



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

EXENATIDE

(Byetta – Eli Lilly Canada)

Indication : diabète sucré de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'exenatide ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés au prix soumis.

Motifs de la recommandation :

1. Selon un examen méthodique comprenant six essais cliniques randomisés et comparatifs (ECR) avec traitement de comparaison actif, l'exenatide a permis des réductions du taux d'HbA_{1c} en comparaison aux sulfonylurées, en association avec metformine. L'exenatide, en association avec la metformine plus une sulfonylurée, a permis une réduction du taux d'HbA_{1c} similaire à celle de l'insuline glargine. Les données probantes sont contradictoires en comparaison à l'insuline aspart biphasique avec un essai rapportant l'infériorité de l'exenatide et un autre essai sa non infériorité. L'exenatide a été associé à une perte de poids statistiquement significative en comparaison à glibenclamide et les deux produits d'insuline. On ignore l'importance clinique de ces résultats au niveau de la morbidité et de la mortalité liées au diabète.
2. Aux doses recommandées, le coût journalier de l'exenatide (\$4,59 ; 5 mcg ou 10 mcg deux fois par jour) est supérieur à celui des sulfonylurées (moins de 1,00 \$), des thiazolidinédiones (moins de 3,00 \$), des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4; moins de 3,00 \$), de l'insuline aspart biphasique (moins de 2,00 \$), de l'insuline NPH (moins de 2,00 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3,00 \$).

À souligner :

Par suite de l'examen des données probantes cliniques, le Comité a noté qu'un prix réduit rendrait une recommandation « ajouter à la liste avec critères » plus probable pour les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec la metformine et une sulfonylurée. Le Comité souligne que l'insuline NPH constitue le comparateur le plus judicieux dans ce groupe de patients.

Contexte :

L'exenatide est indiqué par Santé Canada pour le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 en vue d'améliorer la maîtrise glycémique en association avec :

- la metformine, lorsque l'alimentation saine et la pratique d'activités physiques ne permettent pas une maîtrise glycémique adéquate ;

- une sulfonilurée, lorsque l'alimentation saine et la pratique d'activités physiques ainsi qu'une sulfonilurée seul ne permettent pas une maîtrise glycémique adéquate ;
- la metformine et une sulfonilurée lorsque l'alimentation saine et la pratique d'activités physiques couplées à la metformine et une sulfonilurée ne permettent pas une maîtrise glycémique adéquate.

L'exenatide est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain. Il est disponible en stylo pré-rempli de 1,2 mL (60 doses de 5 mcg/dose) ou de 2,4 mL (60 doses de 10 mcg/dose) pour injection sous-cutanée. La dose recommandée par Santé Canada est de 5 mcg deux fois par jour pendant un mois, suivi de 10 mcg deux fois par jour en cas de besoin pour la maîtrise glycémique.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur l'exenatide et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre 11 ECR menés auprès de patients adultes atteints de diabète sucré de type 2. Les essais ont porté sur l'utilisation de l'exenatide en bithérapie (études 112, 113, Derosa 2010 et Derosa 2011), en trithérapie (études 115, GWAA, GWAD et Bergenstal) et en bithérapie ou en trithérapie (études LEAD-6, GWBA et Apovian).

Essais sur la bithérapie

Trois essais ont évalué l'exenatide en tant que traitement d'appoint chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec une dose stabilisée de la metformine.

- L'étude 112 (n = 336) est un ECR à triple insu de 30 semaines randomisant les patients dans l'un des trois groupes de traitements suivants : l'exenatide (5 mcg deux fois par jour), l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou le placebo.
- L'étude Derosa 2010 (n = 128) est un ECR ouvert de 52 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au glibenclamide (5 mg trois fois par jour).
- L'étude Derosa 2011 (n = 111) est un ECR ouvert de 52 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au glimépiride (2 mg trois fois par jour).

Un essai a évalué l'exenatide en tant que traitement d'appoint chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec une sulfonilurée.

- L'étude 113 (n = 377) est une ECR à triple insu de 30 semaines randomisant les patients à un de trois groupes de traitements : l'exenatide (5 mcg deux fois par jour), l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou le placebo.

Essais sur la trithérapie

Quatre essais ont évalué l'exenatide en tant que traitement d'appoint chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec la metformine et une sulfonilurée.

- L'étude 115 (n = 734) est une ECR à triple insu de 30 semaines randomisant les patients à l'exenatide (5 mcg deux fois par jour), à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au placebo.

- L'étude GWAA (n = 555) est une ECR ouvert de 26 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou à l'insuline glargine une fois par jour.
- L'étude GWAD (n = 505) est une ECR ouvert de 52 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou à l'insuline aspart biphasique deux fois par jour.
- L'étude Bergenstal (n = 372) est une ECR ouvert de 26 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour), à l'insuline aspart biphasique une fois par jour ou à l'insuline aspart biphasique deux fois par jour.

Essais sur la bithérapie ou la trithérapie

Trois essais ont évalué l'exenatide en tant que traitement d'appoint chez les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec la metformine et/ou une sulfonylurée.

