

INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2015

Marque de commerce : Invokana

Dénomination commune : Canagliflozine

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 300 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La canagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle réduit la réabsorption du glucose filtré, ce qui augmente son excrétion urinaire. Elle est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ou une sulfonilurée, en association avec la metformine et une sulfonilurée ou la pioglitazone, ainsi qu'en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine). Le fabricant demande que la canagliflozine soit inscrite pour les diabétiques de type 2 pour les indications suivantes :

- en association avec la metformine lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
- en association avec une sulfonilurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
- en association avec l'insuline (avec ou sans metformine).

Plusieurs antidiabétiques oraux tels la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques), des sulfonilurées, ainsi que des inhibiteurs de la DPP-4, (alogliptine (Nesina^{MC}), linagliptine (Trajenta^{MC}), saxagliptine (Onglyza^{MC}) et sitagliptine (Januvia^{MC})) sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2, dont certains en médicament d'exception. Il s'agit de la première évaluation d'Invokana^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'étude de Laval-González (2013) et celle de Scherthaner (2013) ont été retenues. Ces études documentent l'utilisation de la canagliflozine en association avec la metformine. L'INESSS n'a pas apprécié les deux autres indications demandées par le fabricant soit lorsque la canagliflozine est associée à une sulfonilurée sans metformine ou à l'insuline avec ou sans metformine, en raison de l'absence d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée et publiée ou acceptée pour publication spécifique à ces indications.

Association avec la metformine

L'étude de Laval-González est un essai multicentrique de phase III réalisé en quatre groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 52 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine à celles du placebo et de la sitagliptine. Une première phase d'une durée de 26 semaines compare la canagliflozine 100 mg

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 300 mg au placebo et à la sitagliptine 100 mg, tous administrés une fois par jour, chez 1 284 adultes diabétiques de type 2. Les 1 103 sujets ayant terminé cette première phase intègrent la seconde phase d'une durée de 26 semaines où le placebo est remplacé par la sitagliptine (placebo/sitagliptine). Les sujets sont répartis dans l'un des quatre groupes suivants selon un ratio 2:2:2:1 : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, sitagliptine 100 mg et placebo/sitagliptine 100 mg. Tous les sujets reçoivent une dose concomitante quotidienne d'au moins 1 500 mg de metformine. Un traitement de secours avec une sulfonylurée est permis. Les patients devaient avoir une filtration glomérulaire estimée d'au moins 55 ml/minute. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre les 2 traitements actifs ne dépasse pas 0,3 %. La supériorité est démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence est inférieure à 0 %. Cette analyse de différence est spécifiée uniquement entre la canagliflozine et la sitagliptine après 52 semaines de traitement. Les principaux résultats sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude Laval-González (2013)

Paramètre d'évaluation	Canagliflozine 100 mg (n = 368)	Canagliflozine 300 mg (n = 367)	Sitagliptine 100 mg (n = 366)	Placebo (n = 183)
OBJECTIF D'ÉVALUATION PRINCIPAL À 26 SEMAINES EN INTENTION DE TRAITER MODIFIÉE				
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo (IC95% ^b)	-0,79 -0,62 (-0,76 à -0,48)	-0,94 -0,77 (-0,91 à -0,64)	-0,82 -0,66 (-0,80 à -0,52)	-0,17
OBJECTIF D'ÉVALUATION SECONDAIRE À 52 SEMAINES EN INTENTION DE TRAITER MODIFIÉE				
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r sitagliptine (IC 95% ^b)	-0,73 0 (-0,12 à 0,12)	-0,88 -0,15 (-0,27 à -0,03)	-0,73	n.d.
Poids (kg) Différence ^a p/r valeur de base p/r sitagliptine (valeur p)	-3,3 -2,1 (p < 0,001)	-3,7 -2,5 (p < 0,001)	-1,2	n.d.
TA ^c (mmHg) Différence ^a p/r valeur de base p/r sitagliptine (IC 95% ^b)	-3,5 -2,9 (-4,5 à -1,3)	-4,7 -4 (-5,6 à -2,4)	0,7	n.d.
Hypoglycémies légères ou modérées ^d	6,8 %	6,8 %	4,1 %	n.d.

a Exprimée par la moyenne des moindres carrés

b Intervalle de confiance à 95 %

c Tension artérielle systolique

d Proportion de sujets

n.d. Résultats non disponibles

p/r : par rapport à

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).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le choix de la sitagliptine à titre de comparateur est jugé pertinent. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et la validité externe de l'étude est jugée adéquate. Selon l'analyse en intention de traiter, les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'usage de la canagliflozine 100 mg et 300 mg, associée à la metformine, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement au placebo. Les résultats démontrent également que jusqu'à 52 semaines, la canagliflozine 100 mg et 300 mg, associée à la metformine, est non inférieure à l'association sitagliptine/metformine quant au contrôle glycémique. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité pour cet objectif. Toutefois, bien que la supériorité statistique de l'association canagliflozine 300 mg/metformine soit démontrée sur cet objectif, les experts sont d'avis que cette association ne présente pas de supériorité cliniquement significative. En effet, une différence des moyennes des moindres carrés de l'HbA_{1c} de seulement 0,15 % entre les deux traitements ne permet pas de conclure à un effet différentiel cliniquement significatif. Par ailleurs, l'utilisation de la canagliflozine entraîne une réduction de poids et de tension artérielle systolique significative chez cette population. Toutefois, les changements globaux sur les lipides sont difficilement interprétables.

