



ACMTS

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

Avril 2016

<b>Médicament</b>	dapagliflozine (Forxiga)
<b>Indication</b>	Le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine et une sulfonylurée, pour améliorer la maîtrise de la glycémie lorsque le traitement en place combiné au régime alimentaire et à l'exercice physique ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.
<b>Demande d'inscription</b>	Le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque ces deux dernières ne maîtrisent pas suffisamment la glycémie et que l'insuline est impensable.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés oraux de 5 mg et de 10 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 2 décembre 2015
<b>Fabricant(s)</b>	AstraZeneca Canada inc.

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## SOMMAIRE

### Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par l'élévation persistante de la glycémie (hyperglycémie). Cette élévation tenace de la glycémie causera à terme des lésions microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (maladie vasculaire périphérique, maladie cardiovasculaire). Il y a deux grandes formes de diabète, le diabète insulino-dépendant ou de type 1 qui résulte d'une incapacité des cellules bêta du pancréas à sécréter une quantité suffisante d'insuline et le diabète de type 2 qui comporte d'emblée une résistance périphérique à l'action de l'insuline, après quoi vient s'installer éventuellement une baisse de la production d'insuline. La dapagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2); en inhibant ce transporteur au rein, le médicament augmente l'excrétion de glucose et ainsi exerce un effet antihyperglycémiant. Il amène également une diurèse osmotique, laquelle peut entraîner une perte de poids et une baisse de la pression artérielle.

Indication à l'étude
Le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le traitement en place combiné au régime alimentaire et à l'exercice physique ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque ces deux dernières ne maîtrisent pas suffisamment la glycémie et que l'insuline est impensable.

L'objectif de la présente revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de la dapagliflozine dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la metformine et une sulfonylurée ne parviennent pas à maîtriser suffisamment la glycémie.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Un essai clinique comparatif randomisé (ECR), international, multicentrique, parrainé par le fabricant, comparatif avec placebo et à double insu est conforme aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. L'étude 5 (N = 218) comprend une période de 24 semaines à double insu et une période de prolongation de 28 semaines où l'emplacement et les participants ne sont pas connus des chercheurs; elle évalue l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée ( $7,0 \% \leq$  hémoglobine glyquée [HbA1c]  $\leq 10,5 \%$ ) par le traitement combinant la metformine à raison de 1 500 mg par jour ou plus et une sulfonylurée à une dose correspondant à  $\geq 50 \%$  de la dose maximale. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de la dapagliflozine à la dose de 10 mg et du placebo (traitement de fond par la metformine et une sulfonylurée dans les deux groupes) après une période préparatoire à simple insu avec placebo de 8 semaines. La variation de la valeur initiale de l'HbA1c à la semaine 24 constitue le principal résultat d'intérêt. L'étude se penche également sur des paramètres secondaires, les principaux étant la variation de la glycémie à jeun et du poids dans la période de 24 semaines à double insu, la proportion de patients dont l'HbA1c est  $< 7 \%$  la semaine 24 et la variation de la pression artérielle

systolique (PAS) en position assise la semaine 8. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à l'aide du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) et du questionnaire Impact of Weight on Quality of Life–Lite (IWQOL-Lite) en tant que paramètre secondaire et exploratoire. Les résultats sur l'efficacité au terme de la période de prolongation de 28 semaines (52 semaines) sont exploratoires et ils ne sont pas présentés ici parce que la méthode d'analyse statistique est différente de celle appliquée pour les données sur la première période de 24 semaines.

Les principaux aspects de l'étude 5 qui en limitent la portée sont entre autres l'échec de la procédure de répartition aléatoire qui crée un déséquilibre entre les deux groupes sur le plan des caractéristiques initiales, notamment en ce qui a trait au genre, au temps écoulé depuis le diagnostic et à la glycémie à jeun au moment de référence. Lorsque l'intégrité de la randomisation est compromise, l'effet de facteurs de confusion mesurés et non mesurés sur les résultats d'intérêt est incertain et le risque de biais est grand. En outre, la validité de la modélisation de la proportion de patients dont l'HbA1c se situe dans l'écart souhaité plutôt que la prise en compte des données observées est contestable. L'étude est relativement de petite taille et elle n'est pas conçue pour évaluer des paramètres cliniques importants comme la morbidité, la mortalité et la QVLS.

