



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

Aout 2015

<b>Médicament</b>	alogliptine (Nesina)
<b>Indication</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Association avec la metformine lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus la metformine seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie</li><li>2) Association avec une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une sulfonylurée seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie</li></ol>
<b>Demande d'inscription</b>	Selon les indications faisant l'objet de l'examen
<b>Fabricant(s)</b>	Takeda Canada Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui a des répercussions importantes sur la santé et la société. La prévalence du diabète au Canada était de 6,8 % (2,4 millions de personnes) en 2009 et on prévoit que 3,7 millions de Canadiens seront atteints de cette maladie en 2019. Quatre-vingt-dix pour cent des personnes diabétiques sont atteintes de diabète de type 2, maladie caractérisée par l'augmentation de la production hépatique de glucose, la réduction de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance. Les personnes diabétiques sont exposées à des complications microvasculaires telles que la néphropathie et la rétinopathie diabétiques et à des complications macrovasculaires telles que les maladies cardiovasculaires et la mortalité précoce. L'amélioration de la maîtrise de la glycémie réduit le risque de complications microvasculaires et peut-être aussi de complications macrovasculaires. Les lignes directrices actuelles recommandent un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) de 7 % ou moins chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2.

À l'heure actuelle, onze classes d'antihyperglycémiants sont homologuées au Canada pour le traitement du diabète de type 2 : la metformine, les sulfonylurées, les méglitinides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les thiazolidinédiones, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, les insulines basales, les insulines en bolus et les insulines biphasiques. L'alogliptine est le quatrième inhibiteur de la DPP-4 à être commercialisé au Canada, après la sitagliptine, la saxagliptine et la linagliptine. Le fabricant a demandé que l'alogliptine soit inscrite sur les listes de médicaments de la même façon que les autres inhibiteurs de la DPP-4 au Canada. En se fondant sur les critères d'inscription des inhibiteurs de la DPP-4 actuels au Canada, et en consultation avec le fabricant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a procédé à un examen de deux des six indications homologuées de l'alogliptine, soit :

- l'association avec la metformine lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus la metformine seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie
- l'association avec une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une sulfonylurée seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

Après avoir examiné les rapports cliniques et pharmacoéconomiques provisoires du PCEM, le fabricant a demandé que les critères d'inscription soient modifiés pour refléter les deux indications faisant l'objet de l'examen.

Il faut souligner que le Comité canadien d'expertise sur les médicaments a recommandé l'inscription des inhibiteurs de la DPP-4 actuels pour les patients dont la glycémie est mal maîtrisée par la metformine et une sulfonylurée et qui ne peuvent recevoir l'insuline. L'alogliptine n'est toutefois pas approuvée pour le traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) satisfaisaient aux critères d'inclusion du présent examen, soit les études 007 (N = 500), 008 (N = 500), 305 (N = 2 639) et 302\_MET (N = 784). Santé Canada a considéré les études 007, 008 et 305 comme des essais pivots. Les études 007, 008 et 302\_MET visaient à établir la supériorité de doses quotidiennes d'alogliptine de 12,5 mg et 25 mg sur le placebo, tandis que l'étude 305 était un essai de non-infériorité comparant des doses quotidiennes

d'alogliptine de 12,5 mg et 25 mg au glipizide. Les études 007 et 008 étaient des ECR multicentriques de 26 semaines à double insu, contrôlés par placebo et comportant trois groupes menés selon un plan semblable. L'étude 007 a comparé l'association alogliptine-glyburide à l'association placebo-glyburide et l'étude 008 a comparé l'association alogliptine-metformine à l'association placebo-metformine. Ces études ont été menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par la monothérapie par une sulfonylurée (étude 007) ou la metformine (étude 008). Le critère d'évaluation primaire des deux études était la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ.

L'étude 305 était un ECR multicentrique de 104 semaines à double insu, contrôlé par substance active et comportant trois groupes. Elle a été menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal maîtrisée par une monothérapie par la metformine pour comparer deux doses d'alogliptine (12,5 mg ou 25 mg par jour) au glipizide (jusqu'à 20 mg par jour), dans tous les cas en association à la metformine (> 1 500 mg par jour ou dose maximale tolérée). Le critère d'évaluation primaire était la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ après 52 ou 104 semaines et l'essai avait la puissance voulue pour confirmer la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au glipizide, la marge de non-infériorité ayant été de 0,3 %.