Quant aux effets indésirables, l'incidence des mycoses génitales légères ou modérées chez l'homme et chez la femme est plus importante chez les sujets recevant la canagliflozine. On note également une fréquence plus élevée de pollakiurie et de polyurie dans le groupe ayant reçu la canagliflozine. Ces effets indésirables sont liés directement au mécanisme d'action de cette dernière qui provoque une diurèse osmotique. Peu d'abandons du traitement sont liés à ces effets.

Association avec la metformine et une sulfonylurée

L'étude de Schernthaner est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 52 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine 300 mg à celles de la sitagliptine 100 mg. Elle inclut 756 patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique n'a pas été atteint avec une dose journalière stable de 1 500 mg ou plus de metformine et une dose stable de sulfonylurée d'au moins la moitié de la dose maximale. Les patients devaient avoir une filtration glomérulaire estimée d'au moins 55 ml/minute. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les deux traitements actifs ne dépasse pas 0,3 %. La supériorité est démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence est inférieure à 0,0 %. Les principaux résultats à 52 semaines selon l'analyse en intention de traiter modifiée sont :

- La moyenne des moindres carrés de l'HbA_{1c} est diminuée de 0,37 % par rapport à la sitagliptine chez les sujets recevant la canagliflozine (IC95 % : -0,50 % à -0,25 %).
- La moyenne des moindres carrés du poids est diminuée de 2,4 kg ($p < 0,001$) par rapport à la sitagliptine, chez les sujets recevant la canagliflozine 300 mg.
- La moyenne des moindres carrés de la tension artérielle systolique est diminuée de 5,9 mmHg (IC95 % : -7,6 à -4,2), par rapport à la sitagliptine, chez les sujets recevant la canagliflozine.
- L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie grave est de 4 % chez les sujets recevant la canagliflozine et de 3 % chez les sujets recevant la sitagliptine.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 8,1 % alors que le poids moyen est de 88 kg. Les résultats démontrent la non-infériorité 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'association canagliflozine 300 mg/metformine/sulfonylurée par rapport à l'association sitagliptine 100 mg/metformine/sulfonylurée pour ce qui est du contrôle glycémique. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité pour cet objectif. Toutefois, les experts ne peuvent conclure à la supériorité clinique de l'association canagliflozine 300 mg/metformine/sulfonylurée en raison d'un nombre élevé d'abandons du traitement, soit 44 % avec la sitagliptine et 33 % avec la canagliflozine 300 mg. De plus, selon l'analyse *per protocole*, la moyenne des moindres carrés pour la différence d'HbA_{1c} entre les traitements est de 0,21 %, ce qui est jugé insuffisant pour conclure à une différence cliniquement significative. Par ailleurs, l'utilisation de la canagliflozine entraîne une réduction du poids et de la tension artérielle systolique, des bénéfices d'intérêt chez cette population. Une hausse de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) dans le sang est constatée, mais la signification de celle-ci demeure incertaine. L'incidence des mycoses génitales chez l'homme et chez la femme ainsi que de la polyurie est plus importante dans le groupe recevant la canagliflozine. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie grave est semblable entre les groupes recevant la canagliflozine et la sitagliptine.