La possibilité de généraliser les constatations de l'étude à la population canadienne est limitée en raison de la dose de la dapagliflozine évaluée dans cette étude. En effet, la dose de 10 mg une fois par jour ne correspond pas à la dose initiale recommandée par Santé Canada, soit 5 mg une fois par jour, avant de l'augmenter à 10 mg lorsque la glycémie n'est pas suffisamment maîtrisée, ni ne correspond à ce qui se fait en pratique clinique de l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS. Autre aspect qui restreint la possibilité de généraliser les résultats, les doses du traitement de fond ne sont pas conformes aux doses maximales autorisées par Santé Canada.

### **Efficacité**

Aucun décès n'est rapporté durant la période de 24 semaines à double insu ni durant la période de prolongation de 28 semaines. L'étude n'évalue pas précisément la morbidité et il lui serait difficile de le faire puisqu'elle est relativement brève. Elle n'évalue pas non plus l'utilisation de ressources en santé.

Dans l'étude 5, le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la variation de l'HbA1c dans la période allant du moment de référence à la semaine 24. Dans cette période, l'HbA1c diminue dans une mesure statistiquement significative dans le groupe de la dapagliflozine comparativement au groupe du placebo (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo [intervalle de confiance (IC) à 95 %] de  $-0,69$  [ $-0,89$  à  $-0,49$ ],  $P < 0,0001$ ). La proportion de patients dont l'HbA1c est  $< 7$  % la semaine 24 est un important paramètre d'intérêt secondaire de l'étude 5; cette proportion est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (33,3 % contre 10,2 %; différence ajustée moyenne avec placebo de 20,7; IC à 95 % de 10,7 à 30,6;  $P < 0,0001$ ). Ce seuil peut être considéré comme un seuil standard de maîtrise glycémique pour la plupart des patients au Canada.

Des analyses de sous-groupes portant sur la variation de l'HbA1c dans cette période de 24 semaines mettent en relief une interaction statistiquement significative ( $P = 0,0038$ ) avec le taux d'HbA1c élevé ( $\geq 9\%$ ) au moment de référence; c'est dans ce sous-groupe que la baisse est la plus grande comparativement au placebo (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo de  $-0,82$ ; IC à 95 % de  $-1,17$  à  $-0,47$ ); lorsque le taux d'HbA1c initial va de  $8\%$  à  $9\%$ , la variation moyenne ajustée comparativement au placebo est de  $-0,64$ ; IC à 95 % de  $-0,87$  à  $-0,41$  et lorsque le taux d'HbA1c initial est  $< 8\%$ , la variation moyenne ajustée par rapport au placebo est de  $-0,36$ ; IC à 95 % de  $-0,59$  à  $-0,14$ . Ces données laissent entrevoir que l'empagliflozine pourrait être particulièrement utile dans les cas difficiles à traiter, mais il faut se rappeler qu'elles proviennent d'une seule étude de petite envergure qui ne compare pas le médicament avec un traitement de référence. Dans l'analyse de sous-groupe selon le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), il n'y a pas d'interaction statistiquement significative. Toutefois, chez les patients en insuffisance rénale modérée (DFGe de  $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$  à  $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), la baisse de l'HbA1c sous l'effet de la dapagliflozine par comparaison avec le placebo (variation moyenne ajustée de  $-0,40$ ; IC à 95 % de  $-0,83$  à  $0,02$ ) est moindre que celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale (DFGe  $\geq 90\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-0,74$ ; IC à 95 % de  $-1,02$  à  $-0,47$ ). Rien d'inattendu à cela, car le mécanisme d'action de la dapagliflozine est lié à la fonction rénale.

La diminution de la glycémie à jeun la semaine 24 est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-1,86\text{ mmol/l}$ ; IC à 95 % de  $-2,39$  à  $-1,32$ ;  $P < 0,0001$ ). Il faut savoir cependant que les groupes ne sont pas semblables du point de vue de la glycémie à jeun initiale; celle-ci est en moyenne plus élevée dans le groupe du placebo que dans le groupe de la dapagliflozine ( $10,0\text{ mmol/l}$  contre  $9,3\text{ mmol/l}$ ). Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique note que la diminution de la glycémie à jeun est plus difficile quand le taux est relativement faible que lorsqu'il est élevé; le déséquilibre entre les groupes sur ce plan aura sans doute biaisé les résultats en défaveur de la dapagliflozine. Toutefois, l'ampleur et la direction du biais sont incertaines, et le déséquilibre entre les groupes quant aux caractéristiques initiales est préoccupant et limite la validité interne de l'étude.