- L'étude LEAD-6 (n = 464) est une ECR ouvert de 26 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au liraglutide (1,8 mg une fois par jour).
- L'étude GWBA (n = 472) est un ECR à double insu de 16 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au placebo.
- L'étude Apovian (n = 196) est un ECR à double insu de 24 semaines randomisant les patients à l'exenatide (10 mcg deux fois par jour) ou au placebo.

Le taux moyen de référence de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), du même ordre dans tous les essais cliniques, va de 7,6 % à 10,2 %. Le pourcentage d'abandons prématurés du traitement varie entre 9 % à 31 % dans l'ensemble des essais. Le pourcentage d'abandons a été relativement équilibré entre les groupes de traitements dans la plupart des essais, à l'exception des études GWAA, GWAD et Bergenstal, lesquelles ont rapporté une plus grande fréquence d'abandons chez les groupes sous exenatide par rapport à ceux sous insuline.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la variation du taux d'HbA1c, la variation du poids, la qualité de vie, les effets indésirables graves, les abandons en raison d'effets indésirables et l'hypoglycémie.

Dans tous les essais inclus, à part l'étude Apovian, le critère d'évaluation principal a été la variation du taux d'HbA1c du moment de référence au terme de l'étude. Le critère d'évaluation principal dans l'étude Apovian a été la variation du poids par rapport au départ.

Deux études (GWAA et GWAD) ont examiné la non infériorité de l'exenatide par rapport à l'insuline glargine et à l'insuline aspart biphasique respectivement, tandis que les études Bergenstal et LEAD-9 ont examiné la supériorité et la non infériorité de l'insuline aspart biphasique et du liraglutide respectivement par rapport à l'exenatide. La non-infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre l'exenatide et le comparateur actif (selon la variation du taux d'HbA1c du moment de référence) est inférieure à 0,4 %.

Dans deux essais (GWAA et GWAD), les données sur la qualité de vie ont été évaluées selon l'échelle de vitalité de 36 points (SF-36) et le questionnaire EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimension).

Aucun des essais inclus n'évalue l'effet de l'exenatide quant aux complications macrovasculaires ou microvasculaires du diabète de type 2.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Le Comité s'est attardé principalement sur les résultats en termes de l'efficacité des essais avec traitement de comparaison actif, lesquels sont décrits ci-dessous.

Bithérapie : l'exenatide associé à la metformine (études Derosa 2010 et Derosa 2011)

- En association avec la metformine, la variation moyenne du taux d'HbA1c du moment de référence à la fin de l'étude n'a pas été statistiquement significative entre les groupes sous l'exenatide et glibenclamide pour Derosa 2010 ou entre l'exenatide et glimépiride pour Derosa 2011.
- Dans les études Derosa 2010 et Derosa 2011, l'exenatide a permis une réduction plus importante et statistiquement significative au niveau de la perte du poids en comparaison au glibenclamide (différence moyenne, -12,3 kg) et une réduction numérique du poids en comparaison au glimépiride (différence moyenne de -4,20 kg).
- Pour ces essais, les résultats au niveau de la qualité de vie n'ont pas été rapportés.

Trithérapie : l'exenatide associé à la metformine et une sulfonylurée (études GWAA, GWAD et Bergenstal)

- Quant à la variation moyenne du taux d'HbA1c du moment de référence à la fin de l'étude, l'exenatide s'est montré non inférieur à l'insuline glargine une fois par jour dans l'étude GWAA ; différence moyenne (IC à 95 %), 0,05 % (-0,12 à 0,22) et non inférieur à l'insuline aspart biphasique deux fois par jour dans l'étude GWAD; différence moyenne (IC à 95 %), -0,10 % (-0,29 à 0,09). Dans l'étude Bergenstal, l'insuline aspart biphasique une fois par jour et deux fois par jour s'est montrée supérieure à l'exenatide ; différence moyenne (IC à 95 %) de 0,59 % (0,21 à 0,97) et de 1,01 % (0,59 à 1,43) respectivement.
- Dans l'ensemble des trois études, l'exenatide a permis des réductions de poids plus importantes et statistiquement significatives que les comparateurs ; différence moyenne de -4,07 kg en comparaison à l'insuline glargine dans l'étude GWAA ; -5,46 kg en comparaison à l'insuline aspart biphasique deux fois par jour dans l'étude GWAD ; et -4,70 kg et -6,00 kg en comparaison à l'insuline aspart biphasique une fois par jour et deux fois par jour respectivement dans l'étude Bergenstal.
- Aucune différence notable au niveau de la qualité de vie n'a été rapportée dans les études GWAA ou GWAD. Les résultats quant à la qualité de vie n'ont pas été rapportés pour l'étude Bergenstal.

Bithérapie ou trithérapie : l'exenatide associé à la metformine et/ou une sulfonylurée (étude LEAD-6)

- La variation moyenne du taux d'HbA1c du moment de référence à la fin de l'étude a été sensiblement moins importante pour les patients sous exenatide en comparaison à ceux sous liraglutide ; différence moyenne (IC à 95 %), 0,33 % (0,11 à 0,55).
- Il n'y a pas eu de variation statistiquement significative au niveau du poids entre l'exenatide et le liraglutide.

