



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### **NOUVELLE PRÉSENTATION DE SITAGLIPTINE**

**(Januvia – Merck Frosst Canada Ltd.)**

**Indication : le diabète de type 2**

La présente recommandation remplace la recommandation du CCCEM à propos de ce médicament dans cette indication en date du 18 juin 2008.

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la sitagliptine soit inscrite sur la liste des médicaments assurés en tant que troisième médicament en association à la metformine et à une sulfonylurée pour les patients dont la maîtrise glycémique est inadéquate avec la metformine et une sulfonylurée et pour qui l'insuline n'est pas une option.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Dans un essai randomisé et contrôlé à double insu, les patients n'obtenant pas une maîtrise glycémique adéquate sur une sulfonylurée en association avec la metformine qui avaient ajouté la sitagliptine au traitement ont vu des réductions plus importantes et statistiquement significatives du taux d'hémoglobine A1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale après deux heures comparativement aux patients qui ont ajouté le placebo au traitement.
2. Un prix confidentiel soumis, le coût quotidien de la sitagliptine est supérieur à celui des sulfonylurées mais similaire ou inférieur à celui de la rosiglitazone. Le prix confidentiel de la sitagliptine a été retenu dans la recommandation du CCCEM et le fabricant a demandé à ce que cette information reste confidentielle selon les lignes directrices sur la confidentialité du PCEM.

#### **À souligner :**

Le Comité a noté que chez les patients n'obtenant pas une réponse adéquate avec la metformine et une sulfonylurée, un panel d'examen thérapeutique de l'ACMTS a conseillé l'insuline NPH en tant que traitement de préférence. Néanmoins, le panel et le CCCEM ont reconnu que l'insuline n'est pas forcément une option pour tous les patients.

#### **Contexte :**

La sitagliptine détient une indication de Santé Canada :

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

- en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement au moyen de la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.
- en association avec la metformine et une sulfonylurée chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés à un traitement au moyen de ces deux agents ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.
- en tant que monothérapie comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer la maîtrise glycémique. Cette indication ne fait pas l'objet de la présente recommandation.

La dose de sitagliptine recommandée par Santé Canada est de 100 mg une fois par jour. La sitagliptine est disponible en tant que comprimé non sécable.

#### **Historique de l'examen du médicament :**

La sitagliptine a été évaluée auparavant par le CCCEM pour l'utilisation en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement par la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate et a reçu une recommandation de non inscription sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 18 juin 2008).

L'étude méthodique initiale du PCEM portant sur la sitagliptine a compris quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu (P020, P053, P801 et P036) comparant la sitagliptine de 100 mg une fois par jour au placebo, en tant que traitement d'appoint à la metformine chez 2 225 patients adultes atteints de diabète de type 2. Un des quatre essais (P801) a également inclut un groupe comparateur actif (8 mg de rosiglitazone par jour en tant que traitement d'appoint à la metformine), mais cet essai n'était pas destiné à faire une comparaison entre les traitements actifs. Les quatre essais ont souligné que la sitagliptine en association avec la metformine, comparativement au placebo, a permis des réductions statistiquement significatives des taux d'hémoglobine A1c par rapport au placebo associé à la metformine. Il n'y avait aucune donnée sur l'effet de la sitagliptine sur des critères vasculaires liés au diabète d'importance clinique. Les essais entrepris étaient de courte durée et l'innocuité à long terme de la sitagliptine était inconnue. Aucun des quatre essais n'a porté sur la population qui fait l'objet du remboursement demandé par le fabricant, c'est-à-dire des patients avec une contre-indication ou qui ne tolèrent pas une sulfonylurée, et sa place thérapeutique par rapport aux traitements moins coûteux était encore diffuse.

La nouvelle présentation du fabricant est fondée sur un nouveau prix confidentiel et de nouvelles données cliniques.

## Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique des ECR sur la sitagliptine et un critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le fabricant a soumis un prix confidentiel pour la sitagliptine.

### Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM a compris six nouveaux ECR à double insu.

Trois essais sur comparateurs actifs ont évalué la sitagliptine en tant que traitement d'appoint chez le patient adulte atteint de diabète de type 2 et n'ayant pas une maîtrise glycémique adéquate avec de la metformine :

- L'étude Rigby est une ECR ouvert et publié de 16 semaines qui comparent la sitagliptine de 100 mg par jour à la rosiglitazone de 4 mg par jour chez 112 patients stabilisés sur la metformine de 1 500 mg à 2 250 mg par jour.
- L'étude Wysham est un ECR à double insu inédit (résumé seulement) de 26 semaines qui compare la sitagliptine de 100 mg par jour à la pioglitazone de 45 mg par jour chez 331 patients stabilisés sur la metformine (dose non publiée).

L'étude 056 est un ECR à double insu, de non infériorité, inédit, de 18 semaines comparant la sitagliptine de 100 mg par jour à la saxagliptine de 5 mg par jour chez 801 patients recevant entre 1 500 mg à 3 000 mg de metformine par jour.