La semaine 24, la diminution du poids par rapport à la valeur initiale est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-2,07\text{ kg}$ ; IC à 95 % de  $-2,79$  à  $-1,35$ ;  $P < 0,0001$ ). Même si la diminution de poids est relativement faible, il faut la voir dans la perspective où le gain de poids participe à la physiopathologie de la maladie et où nombre d'interventions majeures peuvent provoquer un gain de poids.

La semaine 8, la diminution de la PAS par rapport à la valeur initiale est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-3,76\text{ mm Hg}$ ; IC à 95 % de  $-7,05$  à  $-0,48$ ;  $P = 0,0250$ ). L'écart demeure la semaine 24 (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-4,00\text{ mm Hg}$ ; IC à 95 % de  $-7,14$  à  $-0,87$ ;  $P = 0,0125$ ), quoique ce paramètre soit exclu du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'étude n'autorisait pas la modification de la pharmacothérapie antihypertensive durant les huit premières semaines de la période à double insu, mais il était possible de la modifier par la suite. La variation de la pression artérielle diastolique (PAD) la semaine 24 est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-2,20\text{ mm Hg}$ ; IC à 95 % de  $-3,99$  à  $-0,42$ ;  $P = 0,0158$ ); ce paramètre aussi est exclu du plan d'analyse statistique hiérarchique. La baisse de la pression artérielle en général,

PAS et PAD, serait au mieux de légère ampleur et d'importance clinique restreinte, surtout si on la compare à la diminution de pression sous l'effet d'un antihypertenseur.

La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D; il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la dapagliflozine et le placebo quant à la variation moyenne du score à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) EQ-5D ni du score global EQ-5D la semaine 24. L'on observe une hausse du score de la version du Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) ayant trait à l'état original légèrement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine par comparaison avec le groupe du placebo dans la période de 24 semaines (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo de 1,4; IC à 95 % de 0,1 à 2,8;  $P = 0,0393$ ). Quant au score global du questionnaire IWQOL-Lite, il n'y a pas de différence de variation entre la dapagliflozine et le placebo; il en va de même pour les volets de l'état physique fonctionnel, de l'estime de soi, de la vie sexuelle et du travail. Au volet de la stigmatisation, on note une légère augmentation dans le groupe de la dapagliflozine comparativement au groupe du placebo (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo de 4,7; IC à 95 % de 0,8 à 8,7;  $P = 0,0178$ ). Comme les aspects ou paramètres notés par les patients sont considérés comme étant exploratoires, l'étude n'a sans doute pas la capacité de détecter des différences sous ces angles. Ces paramètres sont eux aussi exclus du plan d'analyse statistique hiérarchique de l'étude, ce qui limite la validité des comparaisons statistiques entre les groupes.

Il n'y a pas de comparaisons directes entre la dapagliflozine et d'autres médicaments prescrits dans le traitement de troisième intention du diabète de type 2; le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau qui évalue l'efficacité et l'innocuité de médicaments employés dans le traitement de troisième intention en compagnie de la metformine et d'une sulfonylurée. Selon les résultats de cette métaanalyse en réseau, la dapagliflozine à la dose de 10 mg est aussi efficace que les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DDP 4), que les analogues du GLP-1 (glucagon like peptide-1), que les thiazolidinediones et que les analogues de l'insuline sur les plans de l'HbA1c et de la PAS. La dapagliflozine amène une plus grande perte de poids, dans une mesure statistiquement significative, que les médicaments des autres classes, à l'exception des analogues du GLP-1, avec lesquels il n'y a pas de différence significative. Pour ce qui est de la proportion de patients en hypoglycémie, il n'y a pas de différence entre la dapagliflozine et les autres médicaments quant à la probabilité d'épisodes d'hypoglycémie, quoique la définition de l'hypoglycémie ne soit pas la même dans les essais cliniques examinés par la métaanalyse. Dans certaines comparaisons avec des médicaments d'une même classe, les essais cliniques sont caractérisés par une hétérogénéité considérable, laquelle tient probablement aux caractéristiques initiales des patients, à la durée du traitement et aux schémas posologiques et aux doses.