L'étude 302\_MET était un ECR multicentrique de 26 semaines, contrôlé par placebo et comportant sept groupes, mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 qui, au moment de la présélection, étaient traités depuis au moins deux mois par un régime alimentaire et un programme d'activité physique, mais dont la glycémie était mal maîtrisée. Les patients ont été répartis au hasard entre les sept groupes suivants : 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 500 mg de metformine deux fois par jour; 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 1 000 mg de metformine deux fois par jour; 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour; 25 mg d'alogliptine une fois par jour; 500 mg de metformine deux fois par jour; 1 000 mg de metformine deux fois par jour ou un placebo deux fois par jour. Le critère d'évaluation primaire de cette étude était la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ après 26 semaines.

La méthodologie des essais retenus comportait un certain nombre de points forts, mais aussi des limites. Au cours de l'étude 305, la dose de glipizide a été augmentée de façon relativement prudente et la dose moyenne atteinte (5,2 mg par jour) a été relativement faible, ce qui pourrait avoir faussé les résultats et favorisé la démonstration de la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au glipizide. En outre, une forte proportion des patients (44 % à 51 %) ont été retirés de cette étude parce qu'ils devaient recevoir un traitement de secours contre l'hyperglycémie ou ont abandonné prématurément le traitement, ce qui pourrait avoir introduit des biais découlant de déséquilibres possibles entre les groupes traités.

### **Efficacité**

Aucune des études retenues ne comportait de critères d'évaluation liés aux complications macrovasculaires ou microvasculaires du diabète de type 2 ou à la qualité de vie. Selon un groupe de patients qui a présenté ses observations à l'ACMTS dans le cadre de l'examen de la demande, la qualité de vie est une considération importante.

**Association à une sulfonylurée :** Au cours de l'étude 007, les doses quotidiennes de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine, en association au glyburide ont été supérieures à l'association placebo-glyburide pour ce qui est du taux d'HbA<sub>1c</sub> après 26 semaines selon l'analyse de l'ensemble d'analyse intégral (EAI) (les différences entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] étaient de -0,4 %; intervalle de confiance [IC] de 95 % de -0,6 % à -0,2 % pour l'alogliptine 12,5 mg par rapport au placebo et de -0,5 %; IC de

95 % de -0,7 % à -0,3 % pour l'alogliptine 25 mg par rapport au placebo. Les doses de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine n'ont toutefois pas produit de réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun (GJ) par rapport au placebo.

Selon le groupe de patients qui a présenté ses observations à l'ACMTS dans le cadre de l'examen de la demande, la prise de poids est une importante limite de certains traitements antihyperglycémiants. Au cours de l'étude 007, les variations moyennes ajustées du poids corporel par rapport au départ après 26 semaines ont été de 0,6 kg dans le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine, 0,7 kg dans le groupe recevant 25 mg d'alogliptine et 0,2 kg dans le groupe placebo. Les différences moyennes entre les groupes recevant 12,5 mg ou 25 mg d'alogliptine et le groupe placebo ont été statistiquement significatives (DMMC de 0,8 kg [IC de 95 % de 0,14 kg à 1,46 kg] et 0,9 kg [IC de 95 % de 0,21 kg à 1,54 kg], respectivement).

**Association à la metformine :** Au cours de l'étude 008, les doses quotidiennes de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine, en association à la metformine, ont été supérieures au placebo pour ce qui est du taux d'HbA<sub>1c</sub> après 26 semaines selon l'analyse de l'EAI (DMMC de -0,4 % [IC de 95 % de -0,6 % à -0,2 %] et -0,5 % [IC de 95 % de -0,7 % à -0,3%], respectivement). Les doses de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine ont produit de plus grandes réductions de la GJ que le placebo, et les différences ont été statistiquement significatives (DMMC de -1,04 mmol/L [IC de 95 % de -1,51 mmol/L à -0,57 mmol/L] et -0,97 mmol/L [IC de 95 % de -1,44 mmol/L à -0,49 mmol/L], respectivement). Les variations moyennes ajustées du poids corporel par rapport au départ après 26 semaines ont été de -0,4 kg dans le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine, -0,7 kg dans le groupe recevant 25 mg d'alogliptine et -0,4 kg dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives quant à la variation du poids corporel entre la dose de 12,5 mg d'alogliptine et le placebo (DMMC de 0,0 kg; IC de 95 % de -0,7 kg à 0,7 kg) et entre la dose de 25 mg d'alogliptine et le placebo (DMMC de -0,3 kg; IC de 95 % de -0,9 kg à 0,4 kg).