Un essai contre placebo a évalué la sitagliptine en tant que traitement d'appoint chez l'adulte atteint de diabète de type 2 sans maîtrise glycémique sur la metformine et la rosiglitazone :

- L'étude P052 est un ECR à double insu inédit (résumé seulement), parrainé par le fabricant, de 54 semaines comparant la sitagliptine de 100 mg au placebo chez 278 patients stabilisés sur la metformine (dose moyenne de 2 000 mg par jour) et sur la rosiglitazone (dose moyenne de 8 mg par jour).

Un essai contre placebo a évalué la sitagliptine en tant que traitement d'appoint chez l'adulte atteint de diabète de type 2 sans maîtrise glycémique sur une sulfonylurée seule ou sur la metformine en association avec une sulfonylurée.

- L'étude P035 est un ECR à double insu, parrainé par le fabricant, comparant la sitagliptine au placebo chez 441 patients, dont certains qui n'avaient pas une maîtrise glycémique adéquate sur la glimepiride seule (première strate, n = 212) et certains qui n'avaient pas une maîtrise glycémique adéquate sur glimepiride et metformine (deuxième strate, n = 229). Seuls les résultats de la deuxième strate ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM.

Une étude est un ECR de 12 semaines de petite envergure (n = 24) qui n'a pas été pris en compte en raison de difficultés au niveau de la validité de l'analyse des données.

Les taux d'hémoglobine A1c de départ ont varié entre 7,7 % et 8,8 % dans ces essais. Pour les études P056 et P035, il y avait des périodes de rodage pour lesquelles on a sélectionné des patients qui adhéraient au traitement et qui pourraient avoir des taux de réponse améliorés par rapport à ceux observés dans la pratique clinique. Il est incertain s'il y avait une période de

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

rodage pour l'étude Wysham. La proportion de patients terminant les études n'a pas été rapportée pour l'étude Wysham et elle s'élève à plus de 80 % pour les études 056 et P035.

### **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal des études Rigby, P056, P052 et P035 était la variation du taux d'hémoglobine A1c par rapport au départ. On ignore ce qui a constitué une réduction du taux d'hémoglobine A1c d'importance clinique minime. Le critère de jugement principal de l'étude Wysham n'a été pas indiqué.

Le Comité a commenté sur d'autres critères qui ont été définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM, y compris la variation du poids, l'hypoglycémie et la qualité de vie. La qualité de vie a été évaluée selon les échelles Impact on Weight on Quality of Life, Psychological General Well-being et European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D). Aucun essai n'a été conçu pour évaluer la morbidité ou la mortalité liées au diabète.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Chez les patients n'ayant pas une maîtrise glycémique adéquate avec la metformine seule, la réduction des taux d'hémoglobine A1c par rapport au départ était similaire aux taux obtenus lors de la comparaison de la sitagliptine à la rosiglitazone (-0,4 % contre -0,6 % respectivement), à la pioglitazone (-0,9 % contre -1,2 % respectivement) et la à saxagliptine (-0,6 % contre -0,5 % respectivement).
- Chez les patients n'ayant pas une maîtrise glycémique adéquate avec la metformine et la glimepiride, la sitagliptine a permis une réduction plus grande et statistiquement significative des taux d'hémoglobine A1c par rapport au placebo à 24 semaines, avec une différence moyenne de -0,89 % (IC 95 % : -1,10 à -0,68, P < 0,001).

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Dans quatre des cinq études prises en compte par le Comité, les effets indésirables graves, les effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables étaient similaires entre la sitagliptine et les comparateurs. L'étude Wysham n'a pas rapporté les effets néfastes.
- Il n'y avait aucun cas d'hypoglycémie nécessitant de l'assistance médicale ou non-médicale parmi les patients sous sitagliptine dans tous les nouveaux essais.
- La proportion de patients rapportant une hypoglycémie sur l'ensemble était similaire entre la sitagliptine et la saxagliptine dans l'étude 056, mais elle est plus grande pour la sitagliptine par rapport au placebo dans l'étude P052 (4 % contre 1 % respectivement) et dans l'étude P035 (16 % contre 1%, P < 0,001, respectivement).
- Les analyses statistiques des variations de poids n'ont pas été incluses par les essais sur comparateurs actifs. Néanmoins, la variation de poids moyenne était supérieure pour la sitagliptine par rapport à la rosiglitazone et par rapport à la pioglitazone. Les différences au niveau des variations de poids en comparaison à la sitagliptine n'ont pas été rapportées dans l'étude 056. Dans l'étude P035, les patients n'obtenant pas une réponse adéquate sur metformine et glimepiride, la sitagliptine a produit une plus grande augmentation numérique de poids comparativement au placebo (0,4 kg contre -0,7 kg).