### Effets néfastes

Les patients des groupes de la dapagliflozine et du placebo subissant un incident indésirable dans la période à double insu de 24 semaines sont dans une proportion respective de 48,6 % et de 51,4 %. Les incidents indésirables les plus fréquents avec la dapagliflozine sont la bronchite, l'infection urinaire et la pharyngite. Toujours dans cette période à double insu de 24 semaines, la proportion de patients subissant un incident indésirable grave est de 0,9 % dans le groupe de la dapagliflozine et de 5,5 % dans le groupe du placebo. Il n'y a pas de tendance précise quant aux motifs d'abandon pour cause d'effets indésirables dans ni l'un ni l'autre des groupes. Durant la période à double insu de 24 semaines, la proportion de patients cessant le traitement pour cause d'effets indésirables est de 1,8 % dans le groupe de la dapagliflozine et de 2,8 % dans le groupe du placebo.

Aux yeux des patients, les fluctuations de la glycémie le jour comme la nuit représentent l'aspect le plus important dans la maîtrise de la maladie, car ces fluctuations perturbent le rendement au travail et les activités sociales et familiales, et elles sont une source de stress. Dans la période à double insu de 24 semaines, la proportion de patients traversant un épisode d'hypoglycémie confirmée est plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (12,8 % contre 2,8 %). Bien que la proportion de patients aux prises avec de l'hypoglycémie confirmée ait augmenté au terme de la phase de prolongation, la différence entre les groupes sur ce plan demeure la même. L'hypoglycémie est sans gravité dans la plupart des cas, la glycémie variant de 3,0 à 3,5 mmol/l.

Durant la période à double insu de 24 semaines, l'infection des voies génitales est plus fréquente avec la dapagliflozine qu'avec le placebo (5,5 % contre 0 %), l'infection urinaire aussi courante dans un groupe que dans l'autre (6,4 %), et 2 patients (1,8 %) du groupe de la dapagliflozine sont aux prises avec une insuffisance rénale, alors qu'un patient (0,9 %) du groupe du placebo subit une fracture.

### Conclusion

Un ECR international, multicentrique, parrainé par le fabricant et comparatif avec placebo, comprenant une période de 24 semaines à double insu et une période de prolongation de 28 semaines où l'emplacement et les participants ne sont pas connus des chercheurs, est conforme aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. L'étude 5 (N = 218) évalue l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée par le traitement combinant la metformine et une sulfonylurée. Les résultats de l'étude indiquent que la dapagliflozine à raison de 10 mg une fois par jour amène une diminution statistiquement significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids en 24 semaines comparativement au placebo. L'étude n'est pas conçue pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur la morbidité ou la mortalité, elle est trop brève et de trop petite taille. Les résultats au terme de la phase de prolongation de 28 semaines (52 semaines) confirment que l'effet constaté la semaine 24 se maintient. Plusieurs aspects de l'étude, qui en limitent la portée, sont à l'origine du haut risque de biais. La répartition aléatoire a échoué dans la distribution égale des participants du point de vue de leurs caractéristiques, d'où le déséquilibre important entre les deux groupes sur le plan des caractéristiques initiales, notamment en ce qui a trait au genre, au temps écoulé depuis le diagnostic et à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La validité de la méthode statistique d'analyse de la proportion de patients dont l'HbA1c est < 7 % et des résultats au terme de 52 semaines est contestable, et la quantité de données manquantes est considérable et n'est pas du même ordre dans les deux groupes. La possibilité de généraliser les constatations de l'étude à la population canadienne est limitée en raison de la dose de la dapagliflozine évaluée et des doses du traitement de fond (metformine et sulfonylurée).

La différence quant à la perte de poids est mince, 2 kg, mais elle aurait une importance clinique dans le traitement du diabète de type 2, surtout que d'autres interventions thérapeutiques entraînent un gain de poids. En outre, la dapagliflozine est associée à une diminution statistiquement significative de la PAS comparativement au placebo en 8 semaines où la pharmacothérapie antihypertensive est restée telle quelle et en 24 semaines. Toutefois, la diminution est faible (4 mm Hg) et son importance clinique incertaine. Il n'y a pas de différence significative entre la dapagliflozine et le placebo au terme de 24 semaines sur le plan de la QVLS, évaluée à l'aide des questionnaires EQ-5D et IWQOL-Lite. Pour ce qui est des incidents indésirables, les groupes sont semblables.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR FORXIGA

Les épisodes d'hypoglycémie et les infections des voies génitales sont plus fréquents avec la dapagliflozine qu'avec le placebo. Bien que deux patients seulement dans le groupe de la dapagliflozine présentent un trouble rénal, la créatinine sérique augmente et le DFGe diminue dans le groupe de la dapagliflozine au cours des 24 semaines, alors que c'est l'inverse qui se produit dans le groupe du placebo.

