RECOMMANDATION FINALE DU CCEM DE L'ACMTS

EMPAGLIFLOZINE
(Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée)
Indication : le diabète de type 2

Recommandation :
Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'ajouter l'empagliflozine à la liste des médicaments couverts dans le traitement du diabète de type 2 sous réserve du critère clinique et de la condition que voici :

Critère clinique :
- En adjonction à la metformine et à une sulfonylurée chez le patient pour qui ces deux derniers médicaments ne parviennent pas à maitriser la glycémie et pour qui l'insuline est impensable.

Condition :
- Le cout de l'empagliflozine pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la moins chère des options dans les classes de médicaments des inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4).

Motifs de la recommandation :
1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) comptant 666 participants démontre que l'empagliflozine est supérieure au placébo dans l'amélioration du contrôle glycémique, dans la réduction du poids et dans la baisse de la pression artérielle systolique en 24 semaines.
2. Une métaanalyse en réseau indique que l'empagliflozine est aussi efficace que les autres inhibiteurs du SGLT2 et que les inhibiteurs de la DPP 4.
3. Au prix indiqué de 2,62 $ le comprimé de 10 mg ou de 25 mg, le cout journalier du traitement par l'empagliflozine (2,62 $) est le même que celui du traitement par la canagliflozine (2,62 $), plus bas que celui de la sitagliptine (2,98 $) et plus élevé que celui de la linagliptine (2,25 $ à 2,55 $).

© ACMTS, 2015

Contexte :
L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 afin d'améliorer la maitrise de la glycémie, en monothérapie, en association avec la metformine seule ou combinée à une sulfonylurée, avec la pioglitazone (seule ou combinée avec la metformine) ou avec de l'insuline basale ou prandiale (seule ou combinée avec la metformine). Le présent examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) se concentre sur le médicament dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte afin d'améliorer la maitrise de la glycémie en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la bithérapie (metformine et sulfonylurée) ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.

L'empagliflozine est offerte en comprimés de 10 mg et de 25 mg. La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour; si le patient tolère bien cette dose et qu'il est nécessaire de l'augmenter pour obtenir un meilleur contrôle de la glycémie, elle peut passer à 25 mg une fois par jour.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :
Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur l'empagliflozine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients
L'Association canadienne du diabète a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Par l'entremise de sondages, elle a collecté les points de vue de patients atteints de diabète de type 2. Voici le résumé de cette information :

- Le diabète de type 2 mal maitrisé peut entrainer de graves complications à long terme, dont la cécité, la maladie cardiaque, des problèmes au rein, des lésions nerveuses et un dysfonctionnement érectile.
- Les fluctuations de la glycémie peuvent perturber le rendement au travail et les activités sociales et familiales, et entraver les activités de la vie quotidienne.
- Le diabète et la stigmatisation qui y est reliée ont des répercussions psychologiques et émotionnelles pour le patient.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle sont nombreux à provoquer un gain de poids notable et de l'hypoglycémie.

Essais cliniques
L'examen méthodique du PCEM porte sur un ECR à double insu de 24 semaines (étude 23) et sur sa phase de prolongation à double insu de 52 semaines (étude 31). L'étude 23 est un essai clinique multicentrique international composé de deux sous-études indépendantes de devis identique. Les participants de l'une d'elles sont des personnes diabétiques traitées par la metformine à une dose stable, alors que les participants de l'autre (N = 668) sont des personnes diabétiques traitées par la metformine et une sulfonylurée à dose stable. Le PCEM dans son examen méthodique et le CCEM dans ses délibérations s'en tiennent aux résultats de la sous étude dont les participants sont soumis à la bithérapie formée de la metformine et de la sulfonylurée. Ces participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et du

© ACMTS, 2015

placébo, en plus de leur traitement combiné. La durée de traitement prévue est de 24 semaines après une période de rodage au placébo de deux semaines en mode ouvert.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- La maitrise de la glycémie — la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la période à l'étude, la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 % au terme de l'étude et la variation de la valeur initiale de la glycémie à jeun.
- Le poids — la variation du poids dans la période à l'étude.
- La pression artérielle — la variation de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) dans la période à l'étude.
- L'hypoglycémie — les épisodes d'hypoglycémie grave et les épisodes d'hypoglycémie en général.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt de l'étude 23 est la variation de l'HbA1c en 24 semaines. On ne connait pas le principal résultat d'intérêt de la phase de prolongation.

