

## JARDIANCE<sup>MC</sup> – Diabète de type 2

JUIN 2016

**Marque de commerce :** Jardiance  
**Dénomination commune :** Empagliflozine  
**Fabricant :** Bo. Ing.  
**Forme :** Comprimé  
**Teneurs :** 10 mg et 25 mg

### Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception - Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Jardiance<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine, ainsi que chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire, soit une maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou une maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS), si les conditions suivantes sont respectées et selon les indications reconnues pour le paiement proposées.

#### Conditions

- Concernant l'indication en monothérapie ou en association avec la metformine : Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.
- Concernant l'indication chez les patients avec antécédents de MCAS ou de MVAS : Atténuation du fardeau économique en raison de l'impact budgétaire élevé.

#### Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
  - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonilurée sont contre-indiquées ou non tolérées;
  - ou
  - en association avec la metformine lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) adaptée au patient.

- ◆ pour le traitement du diabète de type 2, en association avec un ou plusieurs agents antidiabétiques, chez les personnes ayant des antécédents de maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS) et dont l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) est  $\geq 7\%$ .

<p>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).</p>
--

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de la maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS).

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins, ce qui augmente son excrétion urinaire et ainsi abaisse la glycémie. Elle est indiquée pour améliorer l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2 en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine, avec la metformine et une sulfonurée, avec la pioglitazone (avec ou sans metformine) ou avec de l'insuline (avec ou sans metformine).

Le fabricant demande que l'empagliflozine soit inscrite pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ainsi que chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire établie et une hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) égale ou supérieure à 7%.

Plusieurs antidiabétiques oraux tels la metformine (Glucophage<sup>MC</sup> et versions génériques) et les sulfonurées sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2. Deux inhibiteurs du SGLT2, soit la canagliflozine (Invokana<sup>MC</sup>) et la dapagliflozine (Forxiga<sup>MC</sup>), ainsi que plusieurs inhibiteurs de la DPP-4, l'alogliptine (Nesina<sup>MC</sup>), la linagliptine (Trajenta<sup>MC</sup>), la saxagliptine (Onglyza<sup>MC</sup>) et la sitagliptine (Januvia<sup>MC</sup>) sont inscrits en médicaments d'exception, en monothérapie ou en association avec la metformine. Il s'agit de la première évaluation de l'empagliflozine par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

Certaines classes d'antidiabétiques entraînent une diminution statistiquement significative du poids et de la tension artérielle systolique (TAS) chez les personnes atteintes du diabète de type 2. L'INESSS s'est questionné sur la signification clinique de ces diminutions. Par conséquent, il a formé un groupe d'experts afin de statuer sur le seuil de pertinence clinique de ces paramètres d'évaluation. Les experts ont recommandé ce qui suit :

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

#### Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais de Roden (2013), de Häring (2014), de Ridderstråle (2014) et de Zinman (2015) ont été retenus. De plus, l'INESSS a apprécié une étude de comparaison indirecte (NICE 2015), de même qu'une méta-analyse en réseau non publiée.

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).

### En monothérapie

L'étude de Roden est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine aux doses de 10 mg et 25 mg par jour à celles d'un placebo chez 899 diabétiques de type 2 n'ayant pas reçu de traitement antidiabétique lors des 12 semaines préalables. La sitagliptine est utilisée à titre de contrôle actif à des fins de comparaisons exploratoires. Les sujets sont répartis dans l'un des quatre groupes suivants : empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg, sitagliptine 100 mg et placebo. Les principaux résultats à 24 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

### Principaux résultats de l'étude de Roden (2013) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Empagliflozine 10 mg (n = 224)	Empagliflozine 25 mg (n = 224)	Placebo (n = 228)
Hémoglobine glyquée (%) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-0,66 -0,74 (-0,88 à -0,59)	-0,78 -0,85 (-0,99 à -0,71)	0,08 s.o.
Proportion de sujets ayant une hémoglobine glyquée < 7% Rapport de cote p/r placebo (IC95 %)	35 % 4,12 (2,44 à 6,97)	44 % 6,15 (3,65 à 10,36)	12 % s.o.
Poids (kg) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-2,26 -1,93 (-2,41 à -1,45)	-2,48 -2,15 (-2,63 à -1,67)	-0,33 s.o.
Tension artérielle systolique (mmHg) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-2,9 -2,6 (-4,9 à -0,4)	-3,7 -3,4 (-5,7 à -1,2)	-0,3 s.o.

a Exprimée par la moyenne  
s.o. Sans objet

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la période de 24 semaines établie pour évaluer la réponse au traitement est jugée suffisante. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. Cependant, il aurait été souhaitable de connaître les traitements antérieurs utilisés et en particulier l'historique d'utilisation de la metformine. Une grande proportion de patients asiatiques sont inclus dans l'étude, soit environ 65 %, mais malgré cela, la validité externe est jugée adéquate.

À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA<sub>1c</sub> moyenne de 7,9 % et un poids moyen de 78 kg. Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, l'usage de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg en monothérapie permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement au placebo. Les résultats démontrent également une réduction de la tension artérielle systolique (TAS) ainsi que du poids par rapport au placebo. Cependant, ces réductions n'ont pas été jugées cliniquement significatives. En ce qui concerne la comparaison exploratoire avec la sitagliptine, l'empagliflozine a amélioré le contrôle glycémique de façon semblable à cet inhibiteur de la DPP-4. La différence de poids et de TAS entre l'empagliflozine et la sitagliptine est à l'avantage de l'empagliflozine. Cependant, ces différences n'ont pas atteint le seuil de pertinence clinique pour ces paramètres.

