



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Sitagliptine (Januvia^{MD} — Merck Frosst Canada Ltd.) Indication — diabète de type 2

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

Les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Robert Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membres absents

D^r Michael Evans

Conflits d'intérêts

Deux membres du CCCEM ont rapporté qu'ils ont servi d'experts cliniques dans le cadre d'études de recherche financées par Merck Frosst Canada Ltd. Leur participation n'a pas été écartée vu que ces recherches n'étaient pas liées à la sitagliptine.

Description du médicament

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), le premier d'une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux. L'inhibition de la DPP-4 empêche la dégradation des polypeptides du type GLP-1 et des polypeptides insulino-tropiques glucose-dépendants des hormones incrétines qui sont impliqués dans l'homéostasie du glucose. La sitagliptine est indiquée en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement par la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le PCEM, et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) et dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'exposé des membres du CCCEM et la discussion subséquente ont porté sur les points suivants :

Justification et besoin thérapeutiques

On rapporte que la prévalence du diabète de type 2 au Canada a été d'environ 4,9 % en 2005. Cependant, on estime que les taux de prévalence seraient sensiblement plus élevés en raison d'une grande partie de la population malade non diagnostiquée. Le diabète de type 2 est un facteur de risque important de la coronaropathie, de la maladie cérébrovasculaire, de la maladie vasculaire périphérique, de l'insuffisance rénale, de la rétinopathie et de la neuropathie.

Essais cliniques

Quatre essais randomisés, en double insu et contrôlés contre placebo chez les patients atteints de diabète de type 2, ont été évalués. La dose de sitagliptine de 100 mg par jour a été évaluée sur quelque 2 255 patients dont le taux d'HbA1c est égal ou supérieur à 7 % et égal ou inférieur à 11 % dans le cadre d'essais allant de 18 à 30 semaines. Un essai comprend une extension active et comparative en aveugle allant jusqu'à 54 semaines. Dans trois études, les patients reçoivent ≥ 1 500 mg de metformine par jour en association avec la sitagliptine ou le placebo. La quatrième étude porte sur des doses fixes de metformine, soit 500 mg deux fois par jour ou 1 000 mg deux fois par jour, en association avec la sitagliptine ou le placebo. Cette étude a six groupes, dont deux qui n'ont pas été évalués en raison de la dose de sitagliptine, qui était supérieure à celle approuvée.

Comparateurs

Les quatre essais ont le placebo avec la metformine comme comparateur. L'un des essais comprend en outre un groupe traité par la rosiglitazone, mais il n'est pas conçu pour comparer la sitagliptine et la rosiglitazone.

Critères de jugement

Les essais cliniques achevés sur la sitagliptine n'examinent pas la morbidité liée au diabète, la mortalité, la qualité de vie et l'utilisation des ressources sanitaires. Donc, l'on ignore l'effet de la sitagliptine sur ces critères. Les données de mortalité préliminaires, liées à l'intensité du contrôle glycémique avec les hypoglycémiantes oraux, des études ACCORD et ADVANCE semblent contradictoires et un examen de ces données sera essentiel lorsqu'elles seront disponibles.

Les critères de jugement évalués sont la proportion de patients ayant un taux d'HbA1c de moins de 7 %, la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale (deux heures), la fluctuation des lipides, l'activité des cellules bêta, les effets indésirables, les effets indésirables graves, les abandons pour cause d'effet indésirable, l'hypoglycémie et la modification de poids. Bien que le taux d'HbA1c soit la norme reconnue en matière de la mesure du contrôle de la glycémie, c'est un critère de substitution insuffisant pour les événements cliniques liés au diabète dans le diabète de type 2 (il y a eu des études du *United Kingdom Prospective Diabetes Studies* où les réductions de taux d'HbA1c n'ont pas produit les bénéfices cliniques escomptés dans toutes les populations ainsi que d'autres données suggérant un risque cardiovasculaire plus élevé avec les thiazolidinediones en dépit de réductions durables des taux d'HbA1c.)

