



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Aout 2015

Médicament	pasiréotide injectable (Signifor) (0,3 mg/mL, 0,6 mg/mL et 0,9 mg/mL)
Indication	Traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou s'est soldée par un échec, tant et aussi longtemps que des bienfaits cliniques sont obtenus.
Demande d'inscription	Traitement des patients atteints de la maladie de Cushing chez qui un traitement médical convient.
Fabricant(s)	Novartis Pharmaceuticals 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'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.

SOMMAIRE

Introduction

La maladie de Cushing est une rare maladie causée par l'exposition persistante à une quantité excessive de glucocorticoïdes par suite de la sécrétion anormale de la corticotrophine (ACTH) par un adénome hypophysaire^{1,2,2-8}. Les principaux signes et symptômes cliniques comprennent obésité, hypertension, maladie cardiovasculaire, intolérance au glucose, dyslipidémie, fatigue, faiblesse musculaire, diverses manifestations cutanées, troubles neuropsychologiques, perte osseuse et fonction immunitaire limitée^{1,2,5,7-9}. La maladie de Cushing est associée à une baisse de la qualité de vie (QV) et à une hausse de la mortalité, surtout en raison de ses complications cardiovasculaires^{2,5,7,8}. Le traitement de premier recours est la résection chirurgicale de la tumeur hypophysaire^{1,4,5,10-12}; toutefois une rémission n'est pas toujours obtenue et, même quand elle l'est, il y a une récurrence chez 25 % des patients à long terme^{1,5,11,12}. Plusieurs médicaments qui ne sont pas approuvés au Canada pour le traitement de la maladie de Cushing sont utilisés en pratique clinique chez des patients atteints de cette maladie, malgré les piètres données probantes sur leur efficacité⁵ et les importantes préoccupations que leur innocuité soulève¹².

Le pasiréotide est un analogue de la somatostatine qui a une forte affinité de liaison pour plusieurs sous-types de récepteurs de la somatostatine qui sont surexprimés par les adénomes sécréteurs d'ACTH à l'origine de la maladie de Cushing^{8,13,14}. L'indication du pasiréotide homologuée par Santé Canada est le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou s'est soldée par un échec, tant et aussi longtemps que des bienfaits cliniques sont obtenus¹³. La dose maximale recommandée est de 0,9 mg deux fois par jour. Le fabricant a demandé le remboursement du pasiréotide pour le traitement des patients atteints de la maladie de Cushing chez qui un traitement médical convient. Le présent examen méthodique a pour objet l'étude des effets avantageux et néfastes du pasiréotide pour le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou s'est soldée par un échec.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique a porté sur un essai non contrôlé, randomisé et à insu partiel commandité par le fabricant. L'étude B2305 (n = 162)¹⁴⁻¹⁸ visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pasiréotide administré à raison de 0,6 ou 0,9 mg deux fois par jour chez des patients atteints de la maladie de Cushing qui n'étaient pas candidats à la chirurgie. Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la proportion des patients qui répondaient au traitement (ou taux de réponse) après six mois, c'est-à-dire chez qui les taux de cortisol libre urinaire (CLU) se normalisaient et la dose de pasiréotide n'était pas augmentée avant six mois. Le fabricant a utilisé un seuil d'efficacité défini au préalable, et approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis, de 15 % de réponders par groupe; les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS ont été incapables de déterminer pourquoi ce seuil avait été utilisé.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation par rapport au départ des taux de CLU, les variations des signes et symptômes cliniques de la maladie de Cushing, les variations de la QV selon un questionnaire sur la QV liée à la santé des patients atteints de la maladie de Cushing, ainsi que la proportion des patients qualifiés de répondeurs, de répondeurs partiels ou de non-répondeurs selon les taux de CLU après six mois, indépendamment des augmentations de la dose, comme suit :

- répondeurs : taux de CLU après six mois inférieurs à la limite supérieure des valeurs normales
- répondeurs partiels : taux de CLU après six mois dépassant la limite supérieure des valeurs normales, mais ayant baissé d'au moins 50 % par rapport au départ
- non-répondeurs : patients qui ne satisfaisaient pas aux critères de réponse ou de réponse partielle après six mois.

