



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### **SAXAGLIPTINE (Onglyza – Bristol-Myers Squibb Canada) Indication : diabète de type 2**

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire la saxagliptine sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Au prix confidentiel indiqué par le fabricant, le coût quotidien du traitement à l'aide de la saxagliptine (■■■■ \$) est beaucoup plus élevé que celui d'une sulfonylurée, et il n'y a pas d'essais cliniques comparant directement la saxagliptine à des antidiabétiques d'autres classes en cas d'inefficacité d'un antidiabétique employé seul. Le CCCEM a formulé sa recommandation à la lumière du prix du médicament indiqué par le fabricant, et ce prix demeure confidentiel à la demande de ce dernier, conformément aux directives sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).
2. Il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés évaluant l'efficacité de la saxagliptine en cas d'échec de la metformine et d'une sulfonylurée.

#### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la saxagliptine dans l'indication du diabète de type 2 en association avec la metformine ou une sulfonylurée pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le traitement par la metformine ou une sulfonylurée seule, jumelé à un régime alimentaire et à l'exercice, ne procure pas une maîtrise glycémique adéquate. La saxagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4.

La posologie recommandée par Santé Canada est de 5 mg une fois par jour. Le médicament se vend en comprimés de 5 mg.

#### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant sur la saxagliptine et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

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

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique du PCEM couvre trois ECR à double insu commandités par le fabricant.

Deux d'entre eux évaluent la saxagliptine qui vient s'ajouter à la metformine incapable seule de maîtriser la glycémie :

- L'étude 014 est un essai clinique de supériorité de 24 semaines, dont les résultats ont été publiés, qui compare la saxagliptine à raison de 5 mg par jour et le placebo, jumelés l'un et l'autre à la metformine. Elle compte 745 participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée malgré un traitement par la metformine à une dose stable (dose moyenne d'environ 1 800 mg par jour).
- L'étude 056 est un essai clinique de non-infériorité, inédit et de 18 semaines, qui compare la saxagliptine à la dose de 5 mg par jour à la sitagliptine à raison de 100 mg par jour, qui viennent s'ajouter à la metformine. Elle compte 801 participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée malgré un traitement par la metformine à une dose stable (dose moyenne d'environ 1 800 mg par jour).

L'autre essai clinique évalue la saxagliptine qui vient s'ajouter à une sulfonylurée qui, à une dose inférieure à la dose maximale, ne procure pas un contrôle glycémique suffisant :

- L'étude 040 est un essai clinique de supériorité de 24 semaines, dont les résultats ont été publiés, qui compare la saxagliptine à raison de 5 mg par jour au glyburide à une dose en hausse (dose quotidienne moyenne de 14,6 mg). Elle compte 768 participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée malgré un traitement par une sulfonylurée à une dose inférieure à la dose maximale.

Les trois études comportent une période de rodage, dont la durée varie d'une étude à une autre (de deux à quatre semaines). Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de référence va de 7,7 % à 8,5 %.

Les études 014 et 040 se caractérisent par un taux d'abandons élevé (jusqu'à 37,4 % dans le groupe sous placebo et jusqu'à 25,1 % dans le groupe de la saxagliptine de l'étude 014) et le recours à la méthode de déduction des données manquantes fondée sur la dernière observation. Les essais sont de brève durée et ne prévoient pas d'analyses en intention de traiter.

### **Critères de jugement**

La variation du taux d'HbA1c de référence représente le principal critère de jugement de l'efficacité dans les trois essais cliniques. Rien n'indique précisément la réduction minimale du taux d'HbA1c d'importance clinique.

Le Comité a examiné d'autres critères de jugement déterminés au préalable par le PCEM dans son étude méthodique, notamment la variation du poids et l'hypoglycémie. Aucun des essais n'évalue la qualité de vie et aucun n'était en mesure d'estimer la morbidité et la mortalité reliées au diabète.

## Résultats

### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Au terme de l'étude 014, la variation du taux d'HbA1c de référence est de -0,69 % dans le groupe de la saxagliptine couplée à la metformine et de 0,13 % dans le groupe du placebo associé à la metformine; la différence moyenne ajustée sur le plan de l'HbA1c est statistiquement significative (différence moyenne : -0,83;  $P < 0,0001$ ).
- Au terme de l'étude 056, la variation du taux d'HbA1c de référence est de -0,52 % dans le groupe de la saxagliptine couplée à la metformine et de -0,62 % pour ce qui est du couple de la sitagliptine et de la metformine selon l'analyse prévue au protocole; la différence moyenne ajustée est de 0,09 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,01 à 0,20). L'analyse globale débouche sur une différence moyenne ajustée de 0,17 % (IC à 95 % de 0,06 à 0,28); il n'y a pas eu d'analyse en intention de traiter. Aucun résultat ne dépasse de la marge de non-infériorité de  $< 0,3$  % au bout des 18 semaines.
- Au terme de l'étude 040, la variation du taux d'HbA1c de référence est de -0,64 % dans le groupe de la saxagliptine couplée au glyburide et de 0,08 % dans le groupe du placebo associé au glyburide; la différence moyenne ajustée sur le plan de l'HbA1c est statistiquement significative (différence moyenne : -0,72 %;  $P < 0,0001$ ).