Efficacité

- Il y a une baisse statistiquement significative de la valeur initiale de l'HbA1c dans les deux groupes de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) au terme de 24 semaines dans l'étude 23 et au terme de 76 semaines dans l'étude 31. La différence de variation moyenne ajustée entre l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg et le placébo va comme suit :
  - 24 semaines : –0,64 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de –0,79 à –0,49) et –0,59 % (IC à 95 % de –0,74 à –0,44);
  - 76 semaines : –0,72 % (IC à 95 % de –0,93 à –0,52) et –0,72 % (IC à 95 % de –0,92 à –0,52).
- La proportion de patients dont l'HbA1c est < 7,0 % au terme de 24 semaines est plus grande dans les deux groupes de l'empagliflozine (31 % dans le groupe de la dose de 10 mg et 34 % dans le groupe de la dose de 25 mg) que dans le groupe du placébo (11 %).
- La glycémie à jeun est statistiquement améliorée chez les patients traités par l'empagliflozine comparativement aux patients prenant le placébo, et ce, au terme de 24 semaines comme au terme de 76 semaines. La différence de variation moyenne ajustée entre l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg et le placébo va comme suit :
  - 24 semaines : −1,6 mmol/l (IC à 95 % de −1,9 à −1,3) et −1,6 mmol/l (IC à 95 % de −1,9 à −1,3);
  - 76 semaines : −1,8 mmol/l (IC à 95 % de −2,3 à −1,4) et −1,8 mmol/l (IC à 95 % de −2,3 à −1,4).
- Au terme de 24 semaines, les patients traités par l'empagliflozine jouissent d'une perte de poids statistiquement significative comparativement aux patients prenant le placébo. Bien que l'on n'ait pas effectué d'analyses statistiques, l'on note une perte de poids dans les groupes de l'empagliflozine au terme de la phase de prolongation (76 semaines). La différence de variation moyenne ajustée entre l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg et le placébo va comme suit :

© ACMTS, 2015

  - 24 semaines : −1,76 kg (IC à 95 % de −2,25 à −1,28) et −1,99 kg (IC à 95 % de −2,48 à −1,50);
  - 76 semaines : −1,88 kg (IC à 95 % de −2,64 à −1,13) et −1,67 kg (IC à 95 % de −2,42 à −0,91).
- Il y a une diminution statistiquement significative de la PAS dans les groupes de l'empagliflozine comparativement au groupe du placébo au terme de 24 semaines; cependant, la réduction observée au terme de 76 semaines n'est pas statistiquement significative. La différence de variation moyenne ajustée entre l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg et le placébo va comme suit :
  - 24 semaines : –2,7 mm Hg (IC à 95 % de –4,6 à –0,8) et –2,1 mm Hg (IC à 95 % de –4,0 à –0,2);
  - 76 semaines : –1,5 mm Hg (IC à 95 % de –4,0 à 1,0) et –1,8 mm Hg (IC à 95 % de –4,3 à 0,7).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'empagliflozine et le placébo sur le plan de la PAD au terme de 24 semaines ou au terme de 76 semaines. La différence de variation moyenne ajustée entre l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg et le placébo va comme suit :
  - 24 semaines : –0,4 mm Hg (IC à 95 % de –1,6 à 0,9) et –0,4 mm Hg (IC à 95 % de –1,6 à 0,8);
  - 76 semaines : –1,0 mm Hg (IC à 95 % de –2,7 à 0,7) et –0,7 mm Hg (IC à 95 % de –2,3 à 1,0).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La rhinopharyngite et l'infection urinaire sont les incidents indésirables associés à l'empagliflozine les plus fréquents. La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
  - 24 semaines : 68 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 64 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 63 % du groupe du placébo;
  - 76 semaines : 82 % des deux groupes de l'empagliflozine et 81 % du groupe du placébo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
  - 24 semaines : 5 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, < 1 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 6 % du groupe du placébo;
  - 76 semaines : 13 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 11 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 14 % du groupe du placébo.
- La proportion de patients qui cessent prématurément le traitement pour cause d'effets indésirables est sensiblement la même dans les groupes de l'empagliflozine (3 % dans chacun) et le groupe du placébo (4 %). Il en va ainsi dans la phase de prolongation où les abandons dans les groupes de l'empagliflozine sont de 5 % et de 7 % et ceux dans le groupe du placébo de 7 %.
- Les épisodes d'hypoglycémie grave sont rares dans l'étude comme dans sa phase de prolongation. L'hypoglycémie confirmée est plus fréquente dans les groupes de l'empagliflozine que dans le groupe du placébo :
  - 24 semaines : 16 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 12 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 8 % dans le groupe du placébo;

© ACMTS, 2015

- 76 semaines : 24 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 19 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 16 % dans le groupe du placébo.

