



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

DAPAGLIFLOZINE ET CHLORHYDRATE DE METFORMINE

(Xigduo — AstraZeneca)

Indication : le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine (Xigduo) dans le traitement du diabète de type 2 sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère :

Chez le patient traité déjà par la metformine et la dapagliflozine dont l'état est stable, en remplacement de la metformine et de la dapagliflozine utilisées séparément dans l'un ou l'autre des cas que voici :

- La metformine ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique, la sulfonylurée est impensable pour cause de contreindication ou d'intolérance et l'insuline n'est pas une option.
- La metformine et l'insuline ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.

Condition :

Le coût de l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la dapagliflozine et de la metformine utilisées séparément.

Motifs de la recommandation :

1. L'étude D1691C00007 démontre la bioéquivalence de l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine et de ses composants individuels aux doses comparables administrées deux fois par jour à jeun ou avec des aliments. Grâce à ce produit, XigDuo, offert en comprimés renfermant les deux médicaments, le régime thérapeutique est allégé (moins de pilules à prendre chaque jour) et simplifié.
2. L'étude D1691C00003 indique que l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine amène une diminution statistiquement plus grande de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 16 semaines de traitement que ne le font le placebo et la metformine. De plus, l'effet de l'association, en 16 semaines de traitement, sur la glycémie à jeun, le poids et la baisse de l'HbA1c en deçà de 7 % chez des patients dont l'HbA1c est supérieure à 7 % au début du traitement est statistiquement significatif.

Programme commun d'évaluation des médicaments

3. L'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine coute moins cher que ses composants achetés séparément. Les économies annuelles vont de [REDACTED] à [REDACTED] par patient.

Contexte :

Xigduo — association médicamenteuse réunissant la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine — est indiqué en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour qui la dapagliflozine et la metformine sous forme de comprimés distincts permettent de rétablir l'équilibre glycémique.

Xigduo est également indiqué en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dans les cas que voici :

- en association avec une sulfonylurée lorsque la dapagliflozine, la metformine et une sulfonylurée ont permis de rétablir l'équilibre glycémique;
- en association avec la sitagliptine lorsque la dapagliflozine, la metformine et la sitagliptine ont permis de rétablir l'équilibre glycémique;
- en association avec l'insuline lorsque la dapagliflozine, la metformine et l'insuline ont permis de rétablir l'équilibre glycémique.

Xigduo est offert en comprimés oraux renfermant 5 mg/850 mg ou 5 mg/1 000 mg de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine. La fréquence d'administration recommandée selon la monographie est de deux fois par jour.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen de l'information transmise par le fabricant au sujet des preuves cliniques (bioéquivalence, efficacité et innocuité) ayant trait à l'association dapagliflozine/metformine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients atteints de diabète de type 2.

Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts de patients, l'Association canadienne du diabète, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'Association a collecté les points de vue des patients par deux sondages. Voici le résumé de cette information :

- Pour de nombreux patients, les traitements offerts à l'heure actuelle ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique optimal.
- La prise de plusieurs médicaments pose problème à certains patients; le moindre manquement au schéma posologique peut mettre en péril l'équilibre glycémique.
- Le diabète de type 2 mal maîtrisé peut entraîner de graves complications à long terme, notamment la cécité, la maladie cardiaque, des troubles rénaux, des lésions nerveuses et un dysfonctionnement érectile.
- Les fluctuations de la glycémie peuvent perturber le rendement au travail et les activités sociales et familiales, et entraver les activités de la vie quotidienne.
- Le diabète et la stigmatisation qui y est reliée ont des répercussions psychologiques et émotionnelles pour le patient.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle sont nombreux à provoquer un gain de poids notable, de l'hypoglycémie et d'autres effets indésirables.

Bioéquivalence

- L'étude D1691C00007 est une étude pivot canadienne, en mode ouvert, à répartition aléatoire évaluant quatre traitements en quatre périodes selon un chassé-croisé à quatre permutations; elle a pour objectif de déterminer la bioéquivalence entre l'association médicamenteuse dapagliflozine/metformine (5 mg/850 mg) à libération immédiate (Xigduo) et les comprimés distincts de dapagliflozine (5 mg) et de metformine (850 mg) administrés ensemble à jeun ou avec des aliments à des volontaires bien portants.
- Les résultats de l'étude D1691C00007 révèlent que le rapport entre les moyennes géométriques de la surface sous la courbe (SSC) $(_{0-t})$ tant pour la dapagliflozine que pour la metformine est presque à l'unité et que l'intervalle de confiance à 90 % correspondant se situe dans l'écart allant de 0,8 à 1,25. Le rapport des moyennes géométriques de la concentration maximale se situe également dans cet écart, ce qui confirme la bioéquivalence entre les principes actifs de l'association médicamenteuse et les médicaments distincts administrés ensemble avec des aliments ou à jeun. Le comprimé renfermant l'association médicamenteuse et le comprimé renfermant l'un ou l'autre des composants de l'association semblent avoir le même schéma temps concentration moyen lorsqu'ils sont administrés à jeun ou administrés avec des aliments. Ces preuves soutiennent la bioéquivalence de Xigduo et de la metformine et de la dapagliflozine en comprimés distincts.

