



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Octobre 2016

Médicament	empagliflozine (Jardiance)
Indication	Comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et au traitement standard pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent également une maladie cardiovasculaire établie et dont la glycémie n'est pas maîtrisée.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés de 10 mg et de 25 mg
Date de l'avis de conformité	Le 27 juillet 2016
Fabricant(s)	Boehringer Ingelheim (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). Le diabète de type 2, plus fréquent que le diabète de type 1, représente près de 90 % des cas de diabète¹. En 2009, la prévalence du diabète au Canada était de 6,8 % (2,4 millions de Canadiens), et la maladie touchera 3,7 millions de personnes en 2019 selon les prévisions². Le taux d'hospitalisation et de complications devant être prises en charge par des spécialistes est plus élevé chez les personnes diabétiques que dans la population bien portante. On estime que les coûts liés au diabète pour le système de santé canadien se chiffreront à 16,9 milliards de dollars par an en 2020¹.

L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui diminue la réabsorption rénale du glucose et abaisse le seuil rénal pour le glucose pour ainsi en accroître l'excrétion urinaire³.

L'empagliflozine est d'usage autorisé comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et au traitement standard pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent également une maladie cardiovasculaire établie et dont la glycémie est mal maîtrisée. La posologie recommandée est de 10 mg ou de 25 mg une fois par jour³.

L'empagliflozine est indiquée également en association avec le régime alimentaire et l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie, en monothérapie lorsque la metformine est contreindiquée ou n'est pas tolérée, en combinaison avec la metformine lorsque celle-ci ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique ou avec la metformine et une sulfonylurée, avec la pioglitazone (seule ou combinée avec la metformine) ou avec de l'insuline basale ou prandiale (seule ou combinée avec la metformine)³.

En 2015, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS, après avoir examiné l'empagliflozine, a recommandé de l'ajouter à la liste des médicaments couverts dans le traitement du diabète de type 2, sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

- En adjonction à la metformine et à une sulfonylurée lorsque ces deux médicaments ne parviennent pas à maîtriser la glycémie et que l'insuline est impensable.
- Le coût de l'empagliflozine pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la moins chère des options dans les classes de médicaments des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4)⁴.

Indication à l'étude
Comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à l'exercice physique et au traitement standard pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent également une maladie cardiovasculaire établie et dont la glycémie n'est pas maîtrisée.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'empagliflozine en comprimés de 10 mg et de 25 mg en appoint au traitement standard chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent également un grand risque cardiovasculaire, pour réduire le risque de mortalité toutes causes confondues en diminuant l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire et de décès ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu (N = 7 020) satisfait les critères d'inclusion. L'étude EMPA-REG OUTCOME évalue l'innocuité cardiovasculaire de l'empagliflozine à raison de 10 mg ou de 25 mg par jour comparativement au placebo, les deux en appoint au traitement standard, chez des patients diabétiques présentant un haut risque cardiovasculaire. Son principal résultat d'intérêt est le temps écoulé (délai) avant la première occurrence d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non mortel (à l'exclusion de l'infarctus silencieux ou asymptomatique) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel; la marge de non-infériorité du rapport des risques instantanés (RRI) est de 1,3. Dans l'éventualité où la non-infériorité était établie, l'étude évaluerait ensuite la supériorité sur le placebo en vertu du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'essai clinique au déroulement dicté par les événements suit les patients jusqu'à ce que 691 incidents formant le paramètre composite d'intérêt surviennent (suivi médian de 3,1 ans).

La majorité des participants sont des hommes (72 %) de race blanche (72 %), leur âge moyen est de 63 ans et ils ont pour la plupart des antécédents de coronaropathie (76 %) ou d'AVC (23 %); dans 57 % des cas, le diabète remonte à plus de 10 ans. Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) initial moyen est de 8,1 %, et la pharmacothérapie du diabète comprend deux antidiabétiques au moins pour 70 % des participants et de l'insuline pour 48 %. Enfin, au début de l'étude, 95 % des participants sont traités par un antihypertenseur, 90 % par un anticoagulant et 81 % par un hypolipidémiant.