Au cours de l'étude 305, les doses quotidiennes de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine, en association à la metformine, n'ont pas été inférieures à l'association glipizide-metformine pour ce qui est du taux d'HbA<sub>1c</sub> après 52 semaines selon l'analyse de l'ensemble conforme au protocole (ECP) (DMMC de -0,09 % [IC de 98,75 % unilatéral de 0,03 %] et -0,03 % [IC de 95 % unilatéral de 0,06 %], respectivement). Les doses quotidiennes de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine n'étaient pas non plus inférieures au glipizide après 104 semaines (DMMC de -0,09 % [IC de 98,75 % unilatéral de 0,04 %] et -0,13 % [IC de 98,75 % unilatéral de -0,01 %], respectivement). Après 52 et 104 semaines, les doses quotidiennes de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine avaient produit de plus grandes réductions de la GJ que le placebo, et les différences étaient statistiquement significatives. Les variations moyennes ajustées du poids corporel par rapport au départ après 52 semaines ont été de -0,65 kg dans le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine, -0,71 kg dans le groupe recevant 25 mg d'alogliptine et 0,86 kg dans le groupe recevant le glipizide. Les différences moyennes ajustées entre les doses de 12,5 mg et 25 mg d'alogliptine et le glipizide ont été statistiquement significatives (DMMC de -1,51 kg [IC de 95 % de -1,79 kg à -1,231 kg] et -1,58 kg [IC de 95 % de -1,86 kg à -1,30 kg], respectivement). Les résultats étaient semblables après 104 semaines.

Au cours de l'étude 302\_MET, le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 500 mg de metformine deux fois par jour et le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 1 000 mg de metformine deux fois par jour ont été associés, après 26 semaines, à de plus grandes réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ que les groupes recevant une monothérapie par 500 ou 1 000 mg de metformine, et les différences étaient statistiquement significatives (DMMC de -0,6 % [IC de 95 % de -

0,9 % à -0,3 %] et -0,4 % [IC de 95 % de -0,7 % à -0,2 %], respectivement). Les deux bithérapies ont aussi été associées à des réductions statistiquement significatives de la GJ par rapport aux monothérapies par 500 ou 1 000 mg de metformine. Les différences moyennes ajustées entre l'association de 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour à 500 mg de metformine deux fois par jour et la monothérapie par 500 mg de metformine et entre l'association de 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour à 1 000 mg de metformine deux fois par jour et la monothérapie par 1 000 mg de metformine n'ont pas été statistiquement significatives.

### Effets néfastes

**Association à une sulfonylurée :** Au cours de l'étude 007, il y a eu un effet indésirable grave (EIG) chez 11 patients du groupe traité par 12,5 mg d'alogliptine (5,4 %) et du groupe traité par 25 mg d'alogliptine (5,6 %), par rapport à deux patients du groupe placebo (2,0 %). Il n'y a pas eu de décès au cours de l'étude 007. Selon le groupe de patients qui a communiqué ses observations au PCEM, l'hypoglycémie est un obstacle important à la maîtrise de la glycémie. Il y a eu au moins un épisode d'hypoglycémie chez 32 patients (15,8 %) traités par 12,5 mg d'alogliptine, 19 patients (9,6 %) traités par 25 mg d'alogliptine et 11 patients (11,1 %) du groupe placebo.

**Association à la metformine :** Au cours de l'étude 008, il y a eu un EIG chez huit patients (3,9 %) traités par 12,5 mg d'alogliptine, six patients (2,8 %) traités par 25 mg d'alogliptine et quatre patients (3,8 %) du groupe placebo. Il y a eu un décès au cours de l'étude 008 (dans le groupe traité par 12,5 mg d'alogliptine). Il y a eu au moins un épisode d'hypoglycémie chez deux patients (0,9 %) traités par 12,5 mg d'alogliptine et trois patients (2,9 %) du groupe placebo, mais aucun chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine.

