



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

### DAPAGLIFLOZINE (Forxiga – AstraZeneca Canada inc.) Indication : le diabète de type 2

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la dapagliflozine sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine et une sulfonylurée afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie.

#### Motif de la recommandation :

- Le CCEM estime que le seul essai clinique comparatif avec placebo et à répartition aléatoire (ECR) mené auprès de personnes atteintes de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée par la metformine et une sulfonylurée (étude 5; N = 218) comporte des limites importantes. Il s'agit de la petite taille de son échantillon au vu de la forte prévalence du diabète de type 2, de la grande disparité des caractéristiques des participants au moment de référence et de l'absence d'un groupe d'intervention où la dapagliflozine serait employée à la dose de 5 mg une fois par jour (dose initiale recommandée par Santé Canada).
- Pour cette raison, le Comité est d'avis que l'avantage clinique de la dapagliflozine dans le traitement de ces patients est incertain.

#### À souligner

Le CCEM précise que plusieurs options thérapeutiques sont offertes en association avec la metformine et une sulfonylurée dans le traitement du diabète de type 2 afin de rétablir l'équilibre glycémique.

#### Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine à raison de 5 mg une fois par jour dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la metformine et la sulfonylurée ne maîtrisent pas bien la glycémie.
- Des comparaisons directes ou indirectes permettant de déterminer l'efficacité relative de la dapagliflozine dans la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires liées au diabète par comparaison avec d'autres antihyperglycémiants; de telles comparaisons sont nécessaires.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

- La population à l'étude est de race blanche en forte prédominance, ce qui restreint la possibilité d'appliquer les résultats à la population canadienne.

### Contexte :

La dapagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer l'équilibre glycémique, en association avec la metformine, une sulfonylurée, ces deux dernières ou avec l'insuline (seule ou avec la metformine), lorsque le traitement en place ainsi que le régime alimentaire et l'exercice physique ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique. La présente demande d'examen adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur son utilisation en association avec la metformine et une sulfonylurée.

### Historique d'examen du médicament

Le PCEM a déjà examiné la dapagliflozine couplée à la metformine, à une sulfonylurée ou à l'insuline (seule ou avec la metformine) dans le traitement du diabète de type 2 afin d'améliorer la maîtrise glycémique; le CCEM a recommandé alors de l'inscrire sur la liste des médicaments couverts sous réserve de critères cliniques et d'une condition (voir la [recommandation finale du CCEM](#) parue le 20 novembre 2015).

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue méthodique d'ECR et d'études pivots sur la dapagliflozine associée à la metformine et à une sulfonylurée, 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 aux yeux des personnes atteintes de diabète de type 2.

### Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, l'Association canadienne du diabète, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'Association a collecté les points de vue des patients par des sondages en ligne. Voici le résumé de cette information :

- 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.
- 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 sur les patients et les aidants.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle sont nombreux à provoquer un gain de poids notable (effet particulièrement indésirable qui participe à l'aggravation de la maladie et génère de la frustration chez les patients), de l'hypoglycémie et d'autres effets indésirables.

### Essais cliniques

La revue méthodique du PCEM porte sur un ECR multicentrique international, parrainé par le fabricant, comparatif avec placebo et à double insu. 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; l'étude 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 ( $7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5 \%$ ) par le traitement combinant la metformine à raison de 1 500 mg par jour ou plus et une sulfonilurée 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 sulfonilurée dans les deux groupes) après une période préparatoire à simple insu avec placebo de 8 semaines.

### **Paramètres d'intérêt**

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

- La maîtrise 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 % à l'évaluation finale 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 en général, y compris les épisodes d'hypoglycémie grave.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation de la valeur initiale de l'HbA1c à la semaine 24 constitue le principal résultat d'intérêt. Les résultats présentés ont fait l'objet d'un ajustement statistique afin d'aplanir le plus possible les différences notables entre les groupes d'intervention au moment de référence.