Le pasiréotide a été administré à double insu pendant trois mois. Les patients qui répondaient aux critères d'amélioration prédéfinis ont continué de prendre à double insu la même dose du médicament pendant trois autres mois. Chez les autres patients, l'insu a été levé au bout de trois mois et la dose de pasiréotide a été augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. Au bout de six mois, l'insu a été levé chez tous les patients et on a examiné le critère d'évaluation primaire. On a ensuite entrepris une phase de traitement ouvert d'une durée de six mois pendant laquelle la dose de pasiréotide pouvait être augmentée par paliers de 0,3 mg deux fois par jour (jusqu'à concurrence de 1,2 mg deux fois par jour) si le taux de CLU était supérieur aux valeurs normales ou réduite par paliers de 0,3 mg deux fois par jour à tout moment en cas de toxicité inacceptable.

Une des principales limites de l'étude B2305 était l'absence de groupe témoin; plus particulièrement, comme elle ne comportait pas de groupe placebo, il est difficile de déterminer avec précision l'ampleur de l'effet du pasiréotide pour ce qui est de l'efficacité et des effets néfastes. Plusieurs autres limites ont été cernées, notamment les taux élevés d'abandon du traitement, les variations de la dose et l'exclusion des patients atteints de diabète non maîtrisé ou présentant une insuffisance cardiovasculaire ou hépatique cliniquement significative. En raison de ces limites, l'innocuité et l'efficacité du pasiréotide en pratique clinique pourraient être différentes de celles observées au cours de l'étude.

Efficacité

Variations des taux de cortisol

Le Tableau 1 présente un sommaire des principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude B2305. Les taux de réponse après six mois étaient de 14,6 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 7,0 à 22,3) dans le groupe recevant 0,6 mg de pasiréotide deux fois par jour et de 26,3 % (IC de 95 % de 16,6 à 35,9) dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour. Par conséquent, le seuil d'efficacité défini au préalable (taux de réponse de 15 %) n'a été atteint que dans le groupe recevant 0,9 mg de pasiréotide deux fois par jour. Si le seuil n'a pas été atteint dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour, c'est peut-être parce qu'on utilisait une dose plus faible chez de nombreux patients ou parce que les taux de CLU au départ étaient élevés (les patients dont les taux de CLU sont plus élevés répondent moins bien au traitement que ceux dont les taux de CLU sont plus bas). Chez plusieurs patients des deux groupes, on a ajusté la dose en raison d'une réponse insuffisante ou d'une toxicité inacceptable, ce qui influe sur l'interprétation des résultats ci-dessus. De plus, les taux élevés d'abandon du traitement pourraient aussi avoir introduit un biais, mais on ignore leur impact réel sur les estimations de l'efficacité.

La catégorisation des patients selon la réponse clinique après six mois a révélé que le taux de réponse au traitement (normalisation des taux de CLU indépendamment de l'augmentation de la dose) était respectivement de 15,9 % et 28,8 % dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour et le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour. Il y a eu une réponse partielle (réduction de 50 % des taux de CLU) chez respectivement 18,3 % et 12,5 % des patients dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour et le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour. La normalisation des taux de cortisol est conforme aux objectifs thérapeutiques cliniques, mais selon l'expert clinicien consulté par le PCEM, une réduction de 50 % des taux de CLU ne témoigne pas d'une bonne réponse au traitement en pratique clinique, à moins qu'elle soit accompagnée d'atténuations marquées des signes et symptômes cliniques de la maladie.