Au cours de l'étude 305, il y a eu un EIG chez 11 % des patients traités par 25 mg d'alogliptine, 9,9 % des patients traités par 12,5 mg d'alogliptine et 9,3 % des patients traités par le glipizide. Il y a eu onze décès au cours de l'étude 305, soit trois (0,3 %) dans le groupe traité par 12,5 mg d'alogliptine, trois (0,3 %) dans le groupe traité par 25 mg d'alogliptine et cinq (0,6 %) dans le groupe traité par le glipizide. Il y a eu au moins un épisode d'hypoglycémie chez 22 patients (2,5 %) traités par 12,5 mg d'alogliptine, 12 patients (1,4 %) traités par 25 mg d'alogliptine et 202 patients (23,2 %) traités par le glipizide.

Au cours de l'étude 302\_MET, la proportion des patients ayant présenté un EIG a été semblable dans les groupes recevant une bithérapie et dans les groupes recevant une monothérapie par la metformine. Il y a eu un EIG chez deux patients (1,9 %) du groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 500 mg de metformine deux fois par jour, deux patients (1,8 %) du groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 1 000 mg de metformine deux fois par jour, deux patients (1,8 %) du groupe recevant 500 mg de metformine, deux patients (1,8 %) du groupe recevant 1 000 mg de metformine et trois patients (2,8 %) du groupe placebo. Il n'y a pas eu de décès au cours de cette étude. L'association alogliptine-metformine a eu tendance à être associée à davantage de retraits en raison des effets indésirables (RREI) que la monothérapie par la metformine : le pourcentage de RREI a été de 4,7 % dans le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 500 mg de metformine deux fois par jour et 9,6 % dans le groupe recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 1 000 mg de metformine deux fois par jour, par rapport à 2,8 % et 1,8 % dans les groupes recevant 500 mg et 1 000 mg de metformine, respectivement. Il y a eu un épisode d'hypoglycémie chez deux patients (1,9 %) recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 500 mg de metformine deux fois par jour, six patients (5,3 %) recevant 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour et 1 000 mg de metformine deux fois par jour, sept patients (6,3 %) recevant 1 000 mg de metformine deux fois par jour, deux patients (1,8 %) recevant 500 mg de metformine deux fois par jour et un patient (1,8 %) recevant le placebo.

La monographie de tous les inhibiteurs de la DPP-4 homologués au Canada contient une mise en garde relative au risque de pancréatite. Il n'y a pas eu de cas de pancréatite au cours des études 007 et 008 et, au cours des deux autres études, il y a eu des cas isolés de pancréatite sans lien manifeste avec l'alogliptine. Les récentes évaluations exhaustives de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments (AEM) ont conclu que selon les données actuelles, il n'y a pas de rapport de causalité entre les médicaments qui agissent sur les incrélines et la pancréatite ou le cancer du pancréas.

### Autres considérations

#### Effacité et innocuité relatives de l'alogliptine et des autres inhibiteurs de la DPP-4

On n'a pas repéré d'essais comparant l'alogliptine aux autres inhibiteurs de la DPP-4 commercialisés au Canada, mais le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau (MAR) sur l'efficacité et l'innocuité relatives des inhibiteurs de la DPP-4 administrés seuls ou en association à un médicament (la metformine ou une sulfonilurée) ou à deux médicaments (la metformine et une sulfonilurée). La MAR n'a pas fait ressortir de différences pour ce qui est de la maîtrise de la glycémie, de la prise de poids ou de l'hypoglycémie entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 quand ils sont associés à un autre médicament; mais l'analyse ne permettait pas de conclure que les médicaments étaient non inférieurs ou semblables. Le fabricant a présenté une seconde MAR évaluant l'efficacité et l'innocuité relatives de l'alogliptine et des autres inhibiteurs de la DPP-4 administrés en association à un autre médicament (soit la metformine quand une sulfonilurée ne convient pas ou une sulfonilurée quand la metformine ne convient pas). Cette MAR a donné des résultats semblables à ceux de l'analyse originale, n'ayant pas fait ressortir de différence significative quant à la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ. Cette analyse est toutefois allée plus loin, démontrant qu'il y avait une forte probabilité (allant de 64 % à 100 %, selon la comparaison et selon qu'on utilisait un modèle à effets fixes ou à effets aléatoires) que l'alogliptine ait des effets sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> semblables à ceux des autres inhibiteurs de la DPP-4, la marge ayant été de 0,3 %. L'association alogliptine-metformine a en outre donné des résultats favorables pour ce qui est de la prise de poids par rapport à la saxagliptine et pour ce qui est de l'hypoglycémie par rapport à la sitagliptine et à la saxagliptine, mais le seuil de signification statistique n'a été atteint pour aucune autre comparaison entre les effets sur le poids et l'hypoglycémie de l'alogliptine et des autres inhibiteurs de la DPP-4.

