment d'information sur le sujet?

- Oui, ce résumé me fournit l'information dont j'ai besoin.
- Non, ce résumé me fournit beaucoup trop d'informations par rapport à mes besoins.
- Non, ce résumé ne m'apporte pas suffisamment d'information. (Si tel est le cas, veuillez nous laisser savoir quelles autres données devraient dorénavant être incluses).

Commentaires :

3. Le format du résumé : préféreriez-vous recevoir cette information sous un format différent? Veuillez cocher la case correspondant au format que vous préférez.

- Le site Web de l'OCCÉTS.
- Le courrier électronique.
- Copie imprimée, au sein du bulletin d'informations *Nouvelles de l'OCCÉTS*.
- Copie imprimée dans un bulletin individuel.
- Autre (Veuillez spécifier).

Commentaires :

4. Comment utiliserez-vous les informations relatives aux technologies naissantes de la santé?

5. Laquelle des catégories suivantes décrit le mieux votre milieu de travail?

- Gouvernement
 - Administrateur d'hôpital
 - Médecin
 - Association
 - Industrie
 - Autre
-
-

Veuillez envoyer vos commentaires à : Annie Hall, OCCÉTS
110-955 Green Valley Crescent, Ottawa, ON K2C 3V4 Canada
Télécopieur (613) 226-5392 / Adresse électronique : annieh@ccohta.ca

Nous vous remercions pour votre aide.