

INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Invokana
Dénomination commune : Canagliflozine
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé
Teneurs : 100 mg et 300 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter sur les listes de médicaments une indication reconnue à Invokana^{MC} pour le traitement du diabète de type 2 en association avec une sulfonylurée, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

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 et ainsi abaisse la glycémie. Elle est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ou une sulfonylurée, en association avec la metformine et une sulfonylurée ou la pioglitazone, ainsi qu'en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine). Actuellement, la canagliflozine est inscrite aux listes en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine, à certaines conditions. Le fabricant demande que la canagliflozine soit inscrite pour les diabétiques de type 2, en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Plusieurs antidiabétiques oraux telles la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques) et les sulfonylurées sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2. À la section des médicaments d'exception, deux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), soit l'alogliptine (Nesina^{MC}) et la saxagliptine (Onglyza^{MC}), possèdent une indication de paiement en association avec une sulfonylurée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'étude de Fulcher (2015) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée ont été considérées.

L'essai de Fulcher est une sous-étude de l'étude CANVAS. L'étude CANVAS évalue le risque cardiovasculaire chez des sujets diabétiques à risque élevé d'événements cardiovasculaires et

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).

dont le contrôle glycémique n'est pas atteint avec leurs antidiabétiques. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 18 semaines, la sous-étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine aux doses de 100 mg et 300 mg, en association avec une sulfonylurée, à celles de l'association placebo/sulfonylurée chez 127 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec une sulfonylurée seule. Depuis au moins 8 semaines, tous les sujets recevaient une sulfonylurée dont la dose quotidienne correspondait à au moins la moitié de la dose maximale recommandée. Un traitement de secours qui consistait en l'augmentation de la dose de sulfonylurée, l'ajout d'un autre antidiabétique oral ou l'introduction d'une insuline était permis. À 18 semaines, les principaux résultats en intention de traiter modifiée sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Fulcher (2015) à 18 semaines

Paramètre d'évaluation	Canagliflozine 100 mg/ sulfonylurée (n = 42)	Canagliflozine 300 mg/ sulfonylurée (n = 40)	Placebo/ Sulfonylurée (n = 45)
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/sulfonylurée (IC95 % ^b)	-0,70 -0,74 (-1,15 à -0,33)	-0,79 -0,83 (-1,24 à -0,42)	0,04 s.o.
Proportion de sujets avec une hémoglobine glyquée < 7%	25 %	33,3 %	5 %
Poids (kg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/sulfonylurée (valeur p)	-1,2 -0,2 (p = n.s.)	-2,4 -1,4 (p < 0,025)	-1 s.o.
Tension artérielle systolique (mmHg) Différence ^a p/r placebo/sulfonylurée (IC95 % ^b)	-0,1 (-6,45 à 6,25)	-1,77 (-8,21 à 4,67)	s.o.

a Exprimée par la moyenne des moindres carrés

b Intervalle de confiance à 95 %

n.s. Non significatif

s.o. Sans objet

Les patients de l'étude présentaient une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ de 8,4 % et un poids moyen de 83 kg. Les résultats démontrent qu'à 18 semaines, l'utilisation de la canagliflozine, aux doses de 100 mg et de 300 mg, en association avec une sulfonylurée permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/sulfonylurée. L'utilisation de la canagliflozine à la dose de 300 mg en association avec une sulfonylurée entraîne une légère baisse de poids par rapport à l'association placebo/sulfonylurée. Toutefois, cette diminution n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'une perte de poids d'au moins 5 % est jugée essentielle.

À 18 semaines de traitement, deux cas de mycose génitale ont été recensés parmi les femmes qui prenaient la canagliflozine, tandis qu'aucun cas n'a été recensé chez celles qui recevaient l'association placebo/sulfonylurée. On note un épisode d'infection urinaire dans chacun des trois groupes. Finalement, 6 personnes ont présenté un épisode d'hypoglycémie dans le groupe recevant la canagliflozine à la dose de 300 mg en association avec une sulfonylurée. Aucun épisode d'hypoglycémie n'a été documenté dans le groupe recevant la canagliflozine à la dose de 100 mg et 2 cas ont été mentionnés avec l'association placebo/sulfonylurée.

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 sous-étude a fait l'objet d'une présélection dès le départ. La principale limite de l'étude consiste en son devis d'une durée trop courte, soit 18 semaines. Le diabète de type 2 est une maladie chronique pour laquelle l'HbA_{1c} est un marqueur intermédiaire habituellement utilisé dans les études et accepté pour estimer le développement de complications micro et macrovasculaires liées à cette maladie. Dans le contexte du diabète de type 2, il est important que les effets du médicament sur l'HbA_{1c} persistent pendant un certain temps. La durée des études évaluées antérieurement était en général d'au moins 24 semaines et celles-ci étaient souvent accompagnées de données de prolongation jusqu'à 52 semaines. Il apparaît donc hasardeux d'évaluer le maintien de l'efficacité de la canagliflozine associée à une sulfonilurée à partir d'une étude de si courte durée.

Parmi les autres limites de l'étude, les éléments suivants ont été identifiés. Le nombre de participants dans chaque groupe est jugé insuffisant pour déterminer la fréquence des effets indésirables et si ceux observés étaient dus au hasard ou non. Des différences mineures entre les groupes quant à la répartition du poids, à la durée du diabète et à l'HbA_{1c} de départ sont notées. Finalement, l'absence d'information concernant l'utilisation antérieure de metformine soulève quelques interrogations au sujet de la validité externe de cette étude. En raison de ces limites, l'INESSS ne retient pas les conclusions de l'étude de Fulcher et par conséquent, il ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de l'association canagliflozine/sulfonilurée.

Besoin de santé

Plusieurs antidiabétiques peuvent être utilisés en association avec une sulfonilurée tels certains inhibiteurs de la DPP-4. La canagliflozine ne comble pas un besoin de santé pour la majorité des diabétiques de type 2. Par ailleurs, l'effet de la canagliflozine sur la morbidité et la mortalité ainsi que son innocuité cardiovasculaire à long terme ne sont pas encore établis.

<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>

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas ajouter d'indication reconnue à la canagliflozine, car elle ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 en association avec une sulfonilurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

Motifs de la position unanime

- Dans l'étude de Fulcher, la canagliflozine en association avec une sulfonilurée améliore le contrôle glycémique de façon cliniquement significative par rapport à l'association placebo/sulfonilurée sur une période de 18 semaines.
- Plusieurs limites sont identifiées dans cette étude, la principale étant sa durée trop courte. Le nombre de participants dans chaque groupe est jugé insuffisant pour déterminer la prévalence des effets indésirables et si ceux observés étaient dus au hasard ou non. Des différences entre les groupes quant à la répartition du poids, à la durée du diabète et à l'HbA_{1c} de départ sont notées. Finalement, l'absence d'information concernant l'utilisation antérieure de metformine soulève quelques interrogations concernant la validité externe de cette étude.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et coll.** Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction with Sulfonilurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2015;6(3):289-302.

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).