# Diabète de type 2 : **Que vient après la metformine?**

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique dont la prévalence s'accroit au Canada. Un mauvais contrôle de la glycémie peut conduire à des complications comme la cécité, une insuffisance rénale au stade ultime ou l'amputation d'un membre inférieur<sup>1</sup>.

Lorsque des modifications au mode de vie ne suffisent pas à contrôler la glycémie, la metformine est normalement utilisée comme traitement antidiabétique oral de première ligne. Mais le diabète est une maladie évolutive, la plupart des patients auront donc éventuellement besoin de plusieurs médicaments qui agissent à travers des mécanismes différents. Avec le grand nombre de traitements disponibles, choisir un traitement de deuxième et de troisième lignes peut représenter un défi.

## Examen réalisé par l'ACMTS en 2013

En 2013, l'ACMTS a réalisé un examen systématique et une métaanalyse en réseaux des preuves cliniques, ainsi qu'une analyse cout-efficacité des traitements de deuxième et de troisième ligne du diabète de type 2<sup>2,3</sup>. Un comité d'expert a émis des recommandations sur l'utilisation optimale de ces médicaments<sup>4</sup>.

#### Médicaments inclus dans l'examen

Classe de médicaments	Noms génériques
Biguanides	Metformine
Sulfonylurées	Gliclazide, glimépiride, glyburide, chlorpropamide, tolbutamide
Thiazolidinediones	Pioglitazone, rosiglitazone
Méglitinides	Natéglinideª, répaglinide
Inhibiteurs DPP-4	Sitagliptine, saxagliptine, linagliptine
GLP-1 analogues	Exénatide, liraglutide
Inhibiteurs AG	Acarbose
Insulines basales	Insuline NPH, insuline detemir, insuline glargine
Insulines biphasiques	Insuline prémélangée NPH, insuline biphasique asparte, insuline biphasique lispro
Insulines bolus	Insuline humaine, insuline asparte, insuline lispro, insuline glulisine

AG = alpha-glucosidase; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = peptide-1 de type glucagon; NPH = Hagedorn protamine neutre.

<sup>a</sup> N'est plus offert au Canada.



# Principales conclusions de l'examen de 2013

Chez la plupart des patients adultes souffrant de diabète de type 2, lorsqu'une alimentation saine et le régime d'exercice approprié ne sont pas suffisants pour contrôler l'hyperglycémie :

- · Commencer le traitement oral par la metformine.
- Ajouter une sulfonylurée à la metformine lorsque la metformine seule n'est pas suffusiante pour contrôler efficacement l'hyperglycémie.
- Ajouter de l'insuline Hagedorn protamine neutre (NPH) lorsque la metformine et une sulfonylurée ne sont pas suffisantes pour contrôler efficacement l'hyperglycémie.\*

OU

 Ajouter l'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) à la metformine et une sulfonylurée dans les rares cas où l'insuline ne peut être administrée.

Optimiser la dose de médicament à chaque étape du traitement avant de passer à la suivante. Une alimentation adéquate et de l'exercice régulier devraient être encouragés à chacune des étapes.

\*Les patients qui souffrent d'une hypoglycémie importante pendant que l'hémoglobine glyquée (A1C) combinée à l'insuline NPH agit pour atteindre l'objectif pourraient bénéficier d'un changement pour un traitement d'insuline à action prolongée analogue (c.-à.-d. l'insuline glargine ou l'insuline detemir).

## **Quelques faits**

Combinaison de traitements de deuxième et de troisième ligne	Efficacité à abaisser - A1C	Changement de poids	Risque annuel d'hypoglycémie nécessitant l'aide de tiers	Cout additionnel par jour
Sulfonylurée ajoutée à la metformine	↓ de 0,8 % ª	↑ de 2 kgª	1 sur 175 patients <sup>b</sup>	0,11 à 0,39 ° \$
Insuline NPH ajoutée à la metformine et une sulfonylurée	↓ de 1,2 % ª	↑ de 2 kgª	1 sur 85 patients <sup>d</sup>	1,14 <sup>c,e</sup> \$

A1C = hémoglobine glyquée; NPH = Hagedorn protamine neutre.