**Innocuité cardiovasculaire :** Au cours de l'étude EXAMINE (ayant comparé les effets cardiovasculaires de l'alogliptine à ceux de la norme de soins chez 5 380 patients atteints de diabète de type 2 et d'un syndrome coronarien aigu), on a comparé l'alogliptine à un placebo en association à la norme de soins. L'objectif primaire de cette étude était de démontrer la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo pour ce qui est de la survenue d'événements indésirables cardiaques majeurs chez des patients à haut risque atteints de diabète de type 2. Le rapport des risques instantanés pour le critère d'évaluation composite primaire composé d'événements indésirables cardiaques majeurs (0,96; IC de 95 % unilatéral de 1,16) a confirmé l'hypothèse de non-infériorité. La DMMC pour ce qui est de la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au départ entre l'alogliptine et le placebo a été de -0,4 % (IC de 95 % de -0,4 % à -0,3 %). Le profil d'innocuité global de l'alogliptine a été semblable à celui du placebo pendant toute la durée de l'étude et il n'a pas semblé y avoir de différences entre les deux groupes quant aux taux d'EIG.

### Association alogliptine-metformine-sulfonylurée

Faute d'essai sur l'association alogliptine-metformine-sulfonylurée, le fabricant a présenté une analyse exploratoire ultérieure sur un sous-groupe de patients de l'essai EXAMINE ayant reçu une trithérapie. Dans le sous-groupe de patients qui recevaient la metformine et une sulfonylurée au départ, la différence moyenne ajustée entre l'alogliptine et le placebo était [REDACTÉ]. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par l'alogliptine et le groupe placebo pour ce qui est de l'incidence globale des effets indésirables [REDACTÉ] dans le sous-groupe recevant l'association metformine-sulfonylurée. L'incidence de l'hypoglycémie a été de [REDACTÉ]. Comme ces résultats sont ceux d'une analyse ultérieure, ils doivent être interprétés avec prudence.

### Conclusions

Le présent examen sur l'association de l'alogliptine à la metformine ou à une sulfonylurée a porté sur quatre ECR à double insu contrôlés par placebo ou par substance active. Au cours de tous les essais, l'alogliptine a été associée à des réductions légères, mais cliniquement pertinentes du taux d'HbA<sub>1c</sub> (allant de 0,4 % à 0,6 %). Le seul essai contrôlé par substance active sur la bithérapie a démontré la non-infériorité de l'association alogliptine-metformine par rapport à l'association glipizide-metformine, mais on se demandait si, au cours de cette étude, l'algorithme d'augmentation prudente de la dose de glipizide et les doses moyennes de glipizide relativement faibles n'avaient pas faussé les résultats et favorisé la démonstration de la non-infériorité. Les essais retenus ne présentaient pas de données sur les complications à long terme du diabète ni sur la qualité de vie. L'alogliptine a produit une légère prise de poids par rapport au placebo en association à une sulfonylurée, n'a pas eu d'effet sur le poids par rapport au placebo en association à la metformine et a été associée à une plus faible prise de poids qu'une sulfonylurée en association à la metformine. L'alogliptine n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie davantage que le placebo en association à la metformine ou à une sulfonylurée, mais a été associée à un plus faible risque d'hypoglycémie qu'une sulfonylurée en association à la metformine. Il n'y a pas eu de lien manifeste entre l'alogliptine et d'autres effets indésirables. L'essai EXAMINE, qui visait à confirmer l'innocuité cardiovasculaire de l'alogliptine administrée en association à divers traitements contre le diabète, a conclu à la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo pour ce qui est des événements indésirables cardiaques majeurs.