Essais cliniques

La présente revue systématique du PCEM englobe un essai clinique de phase 3 à double insu, comparatif avec placebo, multicentrique, randomisé et en parallèle, l'étude D1691C00003 (N = 400) qui, au cours d'une période à double insu de 16 semaines, évalue l'efficacité et l'innocuité de régimes thérapeutiques formés de dapagliflozine à la dose de 2,5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour accompagnée de metformine, par comparaison avec le placebo couplé à la metformine dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients traités par la metformine à une dose stable égale ou supérieure à 1 500 mg par jour durant une période minimale de 10 semaines avant l'admission à l'étude et dont l'HbA1c est $\geq 6,7$ % et $\leq 10,5$ % à la sélection ou est $\geq 6,5$ % et $\leq 10,0$ % une semaine avant la répartition aléatoire.

Paramètres d'intérêt

- La maîtrise de la glycémie — la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la période à l'étude, la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 % à l'évaluation finale et la variation de la valeur initiale de la glycémie à jeun.
- Le poids — la variation du poids dans la période à l'étude.
- L'hypoglycémie — les épisodes d'hypoglycémie grave et les épisodes d'hypoglycémie en général.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation de la valeur initiale de l'HbA1c est le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique.

Efficacité

- La diminution de l'HbA1c au terme de 16 semaines est statistiquement significative dans le groupe de la dapagliflozine à raison de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine comparativement au groupe du placebo combiné avec la metformine (variation moyenne

ajustée comparativement au placebo de $-0,35$ [intervalle de confiance (IC) à 95 % de $-0,52$ à $-0,18$]; $P < 0,0001$).

- La proportion de patients dont l'HbA1c est < 7 % la semaine 16 est un paramètre d'intérêt secondaire; cette proportion est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine que dans le groupe du placebo combiné avec la metformine (38,2 % contre 21,4 %; différence moyenne ajustée avec placebo de 16,8 [IC à 95 % de 4,8 à 28,9]; $P = 0,0062$).
- La perte de poids la semaine 16 est statistiquement plus grande dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine que dans le groupe du placebo combiné avec la metformine (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo : $-2,18$ kg [IC à 95 % de $-2,89$ à $-1,46$]; $P < 0,0001$).
- La diminution de la glycémie à jeun la semaine 16 est statistiquement significative dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine comparativement au groupe du placebo combiné avec la metformine (variation moyenne ajustée par comparaison avec le placebo : $-0,85$ [IC à 95 % de $-1,19$ à $-0,51$]; $P < 0,001$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients faisant état d'un incident indésirable durant la période à double insu de 16 semaines est de 33 % dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine et de 36,6 % dans le groupe du placebo combiné à la metformine.
- Durant cette période à double insu de 16 semaines, la proportion de patients rapportant un incident indésirable grave est de 1 % dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine et de 0 % dans le groupe du placebo combiné à la metformine.
- Il n'y a pas d'épisodes d'hypoglycémie dans le groupe de la dapagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour couplée à la metformine ni dans le groupe du placebo combiné à la metformine durant la période à double insu de 16 semaines.

Cout et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare, sous l'angle des coûts, l'association dapagliflozine/metformine à des associations médicamenteuses renfermant la metformine et un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4). Au prix indiqué de [REDACTED] le comprimé ([REDACTED] par jour), le coût annuel moyen du traitement par l'association dapagliflozine/metformine ([REDACTED] par patient) est inférieur à celui du traitement combiné réunissant les deux médicaments à une dose équivalente (939 \$ à 959 \$ par patient par an, en excluant la marge bénéficiaire et les honoraires de pharmacien). Le coût journalier du traitement par l'association dapagliflozine/metformine est également inférieur à celui traitement par les associations médicamenteuses formées d'un inhibiteur de la DPP 4 et de la metformine offertes sur le marché (2,54 \$ à 3,23 \$ par jour).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 juin 2016

Absences :

Un membre du CCEM est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM. 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 ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de défense des intérêts de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.