#### L'insuline comme traitement de troisième ligne

Amorcer un traitement à l'insuline peut être accaparant pour les prestataires de soins de santé et intimidant pour les patients. Trouvez des conseils utiles en consultant le Guide de mise en route et d'ajustement de l'insulinothérapie en présence de diabète de type 2 de l'ACMTS<sup>10</sup>. cadth.ca/fr/guide-mise-en-route-et-ajustement-insulinotherapie-presence-diabete-type2

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> En moyenne.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Estimation basée sur les données tirées de Home PD, et coll. Diabet Med. 2007; 24 (6): 626-34<sup>5</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Couts de gros (exclut la marge des pharmacies et les frais d'ordonnance). Données tirées de la liste du Programme de médicaments de l'Ontario<sup>6</sup> et des programmes de prestations pharmaceutiques du Québec<sup>7</sup>.

d Estimation basée sur des données de Holman RR, et coll. N Engl J Med. 29 oct. 2009; 361 (18): 1736–478; et Singh SR, et coll. CMAJ. 2009 Feb 17; 180 (4): 385–979.

e Sur une base de 40 unités par jour.



# Nouveaux médicaments antidiabétiques

Cinq nouveaux médicaments ont été mis sur le marché depuis l'examen de 2013.

## Recommandations de l'ACMTS concernant les nouveaux médicaments antidiabétiques

Médicament	Commentaires	Recommandation du CCEM aux régimes d'assurance publics
Alogliptine (Nesina) <sup>11</sup>	Inhibiteur de la DPP-4 homologué par Santé Canada en novembre 2013.	Ne pas inscrire. Les effets cliniques bénéfiques comparatifs aux autres antidiabétiques oraux ne sont pas confirmés.
Dulaglutide (Trulicity) <sup>12</sup>	Analogue du GLP-1 autorisé par Santé Canada en novembre 2015	Inscrire avec critères : Le cout au régime d'assurance- médicaments ne doit pas excéder celui de la pharmacothérapie la moins couteuse remboursée en combinaison à la metformine et une sulfonylurée.
Canagliflozine (Invokana) <sup>13</sup>	Nouvelle classe de médicaments connus pour être inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2) <sup>a</sup> . La canagliflozine a été autorisée en mai 2014 et la dapagliflozine, en décembre 2014. La FDA (ÉU.) a émis un avertissement à propos des inhibiteurs du SGLT2 et du risque accru d'acidocétose. Ceci a mené	Inscrire avec critères : Ajouter de la canagliflozine lorsque la metformine et une sulfonylurée ne suffisent pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie et que l'insuline ne peut être administrée. Ce médicament jouerait un rôle similaire dans le traitement au rôle que jouent les inhibiteurs de la DPP-4 dont il est fait mention dans l'examen 2013.
Dapagliflozine (Forxiga) <sup>14</sup>	à une revue de l'innocuité par Santé Canada qui a conclu que les inhibiteurs du SGLT2 pourraient augmenter le risque d'acidocétose diabétique et a recommandé une mise à jour de l'information sur le produit qui expliquerait mieux les symptômes de l'acidocétose <sup>b</sup> .	Inscrire avec critères.  Ajouter de la dapagliflozine lorsque:  1. la metformine ne suffit pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie ET qu'une sulfonylurée ou l'insuline ne peuvent être administrées;  2. la sulfonylurée ne suffit pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie ET que la metformine ou l'insuline ne peuvent être administrées;  3. La metformine et l'insuline ne suffisent pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie;  4. l'insuline ne suffit pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie et que la metformine ne peut être administrée.  Ne pas inscrire en combinaison avec la metformine et une sulfonylurée.
Empagliflozine (Jardiance) <sup>15</sup>		Inscrire avec critères.  Ajouter de l'empagliflozine lorsque la metformine et une sulfonylurée ne suffisent pas à contrôler adéquatement l'hyperglycémie et que l'insuline ne peut être administrée. Ce médicament jouerait un rôle similaire dans le traitement au rôle que jouent les inhibiteurs de la DPP-4 dont il est fait mention dans l'examen 2013. Fait actuellement l'objet d'un examen.

 ${\sf CCEM = Comit\'e \ canadien \ d'expertise \ sur \ les \ m\'edicaments; \ DPP-4 = dipeptidy I \ peptidase-4.}$ 

À la lumière des nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché canadien, l'ACMTS entreprend une nouvelle analyse des traitements de deuxième et troisième intention pour le diabète de type 2. Ce projet sera terminé en 2017 et les rapports qui en découleront seront affichés sur le site de l'ACMTS au fur et à mesure qu'ils seront produits à l'adresse acmts.ca/nouv-med-DT2.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Communication sur la sécurité des médicaments par la FDA, 15 mai 2015<sup>16</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Résumé de l'examen de l'innocuité - Inhibiteurs du SGLT2, 16 mai 2016<sup>17</sup>.