Des aspects de l'essai clinique en limitent la validité interne, dont la rigueur de l'évaluation des résultats, l'absence de mécanisme de contrôle de l'erreur de type 1 due au grand nombre de comparaisons de nature exploratoire et de comparaisons rétrospectives, et le possible biais de confusion après la randomisation. À noter également que l'indication et les modalités d'inscription demandées par le fabricant ne correspondent pas au principal résultat d'intérêt de l'étude, mais seulement à un élément du paramètre composite en question.

Effacité

Les données regroupées sur l'empagliflozine aux doses de 10 mg et de 25 mg révèlent que le médicament est non inférieur au placebo pour ce qui est du délai de premier incident, soit le décès cardiovasculaire, l'IM non mortel ou l'AVC non mortel, et sous l'angle du principal paramètre secondaire, y compris l'hospitalisation pour cause d'angine instable. La supériorité sur le placebo est établie en ce qui a trait au principal résultat d'intérêt (RRI ajusté de 0,86; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,74 à 0,99, p unilatéral = 0,019), mais pas en ce qui a trait au paramètre d'intérêt secondaire (RRI ajusté de 0,89; IC à 95 % de 0,78 à 1,01). La différence entre les interventions tient principalement au fait qu'il y a moins de décès d'origine cardiovasculaire avec l'empagliflozine (3,7 %) qu'avec le placebo (5,9 %) (RRI ajusté de 0,62; IC à 95 % de 0,49 à 0,77). La mortalité toutes causes confondues est également moindre avec l'empagliflozine (5,7 %) qu'avec le placebo (8,3 %), et la différence relève surtout de la mortalité cardiovasculaire. Les patients traités par l'empagliflozine sont plus nombreux à subir un AVC non mortel que les patients prenant le placebo (3,5 % contre 3,0 %), mais ils sont moins nombreux à être victime d'un IM non mortel (4,5 % contre 5,2 %); l'importance clinique de ces différences est incertaine. À souligner que l'analyse de la mortalité et celle des éléments individuels du résultat composite d'intérêt ne s'inscrivent pas dans le plan d'analyse statistique hiérarchique prévu et sont sujettes à l'erreur de type 1.

L'incidence d'hospitalisation pour cause d'angine instable est la même dans les deux groupes d'intervention (2,8 %) et les patients traités par l'empagliflozine sont moins nombreux que les patients prenant le placebo à subir une intervention de revascularisation coronaire (7,0 % contre 8,0 %). De même, les hospitalisations au motif d'une insuffisance cardiaque sont moins nombreuses dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (2,7 % contre 4,1 %; RRI ajusté de 0,65; IC à 95 % à 0,50 à 0,85).

La proportion de patients rapportant un incident microvasculaire (soit, instauration d'un traitement de photocoagulation à la rétine, hémorragie vitréenne, cécité liée au diabète ou « apparition ou aggravation d'une néphropathie ») est plus petite dans le groupe de l'empagliflozine que dans le groupe du placebo (14,0 % contre 20,5 %). La plupart des incidents microvasculaires touchent le rein, la macroalbuminurie d'apparition récente représentant la majorité des incidents « d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie ». L'albuminurie d'apparition nouvelle est le lot de 51 % des patients des groupes de l'empagliflozine et du placebo.

La différence entre l'empagliflozine et le placebo quant à la variation moyenne de l'HbA1c (-0,4 à -0,6 %), du poids (-1,2 à -2,3 kg) et de la pression artérielle (pression artérielle systolique : -3 à -4 mm Hg, pression artérielle diastolique : -0,9 à -1,5 mm Hg) est modeste. Il est difficile d'attribuer ces variations à l'empagliflozine, car on a encouragé les chercheurs à modifier le traitement de fond antidiabétique, antihypertenseur et cardiovasculaire conformément au traitement de référence local.