Efficacité clinique

Tous les essais ont rapporté que la sitagliptine en association avec la metformine, en comparaison à la metformine seule, a entraîné des diminutions statistiquement significatives du taux d'HbA1c de départ allant de -0,51 % à -1,0 % ($p = 0,001$). On a discuté de la valeur

Programme commun d'évaluation des médicaments

clinique de la réduction du taux d'HbA1c relative aux données de l'étude UKPDS et des questions d'innocuité et d'efficacité qui ont été soulevées avec la rosiglitazone. Même si le taux d'HbA1c était plus faible avec la sitagliptine qu'avec le placebo dans ces essais de courte durée, il est incertain si la réduction du taux d'HbA1c sera maintenue dans le temps et si elle sera associée à de meilleurs résultats cliniques.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Aucun essai n'a rapporté de différences statistiquement significatives entre la sitagliptine et le placebo quant aux effets indésirables (y compris l'hypoglycémie, la modification de poids et les événements gastro-intestinaux), aux effets indésirables graves, aux abandons en raison d'événements indésirables, ou à la mortalité. Certaines données avaient tendance à suggérer une augmentation de complications infectieuses (infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires). Il est important de noter le plus grand risque potentiel d'infection car l'enzyme inhibé par la sitagliptine se trouve également dans certains globules blancs et les personnes atteintes de diabète sont à risque accru d'infection. Le Comité a commenté les données d'un essai en monothérapie (ayant certaines limites de conception) étudiant la sitagliptine seule chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison du plus grand nombre de mortalités, d'infarctus du myocarde et de fibrillations auriculaires rapporté chez les patients traités par la sitagliptine.

Coût et évaluation pharmacoéconomique

Le fabricant a soumis un prix confidentiel pour la sitagliptine [REDACTED], lequel est similaire à celui de la rosiglitazone mais supérieur à ceux d'un grand nombre d'autres hypoglycémisants oraux. L'analyse coût-utilité du fabricant d'après le modèle de l'étude UKPDS a comparé la sitagliptine et la metformine à la rosiglitazone ou à la pioglitazone et à la metformine. En raison du manque d'essais cliniques pertinents comprenant des comparateurs et les données cliniques limitées sur les bénéfices et les effets néfastes, surtout vu ce nouveau mécanisme d'action, le Comité croit que les résultats du modèle économique sont forts spéculatifs. Étant donné le manque d'essais cliniques destinés à l'évaluation de cette population de patients utilisant ces médicaments comparateurs, la rentabilité réelle de la sitagliptine est incertaine.

Autres points

- Aucune donnée n'a été présentée évaluant la sitagliptine chez la population pour laquelle le fabricant a demandé couverture (soit les patients sans maîtrise glycémique adéquate malgré un traitement aux doses maximales de metformine et chez qui une sulphonylurée est contre-indiquée ou non tolérée). On a souligné d'autres solutions de traitement pour cette population (par exemple, un changement de traitement à l'insuline en cas de contre-indication d'une sulphonylurée).
- Les quatre essais ont été financés par le fabricant.
- Des données sur l'innocuité à plus long terme sont nécessaires.

Recommandation du CCCEM

Le CCCEM recommande que la sitagliptine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation

- Bien que la sitagliptine en association avec la metformine ait entraîné une diminution du taux de la glycémie et du taux d'HbA1c par rapport à la metformine seule lors des essais de courte durée, des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) n'ont pas étudié l'effet de la sitagliptine sur des critères vasculaires liés au diabète d'importance clinique.
- La sitagliptine n'est pas indiquée chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à aiguë. L'innocuité à long terme de la sitagliptine est incertaine, ce qui revêt une importance critique à la lumière des préoccupations récentes d'innocuité suscitées par d'autres hypoglycémifiants oraux.
- Le fabricant a soumis un prix confidentiel pour la sitagliptine [REDACTED], lequel est plus élevé de ceux d'un grand nombre d'hypoglycémifiants oraux de rechange (les sulphonylurées, la pioglitazone, l'acarbose, le répaglinide). Le fabricant a proposé l'inscription de la sitagliptine sur les listes des médicaments assurés uniquement pour les patients chez qui une sulphonylurée est contre-indiquée ou non tolérée. Cependant, les informations sur l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la sitagliptine chez ces patients sont insuffisantes et on l'ignore sa place dans le traitement par rapport aux agents de rechange moins coûteux.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue par le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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, ni celle d'un laboratoire pharmaceutique.

Le fabricant a pris connaissance du présent document et a demandé le retrait d'informations confidentielles.