



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

EMPAGLIFLOZINE ET CHLORHYDRATE DE METFORMINE (Synjardy — Boehringer Ingelheim [Canada] Itée) Indication : le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine (empagliflozine/metformine) dans le traitement du diabète de type 2 sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère clinique :

- Pour le patient admissible au traitement par la metformine et l'empagliflozine selon les critères de remboursement du régime d'assurance médicaments, afin de remplacer l'empagliflozine et la metformine utilisées séparément.

Condition :

- Le coût de l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de l'empagliflozine et de la metformine utilisées séparément.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), l'étude 1245.23_{met} (N = 638), l'étude 1245.23_{met+su} (N = 669) et l'étude 1245.19 (N = 499), démontrent que l'empagliflozine et la metformine administrées séparément à raison de deux fois par jour sont statistiquement supérieures au placebo dans la diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 24 semaines de traitement chez des patients dont le traitement de fond se compose de metformine seule, de metformine et d'une sulfonylurée ou de metformine et de pioglitazone.
2. L'association médicamenteuse empagliflozine/metformine s'est révélée bioéquivalente à ses composants individuels aux doses comparables administrées deux fois par jour. Ce produit renfermant les deux médicaments vient alléger et simplifier le régime thérapeutique (moins de pilules à prendre chaque jour) pour les patients à qui l'on prescrit ces deux médicaments.
3. Au prix indiqué de 1,35 \$ le comprimé toutes teneurs confondues, soit 2,70 \$ par jour, l'association empagliflozine/metformine coûte de 2 \$ à 35 \$ de moins que ses composants achetés séparément ou de 35 \$ à 70 \$ de moins si l'on tient compte des honoraires de pharmacien et de la marge bénéficiaire.

Contexte :

Synjardy est une association médicamenteuse réunissant l'empagliflozine et le chlorhydrate de metformine. Santé Canada en a autorisé l'usage en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est mal maîtrisée par :

- la metformine;
- une sulfonylurée et la metformine;
- la pioglitazone et la metformine;
- l'insuline et la metformine.

Ou chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée par :

- la metformine et l'empagliflozine utilisées séparément;
- une sulfonylurée associée à la metformine et à l'empagliflozine utilisées séparément;
- la pioglitazone associée à la metformine et à l'empagliflozine utilisées séparément;
- l'insuline associée à la metformine et à l'empagliflozine utilisées séparément.

Synjardy est offert en comprimés renfermant 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine. La fréquence d'administration recommandée selon la monographie est de deux fois par jour

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'empagliflozine utilisée avec la metformine, l'examen de l'information transmise par le fabricant au sujet de la bioéquivalence, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de diabète de type 2.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts de patients, l'Association canadienne du diabète, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'Association a collecté les points de vue de patients dans le cadre de trois sondages. En voici des éléments retenus par le CCEM :

- Pour de nombreux patients, les traitements offerts à l'heure actuelle ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique optimal.
- Le diabète de type 2 mal maîtrisé peut entraîner de graves complications à long terme, notamment la cécité, la maladie cardiaque, des troubles rénaux, des lésions nerveuses et un dysfonctionnement érectile.
- Avec les traitements actuels, les pilules à prendre ou les injections à se faire sont nombreuses. Des associations médicamenteuses comme empagliflozine/metformine viennent alléger le régime thérapeutique et ainsi favoriser l'observance thérapeutique et l'amélioration de la qualité de vie.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois études pivots présentées par le fabricant. Ce sont des ECR multicentriques, à double insu et comparatifs avec placebo. Ils prévoient une période de traitement de 24 semaines pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine aux doses de 10 mg et de 25 mg une fois par jour dans le traitement du diabète de type 2 chez

des patients dont la glycémie est mal maîtrisée ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$) en dépit d'un traitement de fond composé de metformine seule (étude 1245.23_{met}), de metformine et d'une sulfonylurée (étude 1245.23_{met+su}) ou de metformine et de pioglitazone (étude 1245.19). Dans sa recherche documentaire, le PCEM n'a pas relevé d'ECR de phase 3 évaluant l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine.