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

- Dans les trois essais cliniques, les effets indésirables graves sont rares et les groupes d'intervention sont comparables de ce point de vue.
- Dans les trois essais cliniques, un participant traité à l'aide de la saxagliptine a subi un incident cardiovasculaire (ischémie myocardique) et sept personnes recevant le placebo ont subi un incident cardiovasculaire.
- Les études ne rapportent aucun cas de pancréatite.
- Un participant du groupe de la saxagliptine associée au glyburide de l'étude 040 a traversé un épisode d'hypoglycémie grave. Deux épisodes d'hypoglycémie ont été classés comme des effets indésirables graves; les deux se sont produits dans le groupe de la sitagliptine couplée à la metformine de l'étude 056; l'un de ces épisodes a provoqué un état d'inconscience. Dans les trois études, les groupes d'intervention sont comparables quant aux incidents hypoglycémiques en général, mais la définition de l'hypoglycémie n'est pas la même.
- Dans l'étude 014, la variation de poids est du même ordre dans les deux groupes d'intervention. Dans l'étude 040, le groupe de la saxagliptine associée au glyburide connaît une hausse de poids statistiquement significative de 0,5 kg comparativement au groupe du placebo jumelé au glyburide, mais aucune importance clinique n'est accordée à cet écart étant donné que les patients pesaient près de 75 kg au moment de référence.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare la saxagliptine couplée à la metformine, la rosiglitazone jumelée à la metformine et la pioglitazone associée à la metformine en cas d'échec de la metformine et d'échec ou de contre-indication d'une sulfonurée. L'analyse s'inspire du Cardiff Diabetes Model pour estimer les complications diabétiques à long terme et leurs coûts. Aucun ECR ne compare directement la saxagliptine à une thiazolidinedione en cas d'échec de la metformine et d'échec ou de contre-indication d'une sulfonurée ;

par conséquent, le fabricant estime les effets thérapeutiques par une comparaison indirecte dans une métaanalyse d'ECR évaluant des modalités thérapeutiques multiples. L'estimation de l'incidence cumulée des complications diabétiques repose sur un horizon temporel de 40 ans et s'effectue à l'aide des équations de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 68. Les complications diabétiques et les effets indésirables (p. ex., hypoglycémie, gain de poids) entraînent une baisse du coefficient d'utilité. Le fabricant indique que l'association de saxagliptine et de metformine coûte moins cher et est plus efficace que l'association de rosiglitazone et de metformine, et que son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité est de 2 893 \$ par rapport à l'association de pioglitazone et de metformine. En excluant la désutilité découlant de la hausse de l'indice de masse corporelle dans son analyse de sensibilité, le fabricant en arrive à un coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité de 35 349 \$ pour le couple de la saxagliptine et de la metformine comparativement à l'association de pioglitazone et de metformine.

Selon le prix confidentiel de la saxagliptine, le coût quotidien du traitement par ce médicament à raison de 5 mg par jour (■■■■ \$) est considérablement plus élevé que celui d'une sulfonilurée (0,04 \$ à 0,75 \$) ou celui d'un inhibiteur de l'alphaglucosidase (à la dose de 50 mg à 100 mg trois fois par jour; 0,78 \$ à 1,08 \$), est comparable à celui de la pioglitazone générique (à la dose de 15 mg à 45 mg; 1,57 \$ à 3,35 \$) et est inférieur à celui de la rosiglitazone (à la dose de 4 mg à 8 mg; 2,34 \$ à 3,35 \$). Le CCCEM a formulé sa recommandation en prenant en considération le prix confidentiel de la saxagliptine; le fabricant a demandé à ce que cette information soit confidentielle conformément aux directives sur la confidentialité du PCEM.

#### **Autres sujets de discussion :**

- Dans son examen de la classe thérapeutique, l'ACMTS en arrive à la conclusion qu'une sulfonilurée constitue l'option la plus rentable lorsque la metformine ne parvient pas à maîtriser la glycémie.
- Le fabricant a demandé à ce que la saxagliptine soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du diabète de type 2 en cas d'échec de la metformine et d'échec ou de contre-indication d'une sulfonilurée. Toutefois, les essais cliniques examinés dans le cadre de l'étude méthodique du PCEM ne comptent que des cas d'échec à la metformine ou des cas d'échec à une sulfonilurée, mais pas de cas d'échec aux deux. Un ECR en cours évalue la saxagliptine par comparaison avec le placebo chez des personnes traitées à la fois par la metformine et une sulfonilurée.
- Le lien entre le taux d'HbA1c et les complications vasculaires peut ne pas être le même pour une nouvelle classe de médicaments au mécanisme d'action inédit que pour les classes de médicaments connues. Des données probantes révèlent que la validité du taux d'HbA1c comme critère d'efficacité d'une intervention est solide lorsque le lien entre ce taux et des complications majeures comme les complications macrovasculaires a déjà été établi.
- Le Comité souligne que la monographie de Santé Canada recommande de ne pas prescrire la saxagliptine en présence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance hépatique. La monographie renferme également une mise en garde sur l'utilisation du médicament chez la personne âgée dont la fonction rénale s'est affaiblie en raison de l'âge.

**Membres du CCCEM présents :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

**Membre du CCCEM absent :**

La D<sup>re</sup> Kelly Zarnke.

**Conflits d'intérêts :**

Un membre du CCCEM a signalé un conflit d'intérêts ; il n'a pas participé à la discussion, ni au vote.

**À propos du présent document :**

Le CCCEM 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 paraissent 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 CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.