#### Références

- Type 2 diabetes: second- and third-line therapies [Internet]. Ottawa: CADTH; 2013 Aug. 3 p. [cité le 31 aout 2015]. (Optimal Therapy Newsletter). Accessible de: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Type\_2\_Diabetes\_2nd\_ and\_3rd\_Line\_Therapies\_Newsletter\_e.pdf
- Second-line pharmacotherapy for type 2 diabetes [Internet]. Ottawa: CADTH;
   2013 Jul. 85 p. [cité le 31 aout 2015]. (Optimal Use Report; vol. 3, no. 1A).
   Accessible de: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\_DiabetesUpdate\_Second-line\_e.pdf
- Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes update [Internet]. Ottawa: CADTH; 2013 Jul. 76 p. [cité le 31 aout 2015]. (Optimal Use Report; vol. 3, issue 1B). Accessible de: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\_ Diabetes%20Update\_Third-line\_e.pdf
- Optimal use recommendations for second- and third-line therapy for patients with type 2 diabetes [Internet]. Ottawa: CADTH; 2013 Jul. 19 p. [cité le 31 aout 2015]. (Optimal Use Report; vol. 3, no. 1D). Accessible de: https://www.cadth. ca/media/pdf/OP0512\_Diabetes\_RecsReport\_2nd\_3rd-line\_e.pdf
- Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. Diabet Med [Internet]. 2007 Jun [cité le 31 aout 2015];24(6):626-34. Accessible de : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1974811
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Drug Benefit
  Formulary/Comparative Drug Index [database on the Internet]. In: Toronto:
  Queen's Printer for Ontario; 2013 [cité en juill. 2013]. Accessible de: https://www.healthinfo.moh.gov.on.ca/formulary/.
- Régie de l'assurance maladie Québec. List of Medications [Internet]. Québec: RAMQ; 2013. [cité en juill. 2013]. Accessible de : http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/citizens/prescription-drug-insurance/Pages/prescription-drugs-covered.aspx
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2009 Oct 29 [cité le 31 aout 2015];361(18):1736-47. Accessible de: http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0905479
- Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ [Internet]. 2009 Feb 17 [cité le 31 aout 2015];180(4):385-97. Accessible de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638025
- Guide to starting and adjusting insulin for type 2 diabetes [Internet]. Ottawa: CADTH; 2012 Jul 16. [cité le 31 aout 2015]. Accessible de: https://www.cadth.ca/smbg/tools/guide-starting-and-adjusting-insulin-type-2-diabetes

- Common Drug Review. Alogliptin (Nesina Takeda Canada Inc.), Indication: type 2 diabetes mellitus [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015 Jan 15. 6 p. [cité le 31 aout 2015]. (CDEC Final Recommendation). Accessible de: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\_complete\_SR0368\_Nesina\_Jan-19-15.pdf
- CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation: dulaglutide (Trulicity - Eli Lilly Canada Inc.). Indication: type 2 diabetes mellitus [Internet]. Ottawa: CADTH; 2016 Jun. [cited 2016 Oct 13]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0462\_complete\_Trulicity\_June 21 16 e.pdf
- Common Drug Review. Canaglifozin (Invokana Janssen Inc.), Indication: type 2 diabetes mellitus [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015 Jan 15. 6 p. [cité le 31 aout 2015]. (CDEC Final Recommendation). Accessible de: https://www.cadth.ca/ sites/default/files/cdr/complete/cdr\_complete\_SR0370\_Invokana\_Jan-19\_15.pdf
- 14. Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS (Forxiga – AstraZeneca Canada inc.). Indication : diabète sucré de type 2 [Internet]. Ottawa : ACMTS; Nov. 2015 [cité le 10 déc. 2015]. Accessible de : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ SR0428\_complete\_Forxiga\_Nov-24-15\_f.pdf
- Common Drug Review. Empagliflozin (Jardiance Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.), Indication: type 2 diabetes mellitus [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015 Mar 25. [cité le 1er oct. 2015]. Accessible de: https://www.cadth.ca/empagliflozin.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2015 May 15.
   [cité le 31 aout 2015]. Accessible de: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ ucm446845.htm
- 17. Summary safety review: SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) assessing the risk of the body producing high levels of acids in the blood (diabetic ketoacidosis) [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 16 mai 2016 [cité le 13 oct. 2016]. Accessible de: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-2-eng.php

#### **AVERTISSEMENT**

Le présent document est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée; il ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin ni du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Toute utilisation de ce document se fait entièrement aux risques et périls de l'usager. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (« ACMTS ») n'offre aucune garantie quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'actualité du contenu de ce document et elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage du présent document, du matériel de tiers contenu dans le document, ni des sources d'information de référence. Le document est protégé par le droit d'auteur et d'autres droits de propriété intellectuelle; seule l'utilisation à des fins personnelles, privées et non commerciales est autorisée.

### À propos de l'ACMTS

L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments, des dispositifs médicaux et des procédures cliniques au sein de notre système de santé. L'ACMTS reçoit du financement des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception du Québec. octobre 2016