Certains aspects sont à considérer avant d'interpréter les constatations de l'étude EMPA-REG. D'abord, l'essai clinique est conçu pour évaluer l'innocuité de l'empagliflozine, pas pour établir son effet bénéfique d'après des résultats en particulier. La FDA, dans son précis d'information, note que la collecte de données sur les incidents est moins rigoureuse que celle dans un essai clinique sur l'efficacité mettant à l'épreuve une hypothèse précise⁵. Du lot des 309 décès d'origine cardiovasculaire, l'on présume que 124 (40 %) sont des décès de cette nature, car ils sont impossibles à évaluer. Dans les analyses de sensibilité qui font abstraction des décès impossibles à évaluer, l'empagliflozine est non inférieure au placebo, mais ne lui est plus supérieure⁵. La mauvaise classification des incidents ne biaisera probablement pas les résultats ni d'un côté ni de l'autre, si l'on tient pour acquis que l'insu est

préservé, mais cela peut conduire à la sous-estimation de la véritable incidence des évènements et de la puissance possible pour certains paramètres. Deuxièmement, rien ne vient prendre en compte le risque d'erreur de type 1 dans l'analyse des nombreux paramètres de nature exploratoire, y compris les éléments qui forment le principal résultat composite d'intérêt, l'insuffisance cardiaque et les complications microvasculaires; il convient donc d'interpréter avec prudence les différences statistiquement significatives, certaines pouvant être dues au hasard en raison de la forte probabilité d'erreurs de type 1 dans cette étude. Il n'y a pas de système d'attribution en bonne et due forme pour ce qui est de l'IM asymptomatique et des incidents microvasculaires ou rénaux, et les résultats peuvent être teintés de biais en raison de la grande proportion de patients exclus ou pour qui des données au sujet de certains de ces paramètres sont manquantes (12 % à 49 %). L'étude ne prévoit pas d'examen ophtalmique, il se peut donc que les incidents ayant trait à la rétinopathie n'aient pas tous été rapportés. Dans sa définition, l'incident rénal englobe les anomalies aiguës ou temporaires de la fonction rénale, mais ne couvre vraisemblablement pas l'insuffisance rénale irréversible⁵. En troisième lieu, les résultats de nature cardiovasculaire peuvent être empreints d'une confusion provenant de la gestion différente des facteurs de risque cardiovasculaire dans les groupes d'intervention. Les chercheurs connaissaient le poids, la glycémie et la pression artérielle des participants, mesurés en laboratoire ou à l'examen clinique, de sorte qu'ils ont pu peut-être dans quel groupe ont été répartis les participants. Le traitement de fond antidiabétique et antihypertenseur n'est pas le même pour tout le monde, semble-t-il, quoique tous les renseignements à ce sujet (notamment quant aux doses) n'y soient pas. Aussi, des résultats à propos de paramètres cardiovasculaires ont été dévoilés dans les analyses intermédiaires communiquées à l'appui de la demande d'autorisation réglementaire, et de nombreuses modifications ont été apportées au protocole et au plan d'analyse statistique pendant l'essai clinique (en ce qui a trait aux incidents rénaux et à l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, par exemple), mais l'on ne connaît pas vraiment l'influence de ces changements.

Effets néfastes

Les incidents indésirables dont il est question dans l'étude EMPA-REG sont semblables à ceux rapportés dans d'autres essais cliniques portant sur l'empagliflozine^{3,5}. Dans l'étude EMPA-REG de trois ans, la proportion de patients aux prises avec des incidents indésirables graves est respectivement de 37 %, de 39 % et de 42 % dans les groupes de l'empagliflozine et du placebo. Le pourcentage des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est du même ordre dans le groupe du placebo (19 %) et ceux de l'empagliflozine (18 % et 17 %).

L'infection des voies génitales est plus fréquente dans les groupes de l'empagliflozine (6 %) que dans le groupe du placebo (2 %) et elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. L'hypoglycémie (28 %) et l'infection urinaire (18 %) sont les évènements indésirables les plus courants, mais leur incidence est semblable dans tous les groupes d'intervention. L'amputation d'un membre inférieur est de même fréquence dans les groupes de l'empagliflozine et du placebo; toutefois, la collecte de données à ce sujet n'est pas systématique, de sorte qu'il y a probablement sous-estimation de ces incidents. La monographie renferme une mise en garde au sujet du risque de déplétion du volume des liquides avec l'empagliflozine, mais la fréquence d'une telle déplétion est semblable pour tous les traitements (5 %). L'acidocétose est rare (empagliflozine : n = 4, placebo : n = 1), mais l'incident est grave pour les quatre patients traités par l'empagliflozine. En général, il n'y a pas de différence entre les doses d'empagliflozine (10 mg et 25 mg) quant à l'occurrence d'incidents indésirables.