### **Efficacité**

- La semaine 24, l'HbA1c a diminué dans une mesure statistiquement significative dans le groupe de la dapagliflozine comparativement au groupe du placebo (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo de  $-0,69$  [intervalle de confiance (IC) à 95 % de  $-0,89$  à  $-0,49$ ];  $P < 0,0001$ ).
- La proportion de patients dont l'HbA1c est  $< 7 \%$  la semaine 24 est un 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];  $P < 0,0001$ ).
- La semaine 24, l'on observe que la baisse de poids est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-2,07$  kg [IC à 95 % de  $-2,79$  à  $-1,35$ ];  $P < 0,0001$ ).
- La diminution de la PAS la semaine 8 est statistiquement plus importante dans le groupe de la dapagliflozine que dans le groupe du placebo (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo de  $-3,76$  mm Hg [IC à 95 % de  $-7,05$  à  $-0,48$ ];  $P = 0,0250$ ). La différence se maintient la semaine 24 (variation moyenne ajustée comparativement au placebo de  $-4,00$  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. La variation de la 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  $-2,20$  mm Hg [IC à

95 % de  $-3,99$  à  $-0,42$ ];  $P = 0,0158$ ), quoique ce paramètre soit exclu du plan d'analyse statistique hiérarchique.

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

- 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.
- 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 %). 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 a subi une fracture.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare la dapagliflozine à un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4), la linagliptine, les deux en association avec la metformine et une sulfonurée. Les données ayant trait à l'efficacité proviennent d'une métaanalyse en réseau parrainée par le fabricant. L'horizon temporel est celui de la vie entière (40 ans au maximum) et la perspective, celle d'un payeur public canadien. Les analyses économiques sont effectuées selon le modèle Cardiff Diabetes. Le fabricant conclut que, dans le traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonurée, la dapagliflozine domine l'inhibiteur de la DPP 4 (effet bénéfique de plus grande ampleur à moindre coût).

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant :

- Le modèle du fabricant applique une baisse d'utilité de 0,0472 à l'augmentation d'une unité d'indice de masse corporelle et une hausse d'utilité de 0,0171 à la diminution d'une unité d'indice de masse corporelle tout au long de la durée de l'analyse en se fondant sur une étude canadienne de détermination des valeurs d'utilité financée par le fabricant. La documentation fait état de valeurs de désutilité moindres rattachées au gain de poids (0,0061 et 0,001950). De plus, rien n'est certain quant à savoir si la perte de poids à elle seule améliore la qualité de vie.
- Dans le modèle, le prix de la linagliptine est de 2,55 \$ le comprimé de 5 mg; toutefois, selon les prix courants, la linagliptine se vend à 2,25 \$ le comprimé de 5 mg.
- Les données sur l'efficacité de la dapagliflozine incorporées au modèle économique sont tirées de la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant, et ne portent que sur la dose de 10 mg. Alors que le fabricant demande le remboursement de son médicament aux deux doses (5 mg et 10 mg par jour) en association avec la metformine et une sulfonurée dans le traitement du diabète de type 2, il n'offre pas de preuves à l'appui de sa thèse voulant

que la dapagliflozine à la dose de 5 mg soit d'efficacité équivalente à celle de la dapagliflozine à la dose de 10 mg sur les plans de l'HbA1c, de la perte de poids et de la PAS.

- La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant regroupe les données relatives à une même classe de médicaments sans égard à la dose, à la fréquence et au mode d'administration.
- L'analyse fait abstraction de l'éventualité de la cessation de traitement en raison d'insuffisance rénale modérée ou grave.
- L'efficacité à long terme des traitements comparateurs est incertaine, ce qui limite la validité des résultats à long terme prévus dans la modélisation.

En modifiant les valeurs d'utilité correspondant à la variation du poids et en appliquant le prix le plus bas de la linagliptine, le PCEM en arrive à un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) allant de 8 259 \$ à 71 360 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la dapagliflozine comparativement à l'inhibiteur de la DDP 4, en appoint à la metformine et à une sulfonylurée.

Au prix indiqué de [REDACTED] \$ le comprimé de 5 mg ou de 10 mg, la dapagliflozine ([REDACTED] \$ par jour) coûte moins cher que la plupart des inhibiteurs de la DPP 4 (2,55 \$ à 2,98 \$ par jour) et des agonistes GLP-1 (4,57 \$ à 6,85 \$ par jour), mais plus cher que la linagliptine à la dose de 5 mg (2,25 \$ par jour pour certains régimes d'assurance médicaments).

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> 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.

### Absences:

Le 17 février 2016 : trois membres du CCEM sont absents.

Le 20 avril 2016 : aucune.

### 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 de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

## *Programme commun d'évaluation des médicaments*

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.