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).

Quant aux effets indésirables observés avec le médicament à l'étude, la fréquence des mycoses génitales est importante, surtout chez les femmes où l'incidence varie de 4 % à 9 % selon la posologie. La fréquence d'infection urinaire est similaire entre les groupes. Le pourcentage d'épisodes d'hypoglycémie est également semblable dans tous les groupes et aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été signalé.

La méta-analyse en réseau du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) compare, de façon indirecte, l'efficacité de l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de 25 mg à celles d'autres agents antidiabétiques utilisés en monothérapie. Les données proviennent d'études contrôlées d'au moins 24 semaines, à répartition aléatoire, réalisées chez des patients avec une valeur d'HbA<sub>1c</sub> de 7,5 % ou plus. Le placebo est utilisé à titre de comparateur commun. Les comparaisons avec la canagliflozine, la linagliptine et la sitagliptine sont privilégiées puisque celles-ci ont l'indication de paiement en monothérapie.

Selon les experts, cette méta-analyse en réseau est de bonne qualité, la méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec à la fois un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, est adéquate. Les résultats montrent une efficacité similaire entre ces agents, puisque les différences observées sur l'HbA<sub>1c</sub> sont faibles. Des différences statistiquement significatives sont observées entre l'empagliflozine et les inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine et sitagliptine) quant au poids et à la TAS, à l'avantage de l'empagliflozine, mais celles-ci ne sont pas d'ampleur suffisante pour lui accorder un bénéfice incrémental.

#### En association avec la metformine

L'essai de Häring est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine aux doses de 10 mg et 25 mg, en association avec la metformine, à celles de l'association placebo/metformine chez 637 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec au moins 1 500 mg de metformine administrée seule. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie, à la discrétion de l'investigateur. À 24 semaines, les principaux résultats sont les suivants.

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).
---

### Principaux résultats de l'étude de Häring (2014) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Empagliflozine 10 mg/ metformine (n = 217)	Empagliflozine 25 mg/ metformine (n = 214)	Placebo/ Metformine (n = 207)
Hémoglobine glyquée (%) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-0,70 -0,57 (-0,70 à -0,43)	-0,77 -0,64 (-0,77 à -0,50)	-0,13 s.o.
Proportion de sujets ayant une hémoglobine glyquée < 7% Rapport de cote p/r placebo (IC95 %)	37,7 % 4,72 (2,74 à 8,11)	38,7 % 4,67 (2,71 à 8,05)	12,5 % s.o.
Poids (kg) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-2,08 -1,63 (-2,11 à -1,15)	-2,46 -2,01 (-2,49 à -1,53)	-0,45 s.o.
Tension artérielle systolique (mmHg) Différence <sup>a</sup> p/r valeur de base p/r placebo (IC95 %)	-4,5 -4,1 (-6,2 à -2,1)	-5,2 -4,8 (-6,9 à -2,7)	-0,4 s.o.

a Exprimée par la moyenne  
s.o. Sans objet

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la période de 24 semaines établie pour évaluer la réponse au traitement est suffisante. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes et la validité externe de l'étude est adéquate. À l'inclusion, les patients présentaient un taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen de 7,9 % et un poids moyen d'environ 81 kg. Les résultats démontrent qu'à 24 semaines l'utilisation de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg en association avec la metformine permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/metformine. L'utilisation de l'association empagliflozine/metformine entraîne une baisse de poids et de TAS par rapport à l'association placebo/metformine, par contre celles-ci ne sont pas cliniquement significatives.

Quant aux effets indésirables, le pourcentage de patients ayant présenté une infection urinaire était similaire entre les groupes. Aucun patient sous placebo n'a présenté des symptômes associés aux mycoses génitales, alors que le pourcentage rapporté chez les patients sous empagliflozine 10 mg et 25 mg est de 3,7 % et 4,7 %, respectivement. Les épisodes d'hypoglycémie sont rares, peu graves et le pourcentage de patients affecté est semblable entre les groupes.

L'essai de Ridderstråle est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 104 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine à la dose de 25 mg à celles du glimépiride aux doses variant de 1 mg à 4 mg par jour chez 1 549 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec une dose stable de 1 500 mg ou plus de metformine. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre les traitements ne dépasse pas 0,3 %. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était effectué. Les principaux résultats à 104 semaines sont les suivants.

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).

- L'empagliflozine 25 mg en association avec la metformine diminue l'HbA<sub>1c</sub> de 0,73 % (IC95 % : -0,79 % à -0,68 %) et l'association glimépiride/metformine la réduit de 0,66 % (IC95 % : -0,72 % à -0,61 %). La différence moyenne ajustée d'HbA<sub>1c</sub> entre ces traitements est de -0,11 % (IC 95 % : -0,19 à -0,02).