Il n'y a pas de comparaisons directes entre la dapagliflozine et d'autres médicaments prescrits dans le traitement de troisième intention du diabète de type 2, mais la métaanalyse en réseau transmise par le fabricant indique que la dapagliflozine est aussi efficace que les médicaments des autres classes quant à l'HbA1c et à la PAS, et qu'elle fait mieux qu'eux pour ce qui est de la perte de poids, dans le traitement combiné avec la metformine et une sulfonylurée. L'incertitude demeure au sujet de l'innocuité à long terme et de l'effet du médicament sur les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

	Étude D1693C00005 (étude 5)	
	Période à double insu de 24 semaines	
	Dapagliflozine 10 mg (n = 108)	Placebo (n = 108)
<b>Mortalité</b>		
Décès, n (%)	0	0
<b>HbA1c en %</b>		
Moyenne initiale (ÉT)	8,08 (0,91)	8,24 (0,87)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	-0,86 (0,07)	-0,17 (0,07)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %)ª	-0,69 (-0,89 à -0,490), P < 0,0001	
Patients dont l'HbA1c < 7,0 %, n (%)	36 (33,3)	11 (10,2)
Différence moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %)	20,7 (10,7 à 30,6), P < 0,0001	
<b>Glycémie à jeun en mmol/l</b>		
Moyenne initiale (ÉT)	9,29 (2,40)	10,02 (2,40)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	-1,90 (0,19)	-0,04 (0,19)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %)ª	-1,86 (-2,39 à -1,32), P < 0,0001	
<b>Poids en kg</b>		
Moyenne initiale (ÉT)	88,57 (17,58)	90,07 (16,18)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	-2,65 (0,26)	-0,58 (0,26)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %)ª	-2,07 (-2,79 à -1,35), P < 0,0001	
<b>PAS en mm Hg</b>		
Moyenne initiale (ÉT)	134,70 (12,69)	136,31 (14,37)
Variation moyenne ajustée en 8 sem. (ET)	-4,04 (1,18)	-0,27 (1,18)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %)ª	-3,76 (-7,05 à -0,48), P = 0,0250	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR FORXIGA

	Étude D1693C00005 (étude 5)	
	Période à double insu de 24 semaines	
	Dapagliflozine 10 mg (n = 108)	Placébo (n = 108)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	-5,30 (1,12)	-1,29 (1,13)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %) <sup>b</sup>	-4,00 (-7,14 à -0,87), P = 0,0125	
<b>PAD en mm Hg</b>		
Moyenne initiale (ÉT)	80,39 (9,17)	81,75 (7,75)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	-2,92 (0,64)	-0,72 (0,64)
Différence de variation moyenne ajustée avec placebo (IC à 95 %) <sup>b</sup>	-2,20 (-3,99 à -0,42), P = 0,0158	
<b>Effets néfastes</b>		
Patients ayant subi > 0 II, N (%)	53 (48,6)	56 (51,4)
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	1 (0,9)	6 (5,5)
ACEI, N (%)	2 (1,8)	3 (2,8)
<b>Effets néfastes notables, n (%)</b>		
Hypoglycémie	14 (12,8)	4 (3,7)
Infection des voies génitales	6 (5,5)	0
Infection urinaire	7 (6,4)	7 (6,4)
Insuffisance rénale	2 (1,8)	0
Fracture	0	1 (0,9)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ANCOVA = analyse de covariance; ÉT = écart type; ET = erreur type; HbA1c = hémoglobine glyquée; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; PAD = pression artérielle diastolique; PAS = pression artérielle systolique.

<sup>a</sup>Analyse longitudinale de mesures répétées où le traitement, la semaine, l'interaction du traitement selon la semaine sont des variables catégorielles à effet fixe et où le moment de référence et l'interaction entre le moment de référence et la semaine sont des variables fixes continues.

<sup>b</sup>Modèle d'analyse de la covariance où le groupe d'intervention est l'effet et la valeur initiale est la covariable.

Sources : rapports d'étude clinique<sup>1,2</sup>