Conclusion

D'après les données provenant d'un ECR, l'empagliflozine comme traitement d'appoint dans la prise en charge du diabète de type 2 chez le patient dont la glycémie est mal maîtrisée et qui présente une maladie cardiovasculaire n'augmente pas le risque d'incidents indésirables cardiovasculaires majeurs comparativement au traitement standard.

L'effet de l'empagliflozine des points de vue de l'IM, de l'AVC, de l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, des complications rénales ou microvasculaires est incertain au vu des aspects qui limitent la portée de l'essai clinique, dont la rigueur de l'évaluation des paramètres d'intérêt, l'absence de mécanisme de contrôle de l'erreur du type 1 et de la possible confusion après la répartition aléatoire. Des analyses exploratoires donnent à penser que l'empagliflozine réduirait la mortalité cardiovasculaire, mais les préoccupations que soulève la rigueur méthodologique de l'essai clinique font que rien n'est sûr à ce sujet non plus.

L'infection des voies génitales est plus fréquente avec l'empagliflozine qu'avec le comparateur. Aucun nouveau problème à propos de l'innocuité n'a été cerné; cependant, l'étude n'a pas été conçue pour détecter des incidents indésirables rares, comme l'acidocétose diabétique ou l'amputation d'un membre inférieur, des incidents qui ont été associés aux inhibiteurs du SGLT2. Nous ne savons rien de l'innocuité et de l'efficacité de l'empagliflozine passés 2,6 ans de traitement.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre	ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME			Valeur P
	Placébo N=2 333 n (%)	Empagliflozine données regroupées N=4 687 n (%)	RRI ajusté (IC à 95 %) ^a versus placebo	
Mortalité CV, IM ou AVC ^b	282 (12,1)	491 (10,5)	0,86 (0,74 à 0,99)	Non infériorité p<0,0001 Supériorité (unilatéral) p=0,019 (bilatéral) p=0,038 ^c
Mortalité CV, IM, AVC ou hospitalisation pour cause d'angine instable ^b	333 (14,3)	599 (12,8)	0,89 (0,78 à 1,01)	Non infériorité p<0,0001 Supériorité (unilatéral) p=0,040 (PSS) (bilatéral) p=0,080 ^c
Mortalité CV	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62 (0,49 à 0,77)	<0,0001 ^c
IM (mortel/non mortel) ^b	126 (5,4)	223 (4,8)	0,87 (0,70 à 1,09)	0,23 ^c
AVC (mortel/non mortel)	69 (3,0)	164 (3,5)	1,18 (0,89 à 1,56)	0,26 ^c
InC menant à l'hospitalisation	95 (4,1)	126 (2,7)	0,65 (0,50 à 0,85)	0,0017 ^c
Incident microvasculaire composite ^d	424 (20,5)	577 (14,0)	0,62 (0,54 à 0,70)	<0,0001 ^c
	Placébo N=2 333 n (%)	Empagliflozine 10 mg N=2 345 n (%)	Empagliflozine 25 mg N=2 342 n (%)	
Abandons	67 (2,9)	81 (3,5)	63 (2,7)	
Patients ayant subi ≥1 IIG	988 (42)	876 (37)	913 (39)	
Incidents indésirables motivant l'arrêt du médicament à l'étude	453 (19)	416 (18)	397 (17)	
Infection des voies génitales	42 (1,8)	153 (6,5)	148 (6,3)	
Déplétion du volume des liquides	115 (4,9)	115 (4,9)	124 (5,3)	

CV = cardiovasculaire; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; IMC = indice de masse corporelle; InC = insuffisance cardiaque; PSS = pas statistiquement significatif; RRI = rapport des risques instantanés.

^aLe modèle incorpore l'âge, le sexe, l'IMC initial (catégorique), le taux d'HbA1c initial (catégorique), le DFGe (catégorique), la région géographique et le traitement.

^bÀ l'exclusion de l'IM asymptomatique (silencieux).

^cHors du plan d'analyse statistique hiérarchique, donc risque d'erreur de type 1.

^dTraitement de photocoagulation à la rétine, hémorragie vitréenne, cécité liée au diabète ou « apparition ou aggravation d'une néphropathie »; placebo : N = 2 068, empagliflozine : N = 4 132.