Les résultats démontrent qu'à 104 semaines, l'empagliflozine 25 mg, associée à la metformine, est non inférieure à l'association glimépiride/metformine quant au contrôle glycémique. Toutefois, bien que la supériorité statistique de l'association empagliflozine 25 mg/metformine soit démontrée sur cet objectif, cette association ne présente pas de supériorité cliniquement significative. En effet, une différence d'HbA<sub>1c</sub> de 0,11 % entre les deux traitements ne permet pas de conclure à un effet différentiel cliniquement significatif.

Au regard de l'innocuité, l'incidence d'épisodes d'hypoglycémie est plus élevée avec l'association glimépiride/metformine (25 %), comparativement à l'association empagliflozine/metformine (4 %). Cependant, tel qu'attendu, les infections génitales sont plus fréquentes avec l'association empagliflozine/metformine (12 % contre 2 %). Les effets indésirables graves ont été rapportés chez 16 % des patients du groupe empagliflozine/metformine comparativement à 11 % pour glimépiride/metformine.

La méta-analyse en réseau non publiée compare l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine à celles d'autres antidiabétiques oraux, en association à la metformine, chez des diabétiques de type 2 non contrôlés avec la metformine seule. Cette méta-analyse inclut 48 études qui portent sur différents médicaments, dont l'empagliflozine, la canagliflozine, la dapagliflozine, la linagliptine et la sitagliptine. Les principaux résultats démontrent que l'empagliflozine a une efficacité semblable à celle des autres agents de sa classe et des inhibiteurs de la DPP4 sur la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub>. Toutefois, les résultats ne montrent pas que l'empagliflozine présente des bénéfices cliniquement significatifs sur le poids et la TAS par rapport aux comparateurs.

Cette méta-analyse comporte certaines limites, principalement en ce qui a trait à la méthodologie. Celle-ci n'est pas bien décrite et certaines études pertinentes ont été omises de l'analyse, ce qui ajoute de l'incertitude aux résultats. Cependant, puisque les résultats correspondent à ce que les experts observent en pratique clinique, ils reconnaissent que l'efficacité de l'empagliflozine est de même ampleur que celle des agents de la même classe ou de la classe des inhibiteurs de la DPP4 inscrits aux listes pour l'indication en association avec la metformine.

#### Diabète non contrôlé et antécédent de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS)

L'essai de Zinman est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Elle regroupe 7 020 sujets atteints de diabète de type 2, dont l'HbA<sub>1c</sub> est supérieure ou égale à 7 % et présentant des antécédents de MCAS ou de MVAS. Cette étude a pour but de comparer l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire de l'empagliflozine aux doses de 10 mg ou 25 mg, administrée une fois par jour, à celle du placebo, et ce, en ajout aux traitements standards tels que les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques ou les anticoagulants. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non mortel ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. Le paramètre secondaire clé comprend le paramètre principal en plus de l'hospitalisation pour angine instable. Le plan de

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).
---

l'étude vise à évaluer d'abord la non-infériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo pour le paramètre principal et le paramètre secondaire clé puis la supériorité sur ces deux mêmes paramètres. Le critère de non-infériorité pour ces deux paramètres est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport de risque instantanée est inférieure à 1,3. Les principaux résultats des doses combinées d'empagliflozine contre le placebo, après une durée médiane de 3,1 années, sont les suivants.

### Principaux résultats de l'étude de Zinman (2015)

Paramètre d'évaluation	Empagliflozine (n = 4 687)	Placebo (n = 2 333)	RRI <sup>a</sup> (IC95 %)
<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>			
Décès par maladie cardiovasculaire, IM non fatal ou AVC non fatal	10,5 %	12,1 %	0,86 (0,74 à 0,99)
<b>OBJECTIF SECONDAIRE</b>			
Objectif principal + hospitalisation pour angine instable	12,8 %	14,3 %	0,89 (0,78 à 1,01)
Décès de toutes causes	5,7 %	8,3 %	0,68 (0,57 à 0,82)
Mortalité cardiovasculaire	3,7 %	5,9 %	0,62 (0,49 à 0,77)
IM non fatal	4,5 %	5,2 %	0,87 (0,70 à 1,09)
AVC non fatal	3,2 %	2,6 %	1,24 (0,92 à 1,67)
Hospitalisation pour angine instable	2,8 %	2,8 %	0,99 (0,74 à 1,34)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	2,7 %	4,1 %	0,65 (0,50 à 0,85)

AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

En ce qui concerne le contrôle glycémique, les résultats sont les suivants :

- À 12 semaines, les différences moyennes ajustées pour l'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo sont de -0,54 % (IC95 % : -0,58 % à -0,49 %) pour l'empagliflozine 10 mg et de -0,60 % (IC95 % : -0,64 % à -0,55 %) pour l'empagliflozine 25 mg.
- À 94 semaines, les différences moyennes ajustées pour l'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo sont de -0,42 % (IC95 % : -0,48 % à -0,36 %) pour l'empagliflozine 10 mg et de -0,47 % (IC95 % : -0,54 % à -0,41 %) pour l'empagliflozine 25 mg.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire ainsi que la validité externe de l'étude sont adéquates.
- Les caractéristiques de base des patients, incluant leur médication, sont suffisamment détaillées dans les suppléments de la publication. La valeur de l'HbA<sub>1c</sub> moyenne au départ est de 8,1 % et 57 % des patients étaient diabétiques depuis plus de 10 ans.
- Les patients inclus ont des antécédents de MCAS ou de MVAS.
- À l'entrée de l'étude, 74 % des patients recevaient comme traitement antidiabétique la metformine, 49 % de l'insuline, 43 % une sulfonylurée et 11 % un inhibiteur de la DPP-4. Environ 30 % des patients recevaient une monothérapie pour le traitement du diabète et 49 % une bithérapie, ce qui laisse supposer qu'environ 22 % recevaient trois médicaments ou plus.
- À l'inclusion, la prise en charge pharmacothérapeutique des différents facteurs de risque cardiovasculaire semble adéquate.
- Après 12 semaines de suivi, les investigateurs pouvaient ajuster les traitements