- Les résultats en termes de la qualité de vie n'ont pas été rapportés pour l'étude LEAD-6.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les essais examinés, il n'y a eu aucun décès lié au traitement et très peu d'effets indésirables graves.
- Les patients sous exenatide ont connu une plus grande incidence d'abandons pour cause d'effet indésirable en comparaison au placebo (entre 4 % et 23 % contre 1 % à 10 %), à l'insuline glargine (9,6 % contre 0,7 %) et l'insuline aspart biphasique (entre 4,8 % à 7,8 % contre 0 % à 0,8 %).
Les effets indésirables les plus courants entraînant l'abandon du traitement étaient des troubles gastro-intestinaux, dont les douleurs abdominales, la diarrhée, la nausée et les vomissements.
- Les épisodes d'hypoglycémie majeure sont rares dans tous les essais examinés. L'incidence d'hypoglycémie en général a été similaire entre l'exenatide et le placebo en association avec la metformine, mais plus importante pour l'exenatide en comparaison au placebo en association avec une sulfonylurée (en bithérapie ou trithérapie).
- L'incidence d'hypoglycémie en général chez les groupes sous exenatide a été similaire à celle pour les groupes sous insuline glargine et insuline aspart biphasique dans les études GWAA et GWAD respectivement, mais plus faible que celle pour l'insuline aspart biphasique dans l'étude Bergenstal. Dans l'étude LEAD-6, les patients sous exenatide ont connu une plus grande incidence d'hypoglycémie en général en comparaison à ceux sous liraglutide.

Coût et rentabilité

Le fabricant a soumis une analyse de coût-utilité comparant l'exenatide couplé à la metformine plus une sulfonylurée à l'insuline glargine couplé à la metformine plus en sulfonylurée chez les patients adultes avec un diagnostic de diabète sucré de type 2 sans maîtrise glycémique adéquate après un essai suffisant avec un régime alimentaire et de l'exercice physique et la metformine ou la metformine plus une sulfonylurée, sur une période de 50 ans. Le fabricant a utilisé le modèle IMS Core Diabetes pour ses hypothèses sur les complications liées au diabète et les coûts y liés. Les caractéristiques des patients utilisées pour les hypothèses sur l'incidence des complications liées au diabète sont basées sur l'étude GWAA en utilisant des équations de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study 68. Le fabricant a rapporté que l'exenatide couplé à la metformine plus une sulfonylurée est associé à un coût par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) de 53 904 \$ en comparaison à l'insuline glargine couplée à la metformine plus une sulfonylurée.

Le PCEM n'a pas pu reproduire les résultats rapportés dans le scénario de base du fabricant, ce qui affaiblit sa confiance en les hypothèses et l'utilisation du modèle pour la ré-analyse supplémentaire. Le PCEM a également souligné les limites suivantes : le choix d'un traitement de comparaison plus coûteux (l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH ou l'insuline aspart biphasique) et l'utilisation de différentes doses de l'insuline glargine pour les effets du traitement (25 unités par jour) que pour le calcul des coûts (48 unités par jour).

Aux doses recommandées, le coût journalier de l'exenatide (4,59 \$; 5 mcg ou 10 mcg deux fois par jour) est supérieur à celui des sulfonylurées (moins de 1,00 \$), des thiazolidinédiones (moins de 3,00 \$), des inhibiteurs de la DPP-4 (moins de 3,00 \$), de l'insuline aspart biphasique (moins de 2,00 \$), de l'insuline NPH (moins de 2,00 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3,00 \$).

Observations de groupes de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Des examens thérapeutiques et des recommandations ultérieures émis par l'ACMTS en 2010 laissent penser que pour les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec la metformine, les sulfonylurées sont les traitements les plus rentables et que pour les patients sans maîtrise glycémique adéquate avec la metformine et une sulfonylurée, l'insuline NPH est l'option préférable.
- Le Comité a noté l'absence de données probantes directes sur la réduction potentielle de complications microvasculaires ou macrovasculaires de l'exenatide et que la relation entre le taux d'HbA1c et les résultats cardiovasculaires pourrait être différente selon la classe de médicaments.
- Le Comité a souligné que les avertissements relatifs au risque potentiel de tumeurs des cellules C de la thyroïde et de pancréatite avec l'exenatide sont conformes à ceux des autres analogues du glucagon-like peptide-1 homologués au Canada.
- L'exenatide est administré deux fois par jour par injection sous-cutanée. Donc, il ne peut offrir aucun avantage par rapport à l'insuline en termes de commodité pour le patient.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 juin 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCEM n'a pas participé au vote en raison d'un conflit d'intérêt potentiel.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 juin 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 19 juillet 2012

© ACMTS, 2012

page 6 sur 7

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 juin 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 19 juillet 2012

© ACMTS, 2012

page 7 sur 7