Dans des annexes de son rapport d'examen clinique, le PCEM résume d'autres preuves, notamment celles provenant de 2 ECR non-pivots de phase 3 à double insu : l'étude 1245.28 (N = 1 549; 104 semaines) comparant l'empagliflozine à raison de 25 mg une fois par jour et le glimépiride à une dose allant de 1 mg à 4 mg par jour chez des patients dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée par la metformine seule et l'étude 1245.49 (N = 566; 52 semaines) comparant l'empagliflozine à la dose de 10 mg ou de 25 mg par jour et le placebo chez des patients dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée par l'insuline en plusieurs injections quotidiennes avec ou sans metformine. Aussi, le PCEM a examiné les preuves provenant de quatre ECR de phase 1, en chassé-croisé, en mode ouvert, étudiant l'administration d'une seule dose (études 1276.5, 1276.6, 1276.7 et 1276.8) pour évaluer la bioéquivalence de l'empagliflozine et de la metformine en association médicamenteuse et ses composants individuels administrés séparément. Enfin, il a passé en revue les principales constatations de l'étude de prolongation 1245.31 et d'un ECR de phase 2b à double insu, l'étude 1275.10, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine à raison de deux fois par jour comparativement à une fois par jour.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM s'est attardé à ceux-ci :

- La mortalité.
- La maîtrise de la glycémie — la variation de l'HbA1c dans la période à 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'innocuité — les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, ainsi que les épisodes d'hypoglycémie, y compris d'hypoglycémie grave.

Les trois ECR pivots ont pour principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité la variation de l'HbA1c au terme des 24 semaines de traitement.

Efficacité

- Trois patients traités par l'empagliflozine, à 10 mg ou à 25 mg, et un patient d'un groupe du placebo sont décédés durant la période de traitement de 24 semaines. Ces décès ne sont pas considérés comme étant liés aux médicaments à l'étude.
- Dans les trois essais cliniques, la baisse de l'HbA1c est plus grande, dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique, dans les groupes de l'empagliflozine, à 10 mg ou à 25 mg, que dans le groupe du placebo. La différence entre les groupes d'intervention (empagliflozine contre placebo) sur le plan de la variation de la valeur initiale de l'HbA1c va respectivement de $-0,48\%$ à $-0,61\%$, de $-0,57\%$ à $-0,64\%$ et de $-0,59\%$ à $-0,64\%$ pour un traitement de fond composé de metformine et de pioglitazone, de

metformine seule ou de metformine et d'une sulfonylurée; dans tous les cas, $P < 0,0001$. L'empagliflozine couplée au traitement de fond est également associée à une diminution plus grande de la glycémie à jeun, dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique, que ne le fait le placebo. La différence entre les groupes sur ce plan va respectivement de $-1,58$ à $-1,30$ mmol/l, de $-1,59$ à $-1,47$ mmol/l et est de $-1,60$ mmol/l pour un traitement de fond composé de metformine et de pioglitazone, de metformine seule ou de metformine et d'une sulfonylurée; dans tous les cas $P < 0,0001$.

- Dans les trois études, la perte de poids au terme de 24 semaines de traitement est statistiquement plus grande avec l'empagliflozine à la dose de 10 mg ou de 25 mg qu'avec le placebo. L'ampleur de la baisse de poids comparativement au placebo va de 1,63 kg à 2,16 kg; dans tous les cas $P < 0,0001$.
- Dans les trois études, l'empagliflozine aux doses de 10 mg et de 25 mg se révèle supérieure au placebo dans la diminution de la PAS en 24 semaines. L'ampleur de la diminution comparativement au placebo va de 2,1 mm Hg à 4,8 mm Hg (dans tous les cas, $P < 0,05$); ces valeurs ne sont pas considérées comme ayant de l'importance clinique. L'empagliflozine est également supérieure au placebo sur le plan de la réduction de la PAD en 24 semaines lorsqu'elle est associée à la metformine et à la pioglitazone ou à la metformine seule ($P < 0,05$), mais pas lorsqu'elle est couplée à la metformine et à une sulfonylurée. Aucune des baisses de la PAD n'est considérée comme étant d'importance clinique.
- Dans l'étude non-pivot 1245.28, l'empagliflozine à la dose de 25 mg est non inférieure et supérieure au glimépiride quant à l'amélioration de l'HbA1c au terme de 104 semaines (différence moyenne de $-0,11$; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-0,19$ à $-0,02$). Elle est également statistiquement supérieure au glimépiride sur le plan de la réduction de la glycémie à jeun ($-0,69$ mmol/l), de la PAS ($-5,6$ mm Hg), de la PAD ($-2,7$ mm Hg) et du poids ($-4,46$ kg) (dans tous les cas, $P < 0,0001$).
- La bioéquivalence de Synjardy et de ses composants empagliflozine et metformine en comprimés distincts a été établie chez des personnes en bonne santé.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Toutes études confondues, les groupes de l'empagliflozine et du placebo se ressemblent du point de vue de la proportion de patients faisant état d'un incident indésirable : de 57,1 % à 67,9 % pour ce qui est de l'empagliflozine à raison de 10 mg une fois par jour, de 49,5 % à 71,4 % pour ce qui est de l'empagliflozine à la dose de 25 mg une fois par jour et de 58,7 % à 72,7 % pour ce qui est du placebo. Tous groupes d'intervention confondus, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont peu nombreux.
- Au terme de 24 semaines de traitement, la proportion de patients ayant traversé un épisode d'hypoglycémie avérée est plus grande dans les groupes de l'empagliflozine que dans les groupes du placebo.
- Dans la période de traitement de 24 semaines, les cas d'infection des voies génitales sont plus nombreux dans les groupes de l'empagliflozine que dans les groupes du placebo.
- La fréquence globale des incidents indésirables est sensiblement la même dans tous les groupes d'intervention la semaine 76. Sous l'angle de la fréquence et de la gravité, les incidents indésirables rapportés durant la phase de prolongation sont semblables à ceux notés durant la phase principale des études.

