

BYDUREON^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Bydureon

Dénomination commune : Exénatide

Fabricant : AZC

Forme : Suspension injectable sous-cutanée longue action (stylo)

Teneur : 2 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Bydureon^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'exénatide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée secondaire à la prise d'aliments. Il s'agit d'une suspension injectable sous-cutanée à longue durée d'action. Il est indiqué comme traitement hebdomadaire pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine ou une sulfonilurée, ou la metformine et une sulfonilurée. Deux autres analogues du GLP-1, le liraglutide (Victoza^{MC}) et le dulaglutide (Trulicity^{MC}), sont inscrits aux listes pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine, chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m², lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Le fabricant demande que l'exénatide longue action soit inscrit avec les mêmes indications de paiement que ces derniers. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation de poids et de tension artérielle

Les travaux réalisés par l'INESSS en octobre 2015 sur l'identification des seuils cliniquement pertinents pour une diminution du poids et de la tension artérielle systolique, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ont mené aux orientations suivantes :

- Pour la perte de poids, une diminution de 5 %, entre l'effet du médicament à l'étude et celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent, est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative.
- Pour la diminution de la TAS, une diminution de 5 mmHg, entre l'effet du médicament à l'étude et celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent, est considérée comme étant une différence cliniquement significative.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'exénatide, l'essai DURATION-6 (Buse 2013) ainsi que deux méta-analyses en réseau (Kayaniyl 2016 et Zaccardi 2016) sont considérés. L'essai DURATION-2 (Bergenstal 2010) n'est pas retenu, car celui-ci n'a pas pour but de comparer l'exénatide à un analogue de la GLP-1.

L'essai DURATION-6 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude, d'une durée de 26 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'exénatide 2 mg, administré hebdomadairement, à celles du liraglutide 1,8 mg administré quotidiennement, tous deux en association avec au moins un hypoglycémiant oral. La majorité des patients recevaient de la metformine seule ou en association avec une sulfonurée. L'étude regroupe 911 patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement en dépit des modifications apportées à leur mode de vie et d'un traitement hypoglycémiant oral. Le paramètre d'évaluation principal est la différence d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre les deux analogues de la GLP-1, par rapport aux valeurs de base. Le critère de non-infériorité, préspecifié, est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne dépasse pas 0,25 %. En cas de non-infériorité démontrée, la supériorité est établie lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 0 %. Les principaux résultats à 26 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats à 26 semaines de l'étude DURATION-6 (Buse 2013)

Paramètre d'évaluation	Exénatide 2 mg (n = 461)	Liraglutide 1,8 mg (n = 450)	Différence (IC95 %)
Différence d'HbA _{1c} ^a (%) (IC95 %)	-1,28 (-1,38 à -1,18)	-1,48 (-1,58 à -1,38)	0,21 (0,08 à 0,33)
Différence de poids ^a (kg) (IC95 %)	-2,68 (-3,03 à -2,32)	-3,57 (-3,94 à -3,21)	0,90 (0,39 à 1,40)
Différence de TAS ^a (mmHg) (IC95 %)	-2,48 (-3,58 à -1,37)	-3,45 (-4,57 à -2,33)	0,97 (-0,53 à 2,47)

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; TAS : tension artérielle systolique.

a Différence par rapport aux valeurs de base, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA_{1c} moyenne d'environ 8,5 %, un poids moyen de 91 kg et une TAS moyenne de 133 mmHg.

L'analyse des résultats, à 26 semaines, sur le paramètre principal d'évaluation, montre que l'exénatide ne satisfait pas au critère de non-infériorité lorsque comparé au liraglutide, tous deux en association avec un ou des antidiabétiques oraux. En effet, la borne supérieure de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements dépasse 0,25 %. Toutefois, le choix de cette borne diffère de celle habituellement reconnue par la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que par Santé Canada pour la reconnaissance de la non-infériorité d'un traitement pour le diabète de type 2. Cette borne est de 0,4 % et, par souci de cohérence avec les dossiers de la même classe thérapeutique évalués antérieurement, l'INESSS la retient comme seuil de non-infériorité. Par conséquent, la démonstration de la non-infériorité de l'exénatide à la dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

hebdomadaire de 2 mg quant au contrôle glycémique, par rapport à la dose quotidienne de 1,8 mg de liraglutide associé à un ou des hypoglycémiant oraux, est satisfaisante. Finalement, l'association exénatide/antidiabétique oral abaisse moins le poids et la TAS que l'association liraglutide/antidiabétique oral. Toutefois, ces différences n'atteignent pas les seuils de signification clinique préétablis.