On n'a pas repéré de données probantes provenant de comparaisons directes entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 commercialisés au Canada dans le contexte de la bithérapie par la metformine ou une sulfonylurée. Les MAR présentées par le fabricant donnent à penser qu'il n'y a pas de différences entre les inhibiteurs de la DPP-4 pour ce qui est des effets sur le taux d'HbA<sub>1c</sub>, le poids corporel et l'hypoglycémie, et qu'il y a une forte probabilité que l'association de l'alogliptine à la metformine ou à une sulfonylurée réduise le taux d'HbA<sub>1c</sub> (marge de 0,3 %), de façon similaire aux autres inhibiteurs de la DPP-4 présents sur le marché canadien.

**TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS RELATIFS À L'EFFICACITÉ**

Paramètre	Étude 007			Étude 008		
	12,5 mg d'ALO + GLY (N = 203)	25 mg d'ALO q.d. + GLY (N = 198)	PL + GLY (N = 99)	12,5 mg d'ALO + MET (N = 213)	25 mg d'ALO + MET (N = 210)	PL + MET (N = 104)
Variation de l'HbA <sub>1c</sub> (%) par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> PL	-0,4 <sup>a</sup> (-0,6 à -0,2)	-0,5 <sup>a</sup> (-0,7 à -0,3)	S.O.	-0,5 <sup>a</sup> (-0,7 à -0,3)	-0,5 <sup>a</sup> (-0,7 à -0,3)	S.O.
Variation de la GJ (mmol/L) par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> PL	-0,38 (-1,02 à 0,26)	-0,58 (-1,22 à 0,05)	S.O.	-1,04 <sup>a</sup> (-1,51 à -0,57)	-0,97 <sup>a</sup> (-1,44 à -0,49)	S.O.
Variation du poids corporel (kg) par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> PL	0,8 <sup>b</sup> (0,14 à 1,46)	0,9 <sup>b</sup> (0,21 à 1,54)	S.O.	0,0 (-0,7 à 0,7)	-0,3 (-0,9 à 0,4)	S.O.
<b>Étude 305</b>						
	MET + 12,5 mg d'ALO (N = 867)		MET + 25 mg d'ALO (N = 867)		MET + GLZ (N = 859)	
Variation de l'HbA <sub>1c</sub> après 52 semaines par rapport au départ, DMMC <i>versus</i> GLZ <sup>c</sup> (IC de 98,75 % unilatéral)	-0,1 <sup>d</sup> (0,00)		-0,03 <sup>d</sup> (0,06)		S.O.	
Variation de l'HbA <sub>1c</sub> après 104 semaines par rapport au départ, DMMC <i>versus</i> GLZ <sup>c</sup> (IC de 98,75 % unilatéral)	-0,1 <sup>d</sup> (0,04)		-0,1 <sup>d</sup> (-0,01)		S.O.	
Variation de la GJ après 52 semaines par rapport au départ, DMMC <i>versus</i> GLZ (IC de 95 %)	-0,33 (-0,52 à -0,14)		-0,02 (-0,03 à -0,01)		S.O.	
Variation de la GJ après 104 semaines par rapport au départ, DMMC <i>versus</i> GLZ (IC de 95 %)	-0,35 <sup>a</sup> (-0,55 à -0,15)		-0,02 <sup>a</sup> (-0,03 à -0,01)		S.O.	
Variation du poids corporel après 52 semaines par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> MET + GLZ	-1,52 <sup>a</sup> (-1,846 à -1,198)		-1,80 <sup>a</sup> (-2,122 à -1,473)		S.O.	
Variation après 104 semaines par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %)	N.P.		N.P.		N.P.	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR NESINA