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).

antidiabétiques des patients afin d'atteindre le meilleur contrôle glycémique possible, en fonction des lignes directrices locales.

- L'analyse du paramètre principal est effectuée sur la population en intention de traiter modifiée. Or, une analyse *per protocole* aurait dû être privilégiée en raison du devis de non-infériorité, ou à tout le moins, celle-ci aurait dû être effectuée afin de valider les résultats de l'analyse.

Les résultats démontrent que l'empagliflozine est non inférieure au placebo pour le paramètre principal de même que pour le paramètre secondaire clé. De plus, la supériorité est atteinte pour le paramètre principal ( $p = 0,04$ ), mais celle-ci n'a pas été démontrée pour le paramètre secondaire clé ( $p = 0,08$ ). Pour le paramètre principal, une réduction relative du risque de 14 % est observée. La réduction du risque est surtout attribuable à la réduction de la mortalité cardiovasculaire. En effet, une diminution du risque a été observée pour l'infarctus du myocarde non fatal, mais cette diminution était non statistiquement significative comparativement au placebo. Pour ce qui est de l'AVC non fatal, une augmentation du risque a été observée avec l'empagliflozine, mais celle-ci était non statistiquement significative comparativement au placebo. Les autres paramètres secondaires ayant démontré une réduction du risque d'événements significatifs sont la mortalité toutes causes et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. De plus, un meilleur contrôle glycémique a été observé sous empagliflozine, tel qu'observé par une baisse significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> à 12 et à 94 semaines. La baisse d'HbA<sub>1c</sub> est cependant modeste et n'a pas permis l'atteinte de la valeur cible chez la majorité des patients. Les experts ont signalé que les résultats obtenus devraient être répliqués dans des études subséquentes.

En ce qui concerne l'innocuité, le pourcentage d'effets indésirables total est semblable à travers les groupes. L'incidence d'infection urinaire est similaire. Cependant, l'incidence d'insuffisance rénale aiguë est moindre chez les patients sous empagliflozine (5,2 % contre 6,6 %;  $p < 0,001$ ), de même que celle des lésions rénales aiguës (1 % contre 1,6 %;  $p < 0,05$ ). L'ampleur de ce bénéfice sur la fonction rénale est faible et sa signification clinique est incertaine. Comme attendu avec cette classe pharmacologique, une plus grande fréquence d'infections génitales est rapportée avec l'empagliflozine (6,4 % contre 1,8 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant le placebo (19,4 % contre 17,3 %;  $p < 0,01$ ). L'incidence d'acidocétose diabétique et de fractures rapportés au cours de l'étude est similaire entre les groupes, ce qui est rassurant, étant donné les récentes mises en garde des agences réglementaires en lien avec la classe des inhibiteurs du SGLT2.

### **Besoin de santé**

Les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur le diabète insistent sur la nécessité d'adapter le traitement à chaque patient afin d'en optimiser l'efficacité et l'observance (ACD 2013). Pour ce faire, il est souhaitable d'avoir accès à un large arsenal thérapeutique d'antidiabétiques oraux. Puisque seulement 50 % des Canadiens atteints de diabète de type 2 atteignent actuellement leurs cibles thérapeutiques (Leiter 2013), le besoin d'avoir accès à plusieurs options thérapeutiques est fondé.

Les données analysées démontrent que l'empagliflozine est un traitement efficace avec un profil d'innocuité favorable lorsqu'elle est utilisée en monothérapie ou en traitement d'appoint à la metformine. Deux inhibiteurs du SGLT2 sont actuellement inscrits en médicament

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).
---



d'exception, soit en monothérapie (canagliflozine) ou en association avec la metformine (canagliflozine et dapagliflozine). En fonction de ces options, l'empagliflozine ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

Les maladies cardiovasculaires et le décès d'origine cardiovasculaire demeurent un problème de santé majeur chez les diabétiques de type 2. Alors qu'il est démontré que le traitement intensif du diabète diminue les complications microvasculaires, les résultats sont peu concluants jusqu'à présent en ce qui concerne la diminution des complications macrovasculaires, notamment les complications cardiovasculaires (Hirshberg 2013). L'empagliflozine est le premier antidiabétique à démontrer une telle réduction de la mortalité et de certaines complications cardiovasculaires lors d'une étude à long terme spécifiquement conçue à cet effet, ce qui permettrait de combler un important besoin de santé. Il est à noter toutefois que les bienfaits observés s'appliquent spécifiquement aux patients atteints de diabète de type 2 ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS et dont le contrôle est non optimal malgré au moins un hypoglycémiant, ce qui représente une sous-population des patients pour lesquels l'empagliflozine est approuvée par Santé Canada.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique de l'empagliflozine pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine, ainsi que chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS).