Cout et rentabilité

Le prix indiqué par le fabricant est de 1,3500 \$ le comprimé d'empagliflozine/metformine, quelle que soit la dose; le cout journalier du traitement est donc de 2,70 \$.

Le fabricant a présenté une analyse comparant, sous l'angle du cout annuel du traitement, l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine à diverses combinaisons de doses des composants en comprimés distincts, à d'autres traitements combinés réunissant un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) et la metformine ou un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et la metformine. L'analyse adopte la perspective d'un régime d'assurance médicaments public canadien, et les prix sont tirés de la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario.

Le cout annuel du traitement par l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine, incluant une marge bénéficiaire de 8 % et des honoraires de pharmacien de 8,83 \$ au renouvellement mensuel, est de 1 172 \$ par patient, soit de 110 \$ à 145 \$ de moins que ses composants ensemble administrés séparément. L'association médicamenteuse coute également moins cher que les traitements combinés réunissant un inhibiteur du SGLT2 ou un inhibiteur de la DPP-4 et la metformine, mais plus cher que les associations médicamenteuses dapagliflozine/metformine, saxagliptine/metformine et linagliptine/metformine.

Les principaux aspects qui limitent la portée de l'analyse sont la méthode d'établissement du cout moyen des comparateurs, le fait de passer outre certaines doses, la surestimation des économies sur le plan des honoraires de pharmacien et l'absence d'essais cliniques comparant directement l'empagliflozine à d'autres inhibiteurs du SGLT2 ou à des inhibiteurs de la DPP-4.

Selon les propres analyses du PCEM, le cout annuel du traitement par l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine revient à 986 \$ par patient en faisant abstraction des honoraires de pharmacien et de la marge bénéficiaire; il est inférieur de 2 \$ à 35 \$ (0 % à 3 %) à celui du traitement par les médicaments individuels utilisés ensemble aux combinaisons de doses correspondantes (988 \$ à 1 020 \$ par patient). Le recours à l'association médicamenteuse de préférence à ses composants individuels utilisés ensemble permettrait d'économiser les honoraires de pharmacien d'un acte aux renouvellements mensuels. L'association médicamenteuse empagliflozine/metformine est moins couteuse que l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine, que le traitement combiné de dapagliflozine ou de canagliflozine et de metformine, que les associations médicamenteuses sitagliptine/metformine et alogliptine/metformine et que tous les traitements combinés réunissant un inhibiteur de la DPP-4 et la metformine, sauf celui alliant la linagliptine à la dose de 5 mg et la metformine à raison de 1 000 mg par jour. Cependant, l'association médicamenteuse empagliflozine/metformine coute plus cher de 3 %, de 6 % et de 1 % respectivement que les associations médicamenteuses dapagliflozine/metformine, saxagliptine/metformine et linagliptine/metformine.

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 Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

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 canadiens de défense des intérêts de patients.

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.