Besoin de santé

Le diabète de type 2 est une maladie qui évolue vers de graves complications. La maîtrise de la glycémie est l'un des aspects de la prise en charge de cette maladie. Toutefois, un traitement optimal doit également tenir compte du risque d'hypoglycémie, de l'effet sur le poids, de la maîtrise de la tension artérielle ainsi que du profil d'effets indésirables, en particulier sur le risque cardiovasculaire (CDA 2013). La metformine est, pour l'instant, le traitement recommandé en première intention de traitement. Étant donné la nature évolutive du diabète de type 2, de nombreux patients ont besoin de traitements additionnels. Les sulfonylurées puis les inhibiteurs de la DPP-4 sont fréquemment utilisés en raison de leur efficacité et de leur profil d'innocuité favorable. Cependant, l'efficacité de ces médicaments dépend de la production d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Or, au fur et à mesure que la maladie progresse ces cellules se dégradent et le contrôle glycémique n'est plus maintenu. Puisque le mécanisme d'action de la canagliflozine est indépendant de l'action de l'insuline, son effet peut donc être complémentaire à celui des autres antidiabétiques oraux. À la lumière des données analysées, la canagliflozine représente une option de traitement efficace et sécuritaire à court terme chez les patients pour qui la metformine et une sulfonylurée ne contrôlent plus la maladie. Toutefois, l'effet de la canagliflozine sur la morbidité et la mortalité ainsi que son innocuité cardiovasculaire à long terme ne sont pas encore établis.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la canagliflozine aux teneurs de 100 mg et 300 mg, en association avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2 chez les personnes dont le contrôle glycémique est insuffisant avec une sulfonylurée ou qui ne peuvent en recevoir. Les résultats des études démontrent que le contrôle glycémique obtenu avec la canagliflozine 100 mg ou 300 mg est semblable à celui obtenu avec la sitagliptine 100 mg, en association avec la metformine. De plus, l'utilisation de l'association canagliflozine/metformine entraîne une perte de poids et une réduction de la tension artérielle systolique cliniquement significative chez une population diabétique de type 2. La canagliflozine est bien tolérée malgré un risque accru de mycoses génitales, de pollakiurie et de polyurie.

<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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

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

Le coût mensuel d'un traitement avec une dose quotidienne de 100 mg ou 300 mg de canagliflozine est de 79 \$. Ce coût est semblable à celui de la sitagliptine (79 \$), mais il est plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la DPP-4, qui varie de 63 \$ à 69 \$. Le coût mensuel de la canagliflozine est nettement plus élevé que celui de la metformine ou des sulfonyles, qui varie de 5 \$ à 23 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée est évaluée. Elle estime les ratios coût-utilité différentiels de la canagliflozine en association avec la metformine, avec ou sans une sulfonyle, comparativement à un inhibiteur de la DPP-4 ou à une sulfonyle, chez des adultes atteints de diabète de type 2. Cette analyse :

- se base sur le modèle de microsimulation, l'*Economic and Health Outcomes Model of T2DM* (ECHO-T2DM). Les paramètres pris en compte incluent le pourcentage d'HbA1c, la tension artérielle systolique, l'indice de masse corporelle ainsi que les valeurs de lipides. Le modèle tient aussi compte de la survenue des effets indésirables suivants : hypoglycémies, infections urinaires (hautes et basses) et mycoses génitales;
- porte sur un horizon temporel de 40 ans;
- intègre les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent principalement des études de Laval-González et de Schernthaner;
- considère les pertes d'utilité associées aux caractéristiques des patients, aux complications macrovasculaires et microvasculaires, aux effets indésirables ainsi qu'aux variations de poids;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts directs notamment ceux des traitements associés au diabète, à l'hypertension, à la dyslipidémie ainsi que ceux liés à la survenue d'effets indésirables. Le coût des complications macrovasculaires et microvasculaires est aussi considéré.

Ratios coût-utilité différentiels de la canagliflozine par rapport à différents traitements selon une perspective d'un ministère de la santé

	Fabricant	INESSS
CANAGLIFLOZINE/METFORMINE/SULFONYLURÉE COMPARATIVEMENT À UN INHIBITEUR DE LA DPP-4/METFORMINE/ SULFONYLURÉE		
Coût différentiel total moyen (par patient)	-3 433 \$	-2 475 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	0,07	0,058
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant ^a	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	Dominant ^a	n.d.
CANAGLIFLOZINE/METFORMINE COMPARATIVEMENT À UN INHIBITEUR DE LA DPP-4/METFORMINE		
Coût différentiel total moyen (par patient)	-2 134 \$	-1 863 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	0,05	0,045
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant ^a	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	Dominant ^a	n.d.

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse

n.d. Résultat non disponible

Une analyse coût-utilité est jugée adéquate puisque l'INESSS reconnaît que la canagliflozine entraîne, par rapport à ses comparateurs, une diminution significative de la tension artérielle

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).

systolique et du poids. Ces différences se traduisent par un gain d'utilité et un gain de survie selon les équations qui sous-tendent le modèle ECHO-T2DM. Notons que ce modèle de microsimulation a été récemment reconnu valide par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014). Par contre, il présente plusieurs limites et les principales sont les suivantes :

- Les résultats d'études cliniques à 52 semaines sont extrapolés sur un horizon de 40 ans.
- Le modèle fait intervenir un très grand nombre de paramètres cliniques et les interactions entre chacun des paramètres ne sont pas clairement documentées.
- La durée des effets bénéfiques sur le poids et la tension artérielle est inconnue.
- L'indice de masse corporelle est un paramètre important du modèle, mais comme il n'était pas disponible pour tous les comparateurs, il a été estimé.
- Alors que les résultats cliniques concluent à une non-infériorité, l'usage dans le modèle des valeurs d'HbA_{1c} obtenues dans les études entraîne un effet sur les bénéfices à long terme qui n'est pas confirmé.
- Les équations de risques sont établies à partir des données de grandes cohortes telles que celle de la *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ne reflètent pas nécessairement les risques actuels pour la population québécoise.
- Le modèle ne tient pas compte de la polyurie et de la pollakiurie.