Il y a eu des réductions considérables des taux de CLU dans les deux groupes traités chez les patients ayant poursuivi l'essai en vue de l'analyse secondaire. Plus précisément, la variation moyenne par rapport au départ dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour a été de -28 % (IC de 95 % de -56 à 1) et -41 % (IC de 95 % de -66 à -17) après six et douze mois, respectivement. Dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour, la variation moyenne des taux de CLU a été de -48 % (IC de 95 % de -57 à -40) et -55 % (IC de 95 % de -65 à -44) après six et douze mois, respectivement.

On disposait de données à long terme, soit celles de la phase de prolongation (jusqu'au 24^e mois) de l'étude B2305. Relativement peu de patients (24,7 %) ont poursuivi le traitement pendant 24 mois. La proportion des patients qui répondaient au critère de réponse au traitement a baissé dans les deux groupes du 12^e au 24^e mois et, après 24 mois, le seuil d'efficacité défini au préalable (taux de réponse de 15 %) n'était atteint dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Résultats cliniques

Les résultats cliniques étaient des critères d'évaluation secondaires de l'étude B2305, malgré leur grande importance pour les patients (selon les commentaires de patients reçus par l'ACMTS). L'expert consulté par les examinateurs du PCEM a indiqué que les variations des signes et symptômes de la maladie de Cushing observées au cours de l'étude B2305 seraient considérées comme petites en pratique clinique; toutefois, les améliorations de la tension artérielle (-6,8/-4,2 mm Hg dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour; -11,4/-5,0 mm Hg dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour), du score de l'inventaire de dépression de Beck (-4,6 ± 9,5 dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour; -5,5 ± 8,8 dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour) et du score de l'échelle d'hirsutisme de Ferriman-Gallwey dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour (-2,4 ± 47) seraient probablement jugées importantes pour les patients. Dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour, les variations moyenne et médiane après six mois par rapport au départ du score du questionnaire sur la QV liée à la santé des patients atteints de la maladie de Cushing étaient respectivement de 6,2 et 7,3; après douze mois, les valeurs correspondantes étaient de 9,4 et 10,4. Dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour, les variations moyenne et médiane par rapport au départ étaient respectivement de 12,9 et 8,3 après six mois et de 12,8 et 9,4 après douze mois. Si on considère que la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour cet instrument est de 10,1^{19,20}, il se pourrait que les améliorations de la QV aient été cliniquement significatives dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour. Toutefois, comme on l'a fait remarquer ci-dessus, l'absence de groupe témoin empêche de tirer des conclusions rigoureuses quant aux effets du pasiréotide sur la QV. De plus, pour tous les critères d'évaluation secondaires, l'analyse n'a porté que sur un petit nombre de patients, ce qui produit une variabilité considérable qui limite l'interprétation des résultats. Enfin, il faut souligner que le lien entre les critères d'évaluation de l'efficacité et la dose n'est pas très clair, parce que les doses utilisées ont varié de 0,3 mg à 1,2 mg deux fois par jour en raison de l'ajustement des doses dans chaque groupe.

Effets néfastes

Le Tableau 1 présente un sommaire des principaux effets néfastes. Aucun décès n'a été signalé. Il y a eu des effets indésirables graves (EIG) chez au total 23 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 26 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour; les EIG les plus souvent signalés (< 4 % des patients de chaque groupe) ont été le syndrome de Cushing hypophysaire, le diabète sucré, l'hyperglycémie, la cholélithiase et l'insuffisance surrénalienne. Il y a eu des effets indésirables (EI) chez au total 98 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 99 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour; seize et 19 % pour cent des patients recevant 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement, se sont retirés de l'étude en raison des effets indésirables. Bien que la dose de pasiréotide recommandée par Santé Canada soit de 0,6 mg à 0,9 mg deux fois par jour, les sujets de l'étude B2305 ont reçu des doses allant de 0,3 à 1,2 mg deux fois par jour. Par conséquent, le profil d'innocuité du pasiréotide en situation réelle pourrait différer de celui observé au cours de l'étude.