#### **Motifs de la position unanime**

- En monothérapie ou en association avec la metformine, l'empagliflozine améliore le contrôle glycémique comparativement au placebo.
- L'efficacité de l'empagliflozine sur le contrôle de la glycémie est d'ampleur comparable à celle des agents de la même classe ou de la classe des inhibiteurs de la DPP4, inscrits aux listes pour l'indication de paiement en monothérapie ou en association avec la metformine.
- La perte de poids ainsi que la diminution de la tension artérielle systolique observées avec l'empagliflozine ne sont pas jugées cliniquement significatives comparativement au placebo ou aux comparateurs actifs pertinents.
- Chez les diabétiques ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS dont la glycémie n'est pas contrôlée de façon optimale malgré l'usage d'au moins un hypoglycémiant, l'empagliflozine réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.
- L'empagliflozine est le premier antidiabétique oral à avoir démontré un avantage à long terme sur les complications cardiovasculaires, dont la mortalité cardiovasculaire. À cet égard, il permettrait de combler un besoin de santé.
- L'empagliflozine est bien tolérée malgré un risque accru de mycoses génitales.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix d'un comprimé d'empagliflozine à la teneur de 10 mg ou de 25 mg est de 2,62 \$. Le coût mensuel d'un traitement est de 79 \$. Ce coût est équivalent à celui de la canagliflozine et de la sitagliptine, mais il est plus élevé que celui de la dapagliflozine, de l'alogliptine, de la linagliptine

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).

et de la saxagliptine, qui varie de 63 \$ à 74 \$. À titre informatif, le coût mensuel de l'empagliflozine est nettement plus élevé que celui de la metformine et des sulfonyles, qui varie de 4 \$ à 23 \$.

### En monothérapie ou en association avec la metformine

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée chez les sujets atteints de diabète de type 2. En monothérapie, l'empagliflozine est comparée à la canagliflozine en analyse principale ainsi qu'à la sitagliptine, à la linagliptine et à l'alogliptine en analyse secondaire. En association avec la metformine, l'empagliflozine est comparée à la canagliflozine et à la dapagliflozine en analyse principale ainsi qu'à la sitagliptine, à la saxagliptine, à la linagliptine et à l'alogliptine en analyse secondaire. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre l'empagliflozine et ses comparateurs. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel d'un an;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude de Roden (2013) pour l'indication en monothérapie, et provenant de la méta-analyse en réseau non publiée pour l'indication en association avec la metformine;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle seuls les coûts en médicaments sont considérés.

### Analyse de minimisation des coûts comparant l'empagliflozine aux inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4 pour le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association avec la metformine

	Fabricant <sup>a</sup>	INESSS <sup>b</sup>
Médicament	Coût de traitement annuel	Coût de traitement mensuel
<b>EN MONOTHÉRAPIE</b>		
Empagliflozine	\$ à \$	79 \$
Inhibiteurs du SGLT2	\$ à \$	79 \$
Inhibiteurs de la DPP-4	\$ à \$	63 \$ à 79 \$
Inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4 inscrits aux listes <sup>c</sup>	n.d.	75 \$
<b>EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE</b>		
Empagliflozine	\$ à \$	79 \$
Inhibiteurs du SGLT2	\$ à \$	74 \$ à 79 \$
Inhibiteurs de la DPP-4	\$ à \$	63 \$ à 79 \$
Inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4 inscrits aux listes <sup>d</sup>	n.d.	72 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c Coût moyen pondéré établi à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015, selon l'utilisation relative des inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4 ayant l'indication de paiement, soit la canagliflozine, la sitagliptine, l'alogliptine et la linagliptine.

d Coût moyen pondéré établi à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015, selon l'utilisation relative des inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4 et ayant l'indication de paiement, soit la canagliflozine, la dapagliflozine, la sitagliptine, la saxagliptine, l'alogliptine et la linagliptine.

n.d. Non disponible

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).

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat pour l'usage de l'empagliflozine en monothérapie. En effet, il reconnaît l'équivalence d'efficacité sur le contrôle glycémique et d'innocuité comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, linagliptine et alogliptine) et du SGLT2 (canagliflozine) sur la base de la méta-analyse en réseau du NICE et de l'analyse exploratoire de l'étude de Roden. Dans son analyse, l'INESSS s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ afin de calculer le coût moyen pondéré pour ces traitements lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015. Il ressort que le coût mensuel de l'empagliflozine est supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Par conséquent, l'empagliflozine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en monothérapie.

Sur la base de la méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant pour l'usage en association avec la metformine, l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine sont jugées semblables à celles des inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, saxagliptine, linagliptine et alogliptine) et des inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine et dapagliflozine) ayant cette indication de paiement. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est adéquate. Dans son analyse, l'INESSS s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ afin de calculer le coût moyen pondéré pour ces traitements lorsqu'ils sont utilisés en association avec la metformine, pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015. Il ressort que le coût mensuel de l'empagliflozine est supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Par conséquent, l'empagliflozine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine.