En combinaison avec la metformine ou avec la metformine et une sulfonilurée, la canagliflozine est une option dominante lorsque comparée avec un inhibiteur de la DPP-4. Dans une analyse de sensibilité, la réduction de l'HbA_{1c} est supposée semblable pour la canagliflozine et l'inhibiteur de la DPP-4. Malgré ce changement, la canagliflozine demeure une option dominante, soit moins coûteuse tout en offrant des différences de survie obtenues en année de vie pondérée par la qualité qui correspondent à quelques semaines de vie de qualité additionnelles (16 jours à 21 jours de vie de bonne qualité).

Ainsi, la canagliflozine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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 une maladie chronique, aux multiples facettes. Au fil des ans, une association de traitements est souvent requise pour mieux la contrôler. Or, l'intensification du traitement présente souvent des désavantages tels une incidence plus élevée d'effets indésirables, y compris les hypoglycémies et le gain pondéral. En agissant uniquement sur la réabsorption du glucose au niveau rénal, la canagliflozine est complémentaire aux autres antidiabétiques oraux qui agissent par des mécanismes d'action différents.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement. La population visée est constituée de diabétiques de type 2 chez qui la canagliflozine est utilisée :

- en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace; ou

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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace; ou
- en association avec l'insuline, avec ou sans metformine.

Le fabricant suppose que la proportion de patients recevant des traitements de troisième et de deuxième intentions ainsi qu'en association avec l'insuline serait de █ % , █ % et █ % , respectivement. Les parts de marché prévues pour la canagliflozine en traitement de troisième intention seraient de █ % , █ % et █ % alors qu'en traitement de deuxième intention, elles seraient de █ % , █ % et █ % pour les années 1 à 3 respectivement. En troisième intention, elle remplacerait principalement les █ (%). En deuxième intention, elle remplacerait principalement les █ (%).

D'autres proportions de prises de marché sont retenues pour l'usage de la canagliflozine en association avec █.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Invokana^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	1 121 140 \$	3 461 715 \$	7 413 381 \$	11 996 236 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			8 906 170 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			18 870 032 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ, diffèrent de celles du fabricant. L'INESSS a aussi modifié certaines hypothèses avancées par ce dernier :

- Les scénarios concernant l'association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace, et l'association avec l'insuline ne sont pas retenus.
- En deuxième intention, des parts de marché plus élevées proviendraient des traitements par une sulfonylurée, des associations à doses fixes à base d'inhibiteurs de la DPP-4 et des inhibiteurs de la DPP-4.
- En troisième intention, la canagliflozine prendrait des parts de marché aux associations à doses fixes à base d'inhibiteurs de la DPP-4 et aux inhibiteurs de la DPP-4.
- Les parts de marché prises par la canagliflozine seraient plus importantes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 12 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*.

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).

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La canagliflozine en association avec la metformine améliore le contrôle glycémique de façon semblable à l'association sitagliptine/metformine sur une période de 52 semaines.
- La canagliflozine associée à la metformine entraîne une perte de poids et une réduction de la tension artérielle systolique, bénéfiques d'intérêt chez une population diabétique de type 2.
- Les mycoses génitales légères ou modérées chez l'homme et chez la femme sont l'effet indésirable le plus fréquent. On note également une fréquence plus élevée de pollakiurie et de polyurie. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie grave est semblable entre les groupes recevant la canagliflozine et la sitagliptine.
- Le coût de traitement mensuel avec la canagliflozine à une dose quotidienne de 100 mg et de 300 mg est de 79 \$. Ce coût est semblable à celui de la sitagliptine 100 mg, mais supérieur à celui des autres inhibiteurs de la DPP-4 et il est nettement supérieur à celui des sulfonyles.
- La canagliflozine est jugée une option efficace lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine lorsqu'une sulfonyle est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.
- Des coûts additionnels d'environ 12 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de la canagliflozine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Invokana^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonyle est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Par inefficacité, on entend une absence totale d'efficacité ou une efficacité partielle.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canadian Diabetes Association (CDA)**. Clinical Practice Guidelines for Diabetes. Canadian Journal of Diabetes 2013;37(suppl 1):S1-S212.
- **Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et coll.** Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia 2013;56(12):2582-92.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 315. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta315>
- **Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et coll.** Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonyle: A 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013;36(9):2508-15.

Note : 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).