Il y a eu plusieurs effets indésirables notables. Les troubles du métabolisme du glucose sont particulièrement pertinents, car ils sont courants chez les patients atteints de la maladie de Cushing. Il y a eu des EI liés à l'hyperglycémie chez 74 % et 71 % des patients recevant 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement, même si un diabète non maîtrisé au moment de la présélection était un critère d'exclusion. La dernière mesure disponible de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) était d'au moins 7 % chez au total 40 % des patients et le taux d'HbA_{1c} moyen dans les deux groupes est passé de 5,8 % au départ à plus de 7 % pendant l'étude, ce qui témoigne d'un équilibre glycémique insuffisant selon les Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète²¹ et l'expert clinicien consulté par l'équipe du PCEM. Plus de 40 % des patients ont reçu un traitement concomitant par la metformine, pourcentage plus élevé qu'avant le début de l'étude (18 % et 13 % des patients dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement). Au total, 18 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 25 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour ont reçu un traitement concomitant par des sulfonylurées, mais avant le début de l'étude, seuls des patients (4 %) du groupe traité par 0,6 mg deux fois par jour recevaient ces médicaments. Au départ, moins de 5 % de tous les patients étaient insulinotraités, mais après le traitement par le pasiréotide, cette proportion était 3,5 fois plus élevée.

Il y a aussi eu un risque notable d'hépatotoxicité et de cardiotoxicité. Il y a eu des EI sur la vésicule biliaire et la bile chez au total 33 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 36 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour, et il y a eu des EI liés à l'innocuité pour le foie chez respectivement 21 % et 11 % des patients. Des EI liés à une bradycardie ont été observés chez 18 % et 10 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement, et la proportion des patients présentant des EI liés à un allongement de l'intervalle QT a atteint 7 % et 9 %, respectivement. Un hypocortisolisme a été signalé chez 9 % des patients recevant 0,6 mg de pasiréotide deux fois par jour et 8 % des patients recevant 0,9 mg de pasiréotide deux fois par jour; parmi ces patients, respectivement 5 % et 6 % ont présenté une insuffisance hypophysaire.

Les données supplémentaires sur l'innocuité obtenues au cours de la phase de prolongation à long terme de l'étude B2305 ont été conformes à celles sur les effets néfastes obtenues au cours de l'étude principale.

Conclusions

Les résultats d'une seule étude non contrôlée et à insu partiel (B2305) indiquent que le traitement des patients atteints de la maladie de Cushing par une dose de pasiréotide de jusqu'à 0,9 mg deux fois par jour pendant six mois était associé à un taux de réponse supérieur au seuil d'efficacité défini au préalable (taux de réponse de 15 %), mais la raison du choix de ce seuil n'est pas claire. Le seuil d'efficacité défini au préalable n'a pas été atteint dans le groupe traité par 0,6 mg deux fois par jour au cours de l'étude B2305, mais dans ce groupe, les patients avaient au départ des taux de CLU élevés et une proportion significative des patients ont reçu 0,3 mg plutôt que 0,6 mg de pasiréotide deux fois par jour. Le traitement par le pasiréotide a été associé à une réduction considérable (de jusqu'à 55 % par rapport au départ) des taux de CLU après douze mois, mais la plupart des patients (60 %) ont abandonné le traitement avant le douzième mois. La maladie de Cushing est chronique, mais on n'est pas certain que l'efficacité du pasiréotide se maintienne à long terme, car après 24 mois de suivi, le seuil d'efficacité n'était atteint dans ni l'un ni l'autre des groupes et peu de patients (< 10 % après 36 mois) ont poursuivi le traitement par le pasiréotide pendant la phase de suivi à long terme de l'étude B2305. Il y a eu des améliorations de la QV liée à la santé, résultat particulièrement important pour les patients, dans le groupe recevant 0,9 mg de pasiréotide deux fois par jour, mais pas dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour. Le traitement par le pasiréotide a aussi été associé à des atténuations de plusieurs des signes et symptômes de la maladie de Cushing : il y a eu une réduction de la tension artérielle ainsi que des scores de la dépression et de l'hirsutisme. Plusieurs effets néfastes notables ont été associés au pasiréotide, dont hyperglycémie, augmentation des taux d'HbA_{1c}, hépatotoxicité et EI cardiovasculaires. Les plus importantes limites de l'étude B2305 sont l'absence de groupe témoin, les taux élevés d'abandon du traitement et l'utilisation de doses de pasiréotide qui ne correspondent pas aux doses recommandées.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