#### **Diabète non contrôlé et antécédent de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS)**

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre l'empagliflozine en ajout au traitement standard comparativement au traitement standard utilisé seul chez les patients avec un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS. Une analyse secondaire retient la canagliflozine et la dapagliflozine, en ajout au traitement standard, comme comparateurs. Cette dernière analyse n'est pas retenue par l'INESSS, car aucune étude ne démontre l'absence de bénéfice cardiovasculaire avec ces deux autres inhibiteurs du SGLT-2. Le modèle coût-utilité présente les caractéristiques suivantes :

- un scénario principal basé sur un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie selon les états de santé suivants : la survenue ou non d'événements cardiovasculaires non fatals tels que l'IM, l'AVC et l'insuffisance cardiaque ainsi que le décès de causes cardiovasculaires et le décès d'autres causes;
- un scénario alternatif basé sur un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie selon les états de santé suivants : la survie sans événement cardiovasculaire ainsi que le décès de causes cardiovasculaires et le décès d'autres causes. Ce scénario n'a pas été retenu, car la représentation de la maladie est incomplète;
- un horizon temporel à vie de 36 ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude de Zinman;
- des valeurs d'utilité documentées à partir de la littérature scientifique. Celles-ci incluent l'utilité associée à chacun des états de santé du modèle, ainsi que la perte d'utilité associée aux effets indésirables;
- une perspective sociétale incluant le coût en médicaments ainsi que ceux associés aux événements cardiovasculaires liés au diabète de type 2, à la prise en charge des effets indésirables et aux pertes de productivité.

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).

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'empagliflozine en ajout au traitement standard comparativement au traitement standard utilisé seul, chez les patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS)**

	Empagliflozine en ajout au traitement standard	Traitement standard seul	Résultat différentiel
<b>FABRICANT (HORIZON TEMPOREL À VIE DE 36 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient	██████████	██████████	██████████
QALY par patient	██████████	██████████	██████████
Coût total par patient	██████████ \$	██████████ \$	██████████ \$
Ratio coût-efficacité différentiel			██████████ \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			██████████ \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité Déterministes	██████████ à ██████████ \$/QALY gagné		
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient	10,94	10,63	0,31
QALY par patient	8,26	8,02	0,24
Coût total par patient	71 585 \$	61 280 \$	10 305 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			32 687 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			43 234 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité Déterministes	35 017 \$/QALY gagné à 56 489 \$/QALY gagné <sup>b</sup>		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Stratégie qui est ██████████ que son comparateur

b Scénario dans lequel la valeur d'utilité associée à l'état de santé « sans événement cardiovasculaire » varie de plus ou moins 25 %

Selon l'INESSS, l'analyse coût-utilité constitue un devis adéquat, puisque l'empagliflozine en ajout à une thérapie standard préviendrait des hospitalisations associées à l'insuffisance cardiaque et des décès cardiovasculaires ou de toutes causes. Toutefois, seule la survenue de complications macrovasculaires liées au diabète a été modélisée, ce qui constitue une limite du modèle. Or, le diabète a également des répercussions sur la survenue de complications microvasculaires qui ont un effet important sur la qualité de vie des patients ainsi que sur les coûts associés à la prise en charge de la maladie.

De plus, l'INESSS a modifié des éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios :

- Selon l'étude de Zinman, il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement quant à la survenue d'événements cardiovasculaires non fatals, soit les IM et les AVC. Ainsi, l'analyse de l'INESSS ne considère pas que l'empagliflozine procure un bénéfice sur ces paramètres.
- Puisque l'ampleur du bénéfice sur la fonction rénale est faible et sa signification clinique incertaine, aucun avantage n'a été retenu pour l'empagliflozine.
- Afin de mieux refléter l'espérance de vie de patients québécois, l'horizon temporel retenu a été réduit de 36 ans à 20 ans, puisque les sujets entrent dans le modèle à 63 ans.

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).

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel est de 43 234 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsqu'une perspective sociétale est adoptée. On note que, faute de données cliniques, le modèle ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'ajout de l'empagliflozine pour chacune des différentes thérapies standards employées en pratique. Malgré les limites identifiées, les résultats générés par le modèle varient peu lorsque la valeur des paramètres clés est modifiée dans les analyses de sensibilité. L'INESSS est donc d'avis que l'empagliflozine constitue une option de traitement efficace et qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients avec un diabète non contrôlé et des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS).

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Le diabète de type 2 est associé à d'importantes complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) et macrovasculaires (coronaropathie, maladie cérébrovasculaire et vasculopathie périphérique) à long terme. Ces maladies contribuent considérablement à la réduction de la qualité de vie, à des limitations au travail et à un risque accru de décès (Agence de santé publique du Canada 2011).

Chez la population canadienne atteinte de diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires sont les maladies les plus communément signalées et elles sont de 2 à 4 fois plus courantes que chez les non-diabétiques. De plus, celles-ci représentent la cause la plus commune de mortalité et le premier générateur de coûts liés aux soins de santé chez cette population (Agence de santé publique du Canada). Ainsi, la réduction du risque d'événements cardiovasculaires de même que l'amélioration de la survie globale observée dans l'essai de Zinman pourraient se traduire en une amélioration de la santé et une diminution du recours à des services de santé chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

##### En monothérapie ou en association avec la metformine

Le fabricant a présenté une analyse d'impact budgétaire basée sur les statistiques de facturation des antidiabétiques utilisés en monothérapie ou en association avec la metformine. Dans les 3 premières années suivant l'inscription de l'empagliflozine, il est estimé que ce produit prendrait respectivement ■■ %, ■■ % et ■■ % des parts de marché des ordonnances des ■■■■■■■■ ainsi que ■■ %, ■■ % et ■■ % de celles des ■■■■■■■■.