Cout et rentabilité

La comparaison de couts du fabricant oppose l'empagliflozine à d'autres inhibiteurs du SGLT2 et à des inhibiteurs de la DPP 4 dans le traitement du diabète de type 2 pendant un an. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public. Le cout des médicaments comparateurs est établi d'après les prix figurant sur la liste des médicaments assurés (en avril 2015) du Programme de médicaments de l'Ontario. L'hypothèse de l'efficacité équivalente des traitements comparateurs s'appuie sur une métaanalyse en réseau parrainée par le fabricant selon laquelle l'empagliflozine (doses de 10 mg et de 25 mg) a le même effet sur l'HbA1c et le risque d'hypoglycémie que les inhibiteurs de la DPP 4 et que les autres inhibiteurs du SGLT2.

Le PCEM a relevé certains aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée :

- La métaanalyse en réseau du fabricant voit sa portée limitée par l'hétérogénéité des études qu'elle examine.
- Le fabricant n'a pas pris en considération l'insuline comme comparateur pertinent dans sa comparaison de couts, alors que la métaanalyse en réseau porte notamment sur des études examinant l'insuline. Il fait abstraction également d'autres antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement de troisième intention du diabète de type 2, dont les inhibiteurs de l'alpha glucosidase (acarbose) et la pioglitazone.
- Les économies que représente la différence de prix entre l'empagliflozine et les inhibiteurs de la DPP 4 au prix moyen, dont fait état le fabricant, ne se concrétiseront que si l'empagliflozine remplace les comparateurs dans la mesure postulée par le fabricant, ce qui est improbable.

Au prix indiqué, le cout journalier du traitement par l'empagliflozine, soit 2,62 $, est le même que celui de la canagliflozine. Comparativement aux inhibiteurs de la DPP 4 aux prix courants, l'empagliflozine est moins couteuse que la sitagliptine (2,98 $ par jour) et que la saxagliptine à la dose de 5 mg (2,88 $ par jour), mais elle coute plus cher que la linagliptine (2,25 $ à 2,55 $ par jour) et que l'alogliptine (2,10 $ par jour selon le prix indiqué à la liste des médicaments assurés au Québec). Enfin, l'empagliflozine est plus couteuse que la pioglitazone, que l'acarbose, et que l'insuline.

Selon les prix courants, le cout journalier du traitement par l'empagliflozine devrait diminuer de 14 % pour égaler celui de la linagliptine (2,25 $ selon le prix indiqué à la liste des médicaments assurés en Nouvelle-Écosse), le moins cher des inhibiteurs de la DPP 4 remboursés par un régime d'assurance médicaments public adhérant au PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Les recommandations de l'ACMTS à propos du traitement de deuxième et de troisième intention du diabète de type 2 (*Optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients With Type 2 Diabetes),* parues en 2013, préconisent l'utilisation de l'insuline isophane (NPH) lorsque la metformine et la sulfonylurée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique. Si l'insuline est impensable comme option de troisième intention, le CCEM recommande d'adjoindre un inhibiteur de la DPP 4 à la metformine et à la sulfonylurée.

© ACMTS, 2015

- Les études 23 et 31 ne sont pas conçues pour examiner l'effet de l'empagliflozine sur les complications microvasculaires ou macrovasculaires, et le lien entre le comportement de l'HbA1c et les complications vasculaires est incertain.
- Les résultats du vaste ECR comparatif avec placébo et à double insu (EMPA-REG OUTCOME; n = 7 028) conçu pour évaluer l'effet de l'empagliflozine sur les incidents cardiovasculaires dans le diabète de type 2 n'étaient pas connus au moment de l'examen méthodique du PCEM.

Lacunes de la recherche :
Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Des comparaisons directes ou indirectes évaluant l'efficacité relative de l'empagliflozine par rapport à d'autres antidiabétiques dans la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète; ces comparaisons sont nécessaires.

Membres du CCEM :
Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeysundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 septembre 2015

Absences :
Aucune

Conflits d'intérêts :
La présidente du CCEM a abandonné ses fonctions à la réunion et elle n'a pas participé aux délibérations. Le vice-président a pris sa relève dans le cadre de l'examen de ce médicament.

À propos du présent document :
Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

© ACMTS, 2015