



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	Association médicamenteuse de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine (XigDuo)
Indication	<p>Indiquée :</p> <ol style="list-style-type: none">1. En appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte déjà traité par la dapagliflozine et la metformine en comprimés distincts et dont la glycémie est maîtrisée par le traitement.2. Avec l'insuline en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et l'insuline.3. Avec une sulfonylurée en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et la sulfonylurée.4. Avec la sitagliptine en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et la sitagliptine.
Demande d'inscription	<ul style="list-style-type: none">• XigDuo est indiqué en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte déjà traité par la dapagliflozine et la metformine en comprimés distincts, dont la glycémie est maîtrisée.• XigDuo est indiqué en association avec l'insuline en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et l'insuline.• XigDuo est indiqué en association avec une sulfonylurée en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et la sulfonylurée.
Forme pharmaceutique	Comprimés oraux renfermant 5 mg/850 mg ou 5 mg/1 000 mg de dapagliflozine et de metformine
Date de l'avis de conformité	Le 10 décembre 2015 pour ce qui est des indications 1 et 2. Le 12 avril 2016 pour ce qui est des indications 3 et 4.
Fabricant(s)	AstraZeneca Canada

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. 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 occasionne également une perte de poids secondaire à la diminution de l'absorption de glucose et une baisse de la pression artérielle. XigDuo est une association médicamenteuse renfermant la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine, antidiabétique de la famille des biguanides. La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les preuves présentées par le fabricant au sujet de l'efficacité et de l'innocuité de la dapagliflozine et de la metformine administrées deux fois par jour et au sujet de la bioéquivalence, de l'innocuité et du coût de XigDuo à raison de 5 mg/850 mg ou de 5 mg/1 000 mg en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte déjà traité par la dapagliflozine et la metformine en comprimés distincts et dont la glycémie est maîtrisée, ou en association avec l'insuline ou une sulfonylurée.

Indications à l'étude

Indications après avis de conformité (délivré le 10 décembre 2015)

1. XigDuo (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine 5 mg/850 mg ou 5 mg/1 000 mg) est indiqué en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte déjà traité par la dapagliflozine et la metformine en comprimés distincts, dont la glycémie est maîtrisée.
2. XigDuo (5 mg/850 mg ou 5 mg/1 000 mg) est indiqué en association avec l'insuline en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et l'insuline.

Indication avant avis de conformité (délivré le 12 avril 2016)

3. XigDuo (5 mg/850 mg ou 5 mg/1 000 mg) est indiqué en association avec une sulfonylurée en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et la sulfonylurée.

Critères d'inscription demandés par le promoteur

- XigDuo est indiqué en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte déjà traité par la dapagliflozine et la metformine en comprimés distincts, dont la glycémie est maîtrisée.
- XigDuo est indiqué en association avec l'insuline en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et l'insuline.
- XigDuo est indiqué en association avec une sulfonylurée en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est maîtrisée déjà par la dapagliflozine, la metformine et la sulfonylurée.

Résultats et interprétation

Études retenues

La présente revue systématique englobe un essai clinique de phase 3 à double insu, comparatif avec placebo, multicentrique et randomisé, l'étude D1691C00003 qui évalue l'efficacité et l'innocuité de régimes thérapeutiques formés de dapagliflozine (DAPA) à la dose de 2,5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour accompagnée de metformine (MET), par comparaison avec le placebo couplé à la MET. Elle porte également sur une étude pivot canadienne de la bioéquivalence (D1691C00007) comparant l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine 5 mg/850 mg aux médicaments qui la composent administrés seuls.

Les principales limites de l'étude D1691C00003 relèvent notamment de l'absence de comparaisons statistiques entre le groupe traité par DAPA 10 mg une fois par jour + MET et le groupe traité par DAPA 5 mg + MET deux fois par jour; donc, il est impossible de se prononcer quant à l'efficacité thérapeutique comparative de ces régimes. De plus, la dapagliflozine à raison de 10 mg une fois par jour ne franchit pas le seuil de la signification statistique pour ce qui est de la proportion de patients dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) diminue à moins de 7 % (important critère secondaire d'évaluation de l'efficacité), ce qui remet en question la robustesse du devis de l'étude et des résultats sur l'efficacité, d'autant plus que la dapagliflozine est d'usage autorisé à cette dose (10 mg une fois par jour).