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).

**Impact budgétaire de l'inscription de Jardiance<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association avec la metformine**

Scénario RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>IMPACT BRUT</b>						
Fabricant <sup>a</sup>	Pour les deux indications	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Nombre d'ordonnances	■	■	■	■	
INESSS <sup>b</sup>	En monothérapie	18 186 \$	43 416 \$	76 591 \$	138 193 \$	
	Nombre d'ordonnances	232	553	975	1 760	
	En association avec la metformine	1 617 980 \$	3 554 005 \$	5 790 877 \$	10 962 862 \$	
	Nombre d'ordonnances	20 603	45 256	73 740	139 599	
<b>IMPACT NET<sup>a</sup></b>						
Fabricant	Pour les deux indications	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				■ \$
INESSS	En monothérapie	999 \$	2 656 \$	5 031 \$	8 686 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>				4 776 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>				12 595 \$
	En association avec la metformine	158 823 \$	366 305 \$	622 349 \$	1 147 477 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>				573 684 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>				1 718 160 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.  
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.  
c Scénario dans lequel les parts de marché annuelles de l'empagliflozine provenant des inhibiteurs de la DPP-4 sont augmentées de 50 %  
d Scénario dans lequel les parts de marché annuelles de l'empagliflozine provenant des inhibiteurs de la DPP-4 sont diminuées de 50 %

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation de la RAMQ pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015 ainsi que sur l'avis d'experts, diffèrent de celles du fabricant. De plus, les parts de marché de l'empagliflozine provenant des inhibiteurs du SGLT2 sont revues à la hausse. Ainsi, dans les 3 premières années suivant son inscription, l'empagliflozine prendrait 20 %, 35 % et 50 % des parts de marché des inhibiteurs du SGLT2 indiqués en monothérapie ou en association avec la metformine.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 8 686 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'empagliflozine pour l'indication de paiement en monothérapie. De plus, des coûts additionnels de 1,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'empagliflozine pour l'indication de paiement en association avec la metformine. Ces coûts augmentent considérablement lorsque davantage d'ordonnances proviennent des inhibiteurs de la DPP-4 et pourraient atteindre 1,7 M\$.

**Diabète non contrôlé et antécédent de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS)**

L'analyse d'impact budgétaire présentée est basée sur une approche épidémiologique. La prévalence du diabète de type 2 est estimée à 7,2 % au Québec, et un taux de croissance annuel de ■ % y est appliqué. Parmi les patients diabétiques de type 2, il est supposé que

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).

■ % présenteraient un risque cardiovasculaire élevé. Il est supposé que ■ % de ceux-ci seraient déjà traités avec un inhibiteur de la DPP-4 ou du SGLT2, en monothérapie ou en association avec la metformine. Étant donné que l'impact budgétaire de traiter spécifiquement ces patients est déjà pris en compte dans l'analyse effectuée pour l'indication en monothérapie ou en association avec la metformine, ils sont exclus de la présente analyse afin d'éviter le double comptage. Il est estimé que ■ % des patients ayant un risque cardiovasculaire élevé ont un contrôle inadéquat de leur glycémie. Les parts de marché de l'empagliflozine pour cette population seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il est présumé que l'usage des autres antidiabétiques oraux diminuerait dans une ■ si l'empagliflozine était ajoutée.

**Impact budgétaire de l'inscription de Jardiance<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments chez les patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS)**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>					
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	n.d.
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	4 678 494 \$	14 109 366 \$	21 312 547 \$	40 100 407 \$
	Nombre de personnes	9 793	19 741	24 871	24 871 <sup>c</sup>
<b>IMPACT NET<sup>a</sup></b>					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	RAMQ	4 352 564 \$	14 287 871 \$	22 169 021 \$	40 809 456 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			25 993 284 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			47 261 767 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
  - b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
  - c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
  - d Scénario dans lequel la proportion de patients avec un risque cardiovasculaire élevé est estimée à 20 %
  - e Scénario dans lequel l'empagliflozine ne diminue pas le recours à d'autres traitements antidiabétiques
- n.d. Non disponible

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ et sur l'avis d'experts, diffèrent de celles du fabricant. Les hypothèses modifiées sont les suivantes :

- Il est estimé que 20 % des patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS ont une fonction rénale qui ne leur permettrait pas d'être traités avec un inhibiteur du SGLT2. Ceux-ci sont donc exclus de l'analyse.
- La proportion de patients ayant un diabète non contrôlé est revue à la baisse.
- L'empagliflozine serait utilisée par une plus grande proportion de patients inadéquatement contrôlés que celle prévue par le fabricant.
- Une certaine proportion des patients traités avec l'empagliflozine recevraient celle-ci en ajout à leur thérapie standard sans diminuer le recours à d'autres traitements antidiabétiques.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 40,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de

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).

l'empagliflozine pour l'indication de paiement chez les patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS. Ces coûts varient considérablement lorsque certains paramètres sont modifiés. Notamment, si l'empagliflozine est utilisée uniquement en ajout aux thérapies standards sans diminuer le recours à d'autres antidiabétiques, l'impact budgétaire net serait de 47,2 M\$ dans les 3 premières années suivant son inscription.

### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'empagliflozine pour le traitement des patients avec un diabète non contrôlé et des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS) représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 13,6 M\$ pour le traitement de 18 135 patients. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

### Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'empagliflozine en ajout aux thérapies standards pour le traitement des patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 13 603 152 \$

Comparaison		
<b>COÛTS EN MÉDICAMENTS</b>		
Traitement des patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS avec l'empagliflozine	750 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	18 137 patients
<b>COÛTS EN SOINS DE SANTÉ</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	197 147 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	221 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	200 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	59 663 jours

### Considérations particulières

Actuellement, deux inhibiteurs du SGLT2 sont inscrits en médicament d'exception, soit en monothérapie ou en association avec la metformine. L'empagliflozine ne comble donc pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique. Comme l'utilisation de l'empagliflozine en monothérapie ou en combinaison avec la metformine n'est pas une stratégie efficiente, son inscription ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Par conséquent, dans une perspective de justice distributive, il serait nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

En ce qui concerne les patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS, l'empagliflozine est le premier antidiabétique oral de sa classe à avoir démontré une diminution des complications cardiovasculaires, dont la mortalité cardiovasculaire. Cependant, en raison d'un impact budgétaire important et des incertitudes liées à celui-ci, il serait

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).



particulièrement nécessaire que le fabricant participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique pour cette indication de paiement.

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Jardiance<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ainsi que chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (MCAS ou MVAS) si les conditions suivantes sont respectées et selon les indications reconnues pour le paiement proposées.

Concernant l'indication en monothérapie ou en association avec la metformine, l'empagliflozine doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- En monothérapie, le coût mensuel de l'empagliflozine (79 \$) est plus élevé que le coût moyen pondéré mensuel de l'ensemble de ses comparateurs (75 \$).
- En ajout à la metformine, le coût mensuel de l'empagliflozine (79 \$) est plus élevé que le coût moyen pondéré mensuel de l'ensemble de ses comparateurs (72 \$).

Concernant l'indication pour les patients ayant un diabète non contrôlé et des antécédents de MCAS ou de MVAS, l'empagliflozine doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique car des coûts additionnels d'environ 40,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant son inscription à la *Liste des médicaments*. Si l'empagliflozine est utilisée uniquement en ajout aux thérapies standards sans diminuer le recours à d'autres antidiabétiques, l'impact budgétaire net pourrait atteindre 47,2 M\$ dans les 3 premières années suivant son inscription.

De plus, seules des indications reconnues pour le paiement comprenant des mesures strictes d'utilisation peuvent s'avérer un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

#### Motifs de la position unanime

- En monothérapie ou en association avec la metformine, l'empagliflozine améliore le contrôle glycémique comparativement au placebo.
- L'efficacité de l'empagliflozine sur le contrôle de la glycémie est d'ampleur comparable à celle des agents de la même classe ou de la classe des inhibiteurs de la DPP4, inscrits aux listes pour l'indication de paiement en monothérapie ou en association avec la metformine.
- En monothérapie ou en association avec la metformine, l'empagliflozine ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix additionnel d'antidiabétique oral de la classe des inhibiteurs du SGLT2.
- Chez les diabétiques ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS dont la

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).

glycémie n'est pas contrôlée, l'empagliflozine réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

- L'empagliflozine est le premier antidiabétique oral à avoir démontré un avantage en termes de diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire et globale. À cet égard, il permettrait de combler un besoin de santé.
- L'empagliflozine ne constitue pas une option de traitement efficiente en monothérapie ou en association avec la metformine.
- L'empagliflozine constitue une option de traitement efficiente chez les patients ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS et un diabète non contrôlé.
- Des coûts additionnels d'environ 8 686 \$ et 1,1 M\$ respectivement pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'empagliflozine à la *Liste des médicaments* pour les indications en monothérapie et en ajout à la metformine.
- Chez les patients ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS et un diabète non contrôlé, l'usage de d'empagliflozine pourrait engendrer des coûts supplémentaires importants sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Diabetes in Canada: Facts and Figures from a Public Health Perspective. 2011. 126p. [En ligne. Page consultée le 11 février 2016] [www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf)
- **Association canadienne du diabète.** Lignes directrices de pratique clinique. Canadian Journal of Diabetes 2013;37(Supplement 1).
- **Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et coll.** Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2013;36(11):3396-404.
- **Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et coll.** Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2014;37(6):1650-9.
- **Hirshberg B, Katz A.** Cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents: scientific and operational considerations. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S253-8.
- **Leiter LA, Berard L, Bowering CK, et coll.** Type 2 diabetes mellitus management in Canada: is it improving? Can J Diabetes 2013;37(2):82-9.
- **NICE.** Assessment Report: Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes (GID-TAG471). Émis en octobre 2015. 304 p. [En ligne. Page consultée le 22 janvier 2016] <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG471/documents/assessment-report>
- **Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et coll.** Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691-700.
- **Roden M, Weng J, Eilbracht J, et coll.** Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1(3):208-19.
- **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et coll.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28.

*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).