	Étude B2305	
	0,6 mg de pasiréotide (N = 82)	0,9 mg de pasiréotide (N = 80)
Proportion de patients répondant au traitement après 6 mois (CLU dans la plage des valeurs normales; pas d'augmentation de la dose)		
N (%)	12 (14,6)	21 (26,3)
IC de 95 %	7,0 à 22,3	16,6 à 35,9
Variation du taux de CLU par rapport au départ		
Départ, moyenne ± ET (nmol/24 h)	1 156 ± 2 630	782 ± 926
6^e mois	N = 56	N = 55
Valeur moyenne ± ET (nmol/24 h)	366 ± 330	379 ± 753
Pourcentage moyen de variation ± SD	-28 ± 104	-48 ± 30
IC de 95 %	-56 à 1	-57 à -40
12^e mois	N = 39	N = 38
Valeur moyenne ± ET (nmol/24 h)	352 ± 394	274 ± 555
Pourcentage moyen de variation ± SD	-41 ± 77	-55 ± 32
IC de 95 %	-66 to -17	-65 to -44
Variation par rapport au départ du score du questionnaire sur la QVLS des patients atteints de la maladie de Cushing		
6^e mois	N = 56	N = 55
Variation moyenne ± ET	6,2 ± 16	12,9 ± 14,8
Variation médiane	7,3	8,3

SOMMAIRE DU PCEM SUR SIGNIFOR

	Étude B2305	
	0,6 mg de pasiréotide (N = 82)	0,9 mg de pasiréotide (N = 80)
12^e mois	N = 36	N = 38
Variation moyenne ± ET	9,4 ± 17,4	12,8 ± 20,4
Variation médiane	10,4	9,4
Principaux effets néfastes		
Mortalité, n (%)	0	0
EIG, n (%)	19 (23,2)	21 (26,3)
EI, n (%)	80 (97,6)	79 (98,8)
RREI, n (%)	13 (15,9)	15 (18,8)
Effets néfastes notables		
EI liés à l'hyperglycémie, n (%)	61 (74,4)	57 (71,3)
Variation de l'HbA _{1c}		
Départ, moyenne ± ET	5,83 ± 0,78	5,76 ± 0,79
6 ^e mois, moyenne ± ET	7,24 ± 1,42	7,34 ± 1,18
12 ^e mois, moyenne ± ET	7,25 ± 1,32	7,21 ± 1,60
Sous-groupes d'HbA_{1c}, n (%)^a		
HbA _{1c} ≤ 6 %	20 (24,4)	19 (23,8)
6 % < HbA _{1c} < 7 %	26 (31,7)	25 (31,3)
7 % ≤ HbA _{1c} < 9 %	27 (32,9)	27 (33,8)
HbA _{1c} ≥ 9 %	5 (6,1)	5 (6,3)
EI sur la vésicule biliaire et la bile, n (%)	27 (32,9)	29 (36,3)
EI liés à l'innocuité pour le foie, n (%)	17 (20,7)	9 (11,3)
EI liés à une bradycardie, n (%)	15 (18,3)	8 (10,0)
EI liés à un allongement de l'intervalle QT, n (%)	6 (7,3)	7 (8,8)
Hypocortisolisme, n (%)	7 (8,5)	6 (7,5)

CLU = cortisol libre urinaire; EI = effet indésirable; EIG = effet indésirable grave; ET = écart type; HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RREI = retrait en raison des effets indésirables

^a Selon la dernière valeur disponible

Sources : Présentation au Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS en 2014; Compte rendu d'étude clinique, 2010^{8,18}