Efficacité

Dans l'essai clinique D1691C00003, la diminution de l'HbA1c au terme de 16 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine à raison de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine que dans le groupe du placebo combiné avec la metformine. La différence avec le placebo est statistiquement significative, mais elle est inférieure à $-0,3\%$ lorsqu'il s'agit de la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour, alors qu'elle est supérieure à $-0,3\%$ lorsqu'il s'agit de la dapagliflozine à raison de 5,0 mg deux fois par jour. À la dose de 10 mg une fois par jour, la dapagliflozine ne se différencie pas du placebo selon le seuil déterminé ($> -0,3\%$). La conclusion sur l'efficacité de ce médicament se fonde sur les analyses statistiques du médicament employé à la dose de 5 mg deux fois par jour à court terme (16 semaines) dans l'étude, mais rien de robuste n'appuie l'importance clinique de l'effet. Qui plus est, la dapagliflozine à raison de 10 mg une fois par jour n'est pas associée à une différence avec le placebo $> -0,3\%$. Il convient de noter qu'une étude antérieure de la dapagliflozine combinée avec la metformine, comparative avec placebo, démontre une réduction statistiquement significative de l'HbA1c, ajustée en fonction du placebo, de 0,41 % et de 0,54 % avec la dapagliflozine à raison de 5 mg une fois par jour et avec la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour¹, tandis que l'étude D1691C00003 constate une différence respective de seulement 0,35 % et 0,29 % pour ce qui est de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour et de la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour. Toutefois, les autres études ont examiné auparavant l'effet du médicament au terme de 24 semaines de traitement, alors que l'étude portant sur la fréquence d'administration biquotidienne (D1691C00003) l'évalue au terme de 16 semaines. L'étude D1691C00003 ne compare pas directement la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour et la dapagliflozine à la dose de 10 mg une fois par jour; donc, on ne peut rien en déduire de la comparabilité de ces deux doses.

Effets néfastes

La brève étude D1691C00003 (16 semaines) ne détecte pas d'incidents indésirables différents de ce rapportent les études cliniques dont il est question dans la revue systématique de Forxiga effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS. Des points de vue de la tolérabilité et de l'innocuité, l'association médicamenteuse est comparable aux médicaments qui la composent administrés séparément.

Bioéquivalence

XigDuo renferme les deux médicaments à diverses doses, offrant un choix de doses utiles dans le traitement du diabète de type 2 où l'adaptation posologique en fonction de l'équilibre glycémique est souvent nécessaire. Les preuves issues de l'étude D1691C00007 transmise par le fabricant et dont Santé Canada fait état dans son rapport d'examen indiquent que XigDuo est bioéquivalent, selon les normes établies, aux comprimés de dapagliflozine et de metformine administrés séparément². Ainsi, les résultats de l'étude D1691C00007, comparant l'association dapagliflozine/metformine 5 mg/850 mg aux médicaments individuels qui la composent administrés seuls, révèlent que le rapport entre les moyennes géométriques de la surface sous la courbe (SSC) (C_{0-t}) tant pour la dapagliflozine que pour la metformine est presque à l'unité et que l'intervalle de confiance à 90 % correspondant se situe dans l'écart allant de 0,8 à 1,25. Le rapport des moyennes géométriques de la concentration maximale (concentration de pointe) se situe également dans cet écart, ce qui confirme la bioéquivalence entre les principes actifs de l'association médicamenteuse et les médicaments distincts administrés ensemble avec des aliments ou à jeun. Le comprimé renfermant l'association médicamenteuse et le comprimé renfermant l'un ou l'autre des composants de l'association semblent avoir le même schéma temps concentration moyen lorsqu'ils sont administrés à jeun ou administrés avec des aliments. Ces preuves soutiennent la bioéquivalence de XigDuo et de la metformine et de la dapagliflozine en comprimés distincts.

Autres considérations

L'observance de la pharmacothérapie de troubles chroniques comme le diabète est sous-optimale dans bien des cas. En simplifiant le régime thérapeutique, l'association médicamenteuse pourrait améliorer cette observance et, ainsi, amener de meilleurs résultats. Des études examinant l'adhésion thérapeutique avec XigDuo comparativement au traitement combiné formé de dapagliflozine et de metformine administrées séparément seraient utiles pour déterminer si cela se produit effectivement.

Conclusion

L'étude D1691C00003 démontre que la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour exerce un effet statistiquement significatif selon les critères primaires et secondaires de jugement de l'efficacité. Elle ne soulève aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité de l'administration concomitante de la dapagliflozine et de la metformine. Du point de vue de l'innocuité, la dapagliflozine et la metformine en administration concomitante sont comparables avec l'un ou l'autre des médicaments individuels. La bioéquivalence de l'association médicamenteuse et de ses composants est démontrée; cependant, l'efficacité comparative des doses de 5 mg deux fois par jour et de 10 mg une fois par jour de dapagliflozine est incertaine, car aucune analyse statistique n'a été prévue ou effectuée dans l'étude D1691C00003 pour les comparer.