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant la sitagliptine à une sulfonilurée ou à une thiazolidinedione, en association avec la metformine. Le Januvia Diabetes Economic Model a été utilisé pour l'estimation des frais relatifs aux complications à long terme liées au diabète et des coûts associés. Les effets de traitement sont basés sur les données de l'étude P801 (qui comprend les groupes sous sitagliptine et rosiglitazone) et de l'étude P024 (qui comprend les groupes sous sitagliptine et glipizide). L'étude P024 n'a pas été incluse dans l'étude méthodique du PCEM car la glipizide n'est pas disponible au Canada. L'estimation de l'incidence cumulée des complications diabétiques repose sur un horizon temporel de 50 ans et s'effectue à l'aide des équations de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 68. Les complications diabétiques et les effets indésirables (p. ex., hypoglycémie, gain de poids) entraînent une baisse du coefficient d'utilité. Le fabricant indique que l'association de sitagliptine et de metformine coûte moins cher et est plus efficace que l'association de thiazolidinedione et de metformine, et que son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité est de 33 682 \$ par rapport à l'association d'une sulfonilurée et de metformine. Le PCEM a constaté que les résultats au niveau de la rentabilité deviennent moins favorables en cas de variation des données d'entrée du modèle et des hypothèses, et en comparaison à une sulfonilurée, les estimations de coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité augmentent par plus de 100 000 \$. Les résultats obtenus par le fabricant pour les thiazolidinediones étaient robustes selon la variation des données d'entrée du modèle et les hypothèses.

Selon le prix confidentiel indiqué, le coût quotidien de la sitagliptine (100 mg ; █████\$) est sensiblement supérieur au coût quotidien d'une sulfonilurée (0,04 \$ à 0,75 \$) et des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (50 mg à 100 mg trois fois par jour ; 0,78 \$ à 1,08 \$), comparativement au prix quotidien de la pioglitazone générique (15 mg à 45 mg ; 1,57 \$ à 3,35 \$), et inférieur au coût quotidien de la rosiglitazone (4 mg à 8 mg ; 2,34 \$ à 3,35 \$). Le CCCEM a formulé sa recommandation à la lumière du prix du médicament indiqué par le fabricant, et ce prix demeure confidentiel à la demande de ce dernier, conformément aux directives sur la confidentialité du PCEM.

### **Autres sujets de discussion :**

- Des examens thérapeutiques effectués par l'ACMTS et des recommandations ultérieures indiquent que chez les patients sans maîtrise adéquate sur metformine, les sulfonilurées sont le traitement le plus rentable et que chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate sur metformine en association avec une sulfonilurée, l'insuline NPH est la solution préférable.
- On a noté que même si l'insuline est la solution préférable pour les patients sans maîtrise glycémique adéquate sur metformine en association avec une sulfonilurée, un traitement oral peut s'avérer nécessaire pour certains patients.
- Le Comité a constaté qu'il y a eu des inquiétudes par rapport à l'innocuité de la rosiglitazone et donc une autre solution orale pourrait être bénéfique pour les patients sans maîtrise glycémique adéquate sur metformine en association avec une sulfonilurée. Même si on ne peut faire des conclusions définitives sur l'innocuité de la sitagliptine, aucun signe d'événements cardiovasculaires n'a été noté à ce jour. Selon le dernier rapport périodique de pharmacovigilance élargissant environ trois million années-patients d'exposition à la sitagliptine et une méta-analyse de 19 ECR à double insu de phases deux et trois sur la sitagliptine (n = 10 246), aucun signe d'effet indésirable grave n'a été décelé.

- Le Comité a souligné que l'utilisation de la sitagliptine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance hépatique est déconseillée dans la monographie de produit homologuée par Santé Canada. Il y a d'autres avertissements d'utilisation visant les patients âgés qui pourraient connaître une baisse de la fonction rénale liée à l'âge.
- Le Comité s'est soucié de l'absence de données probantes directes indiquant si la sitagliptine fait baisser les résultats microvasculaires ou macrovasculaires et que le lien entre les taux d'hémoglobine A1c et les résultats vasculaires pourrait varier pour les nouvelles classes de médicaments avec des mécanismes d'action nouveaux. Il a noté qu'un essai clinique de grande envergure, randomisé et contre placebo, évaluant les résultats cardiovasculaires après le traitement par la sitagliptine pourrait fournir des données probantes à ce sujet à l'avenir.
- Le Comité a noté que malgré l'existence d'essais montrant des taux d'hypoglycémie similaires entre le groupe sous sitagliptine et celui sur placebo chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate sur metformine seule, l'étude P035 (sur des patients sans maîtrise glycémique adéquate sur metformine en association avec une sulfonurée) a vu des taux d'hypoglycémie statistiquement supérieurs chez le groupe sous sitagliptine comparativement au groupe sous placebo.

**Membres du CCCEM présents :**

Le 24 mars 2010 : les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

**Membres du CCCEM absents :**

Le 24 mars 2010 : D<sup>re</sup>. Kelly Zarnke

Le 16 juin 2010 : aucun

**Conflits d'intérêts :**

Un membre du CCCEM est en position de conflit d'intérêts ; il n'a pas participé à la discussion, ni au vote.

Un membre du CCCEM a révélé avoir bénéficié d'une subvention accordée à un établissement par Merck Frosst sans toutefois avoir été le récipiendaire d'un versement direct ; les fonds n'ont pas été consacrés à la recherche sur la sitagliptine. Ce membre a donc pu participer à la discussion et au vote.

**À propos du présent document :**

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

---

**Programme commun d'évaluation des médicaments**

La recommandation finale du CCCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.