Étude 302_MET					
	500 mg de MET b.i.d. (N = 114)	1 000 mg de MET b.i.d. (N = 111)	12,5 mg d'ALO + 500 mg de MET b.i.d. (N = 111)	12,5 mg d'ALO + 1 000 mg de MET b.i.d. (N = 114)	PL (N = 109)
Variation de l'HbA <sub>1c</sub> par rapport au départ, DMMC (IC de 97,5 %) <i>versus</i> 500 mg de MET	S.O.	S.O.	-0,6 <sup>a</sup> (-0,9 à -0,3)	S.O.	S.O.
Variation de l'HbA <sub>1c</sub> par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> 1 000 mg de MET	S.O.	S.O.	-0,4 <sup>a</sup> (-0,7 à -0,2)	S.O.	S.O.
Variation de la GJ par rapport au départ, DMMC (IC de 97,5 %) <i>versus</i> 500 mg de MET	S.O.	S.O.	-1,12 <sup>e</sup> (-1,81 à -0,43)	S.O.	S.O.
Variation de la GJ par rapport au départ, DMMC (IC de 97,5 %) <i>versus</i> 1 000 mg de MET	S.O.	S.O.	S.O.	-0,78 <sup>b</sup> (-1,45 à -0,10)	S.O.
Variation par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> 500 mg de MET	S.O.	S.O.	S.O.	0,1 (-0,7 à 0,8)	S.O.
Variation par rapport au départ, DMMC (IC de 95 %) <i>versus</i> 1 000 mg de MET	S.O.	S.O.	0,3 (-0,5 à 1,1)	-0,3 (-1,1 à 0,5)	S.O.

ALO : alogliptine; b.i.d. : deux fois par jour; DMMC : différence entre les moyennes des moindres carrés; GJ : glycémie à jeun; GLY : glyburide; GLZ : glipizide; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; IC : intervalle de confiance; MET : metformine; N.P. : non précisée; PL : placebo; q.d. : une fois par jour; S.O. : sans objet.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Au cours de l'étude 305, on a testé une marge de non-infériorité de 0,3 % avec un niveau de signification unilatéral de 0,0125.

<sup>d</sup> Non-infériorité démontrée.

<sup>e</sup>  $p < 0,01$ .

**TABLEAU 2 : SOMMAIRE DES EFFETS NÉFASTES**

Paramètre	Étude 007			Étude 008		
	12,5 mg d'ALO + GLY (N = 203)	25 mg d'ALO q.d. + GLY (N = 198)	PL + GLY (N = 99)	12,5 mg d'ALO + MET (N = 213)	25 mg d'ALO + MET (N = 210)	PL + MET (N = 104)
EIG	11 (5,4)	11 (5,6)	2 (2,0)	6 (2,8)	8 (3,9)	4 (3,8)
RREI	5 (2,5)	4 (2,0)	2 (2,0)	7 (3,3)	4 (1,9)	1 (1,0)
Décès	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Hypoglycémie	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	0	3 (2,9)
Étude 305						
	MET + 12,5 mg d'ALO (N = 867)	MET + 25 mg d'ALO (N = 867)	MET + GLZ (N = 859)			
EIG	86 (9,9)	97 (11,0)	81 (9,3)			
RREI	59 (6,8)	74 (8,4)	82 (9,4)			
Décès	3 (0,3)	3 (0,3)	5 (0,6)			
Hypoglycémie	18 (2,1)	6 (0,7)	91 (10,5)			
Étude 302_MET						
	500 mg de MET b.i.d. (N = 114)	1 000 mg de MET b.i.d. (N = 111)	12,5 mg d'ALO + 500 mg de MET b.i.d. (N = 111)	12,5 mg d'ALO + 1 000 mg de MET b.i.d. (N = 114)	PL (N = 109)	
EIG	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)	
RREI <sup>a</sup>	3 (2,8)	2 (1,8)	5 (4,7)	11 (9,6)	5 (4,7)	
Décès	0	0	0	0	0	
Hypoglycémie	2 (1,8 %)	7 (6,3 %)	2 (1,9 %)	6 (5,3 %)	1 (0,9 %)	

ALO : alogliptine; b.i.d. : deux fois par jour; EI : effet indésirable; EIG : effet indésirable grave; GLY : glyburide;

GLZ : glipizide; MET : metformine; PL : placebo; q.d. : une fois par jour; RREI : retrait en raison des effets indésirables.

<sup>a</sup> Le nombre de patients du groupe placebo qui ont abandonné le traitement en raison d'un EI n'est pas le même dans le tableau ci-dessus (n = 5) que selon les données sur le sort des patients (n = 4), car un patient a été retiré de l'étude par l'investigateur principal (en raison de l'hyperglycémie).