Les données non publiées d'une analyse de sous-groupes provenant de l'étude DURATION-6 ont été analysées afin d'apprécier les bénéfices chez ■■ sujets dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m², soit les patients ciblés par l'indication de paiement reconnue pour les analogues du GLP-1. L'analyse des résultats sur le paramètre principal d'évaluation montre que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne satisfait pas au critère de non-infériorité, quant au contrôle glycémique entre l'exénatide et le liraglutide, associés à un ou des antidiabétiques oraux. En effet, la borne supérieure ■■■■ dépasse le seuil de non-infériorité retenu par l'INESSS de 0,4 %.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association exénatide/hypoglycémiant, par rapport à l'association liraglutide/hypoglycémiant, sont respectivement les nodules au site d'injection (10 % contre 1 %) et les nasopharyngites (7 % contre 7 %). Les nausées (9 % contre 21 %) sont moins fréquentes avec l'association exénatide/hypoglycémiant oral, par rapport à l'association liraglutide/hypoglycémiant oral. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été signalé. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie mineure est de 4 % avec l'exénatide associé à un hypoglycémiant oral autre qu'une sulfonylurée et de 3 % avec le liraglutide en association avec un hypoglycémiant oral non sulfamidés.

Efficacité comparative

Deux méta-analyses en réseau (Kayaniyil et Zaccardi) ont pour but, entre autres, de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'exénatide à celles de deux autres analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide. Ces deux analyses évaluent l'efficacité en termes d'HbA_{1c} provenant d'études cliniques à répartition aléatoire dont la durée est d'environ 24 semaines. Plusieurs limites ont été identifiées. Les critères d'inclusion de la méta-analyse de Kayaniyil ne permettaient pas que la seule étude, qui compare directement l'exénatide et le liraglutide, DURATION-6, soit retenue. Il existe une hétérogénéité importante quant à certaines caractéristiques de base des populations, dans l'étude de Zaccardi. Quant aux résultats, ceux-ci ne s'appliquent pas à la population ciblée par l'indication de paiement, soit les diabétiques dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et pour qui un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Par conséquent, ces données ne permettent pas de comparer l'efficacité de l'exénatide à celles des autres analogues du GLP-1, dans le contexte de la présente évaluation.

Besoin de santé

Il existe actuellement toute une gamme d'antidiabétiques oraux qui appartiennent à différentes classes pharmacologiques et qui possèdent tous une efficacité et un profil d'innocuité qui leur sont propres. Cependant, après quelques années d'utilisation, leur effet devient insuffisant, compte tenu du caractère évolutif de la pathologie, et un nouveau traitement doit être amorcé. Par ailleurs, l'exénatide, tout comme le dulaglutide, est administré hebdomadairement. Toutefois, contrairement aux autres analogues du GLP-1 inscrits sur les listes des médicaments, l'administration de l'exénatide est complexe, car il requiert plusieurs manipulations avant son injection. En effet, les composantes (poudre et solvant) du stylo

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

doivent être combinées par un mouvement rotatif. Par la suite, le stylo doit être frappé fermement contre la paume de la main 80 fois ou plus. L'exénatide ne répond pas à un besoin de santé, mais représenterait tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'exénatide ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité de l'exénatide par rapport au liraglutide, un autre analogue du GLP-1, n'est pas démontrée quant au contrôle glycémique, pour la population ciblée par l'indication de paiement, soit les personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.
- Les réactions cutanées au site d'injection sont plus fréquentes avec l'exénatide qu'avec le liraglutide.
- L'administration de l'exénatide est complexe, car il requiert plusieurs manipulations avant son injection, ce qui représente un désavantage.
- L'exénatide ne répond pas à un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buse JB, Nauck M, Forst T, et coll.** Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6) : a randomised, open-label study. *Lancet* 2010;381:117-24.
- **Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, et coll.** A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2016;7(1):27-43.
- **Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et coll.** Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systemic review and network meta-analysis. *Ann of Intern Med* 2016;164(2):102-13.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).