

INVOKAMET^{MC} – Diabète de type 2

MARS 2017

Marque de commerce : Invokamet

Dénomination commune : Canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : Janssen Inc.

Forme : Comprimé

Teneurs : 50 mg – 500 mg, 50 mg – 850 mg, 50 mg – 1 000 mg, 150 mg – 500 mg, 150 mg – 850 mg, 150 mg – 1 000 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Invokamet^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Invokamet^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la canagliflozine (Invokana^{MC}) et la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques). La canagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui réduit la réabsorption du glucose filtré au niveau du rein, ce qui augmente ainsi son excrétion urinaire. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Elle est inscrite à la section régulière des listes des médicaments, alors que la canagliflozine est inscrite à la section des médicaments d'exception. Cette association est notamment indiquée chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat avec la metformine ou chez les patients déjà traités et contrôlant leur glycémie avec la metformine et la canagliflozine en comprimés distincts.

L'association dapagliflozine/metformine (Xigduo^{MC}) est une autre combinaison d'un inhibiteur du SGLT2 avec de la metformine à libération immédiate, qui a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en décembre 2016. Le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription. Par ailleurs, une recommandation est également formulée dans les présents travaux pour l'association empagliflozine/metformine (Synjardy^{MC}). Il s'agit de la première évaluation d'Invokamet^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de son évaluation en février 2015, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de la canagliflozine aux teneurs de 100 mg et 300 mg, en association avec la metformine comme traitement du diabète de type 2 (INESSS 2015).

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

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique d'Invokamet^{MC}, l'INESSS a retenu les publications de Devineni (2014 et 2015) et de Qiu (2014), ainsi que deux études non publiées.

Bioéquivalence entre la canagliflozine d'Invokamet^{MC} et Invokana^{MC}

La publication de Devineni (2014) rapporte six études de pharmacocinétique dont le but est d'établir la bioéquivalence entre l'association canagliflozine/metformine et ses composantes individuelles. Ce sont des études ouvertes, en chassé-croisé et à répartition aléatoire, menées chez des sujets sains. Les participants ont été répartis pour recevoir l'association canagliflozine/metformine ou ses composantes individuelles avec des aliments. Seules les données concernant la canagliflozine peuvent être retenues, car une metformine de source américaine a été utilisée pour ces études. Les résultats montrent que la canagliflozine de l'association est bioéquivalente à celle prise séparément pour chacune des teneurs évaluées. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de l'aire sous la courbe et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) sont compris entre 80 % et 125 %. Par ailleurs, des données non publiées montrent que la biodisponibilité de la canagliflozine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Bioéquivalence entre la metformine d'Invokamet^{MC} et la metformine canadienne

Les deux études non publiées ont pour but de démontrer la bioéquivalence entre la metformine de l'association canagliflozine/metformine et la metformine de source canadienne. Il s'agit d'essais en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisés chez des volontaires sains. Les sujets ont été répartis pour recevoir, à jeun ou avec aliments, l'association canagliflozine/metformine ou ses composantes individuelles. Les résultats montrent que la metformine incluse dans l'association est bioéquivalente à celle de source canadienne. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de l'aire sous la courbe et de la C_{max} sont compris entre 80 % et 125 %.

Comparaison pharmacocinétique entre la prise biquotidienne et unquotidienne de la canagliflozine

L'essai de Devineni (2015) est une étude pharmacocinétique qui a pour but de comparer les paramètres pharmacocinétiques entre la prise biquotidienne et unquotidienne de la canagliflozine. Il s'agit d'une étude ouverte à doses multiples et en chassé-croisé, menée chez des sujets sains qui ont été répartis en deux cohortes. Les sujets de la première cohorte ont reçu la canagliflozine 300 mg une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour pendant 5 jours, alors que ceux de la deuxième cohorte ont reçu la canagliflozine 100 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour pendant 5 jours. Les résultats montrent que l'aire sous la courbe de la prise biquotidienne d'une dose de 50 mg ou de 150 mg de canagliflozine est équivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unquotidienne d'une dose de 100 mg ou de 300 mg, respectivement. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % des ratios de l'aire sous la courbe est compris entre 80 % et 125 %, et ce, pour les deux cohortes.

L'essai de Qiu est une étude multicentrique de phase II, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 18 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'administration biquotidienne de la canagliflozine à celle d'un placebo chez 279 patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique était inadéquat avec la metformine seule. Les résultats montrent que la canagliflozine 50 mg ou 150 mg administrée deux fois par jour en ajout à la metformine est plus efficace que le placebo pour diminuer l'hémoglobine glyquée. 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

plus, les effets indésirables sont majoritairement légers à modérés et sont ceux attendus avec cette combinaison médicamenteuse.

Besoin de santé

Les diabétiques dont la condition répond aux indications de paiement de la canagliflozine ont accès à un traitement hypoglycémiant qui combine la canagliflozine et la metformine, en prise séparée. Par conséquent, Invokamet^{MC} ne comble pas un besoin de santé, mais représente, tout au plus, un choix de traitement supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est moindre que celui du traitement combinant les médicaments pris séparément.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'association canagliflozine/metformine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes diabétiques de type 2.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de la canagliflozine en association avec la metformine a déjà été reconnue.
- L'association canagliflozine/metformine est bioéquivalente à ses composantes individuelles.
- L'aire sous la courbe de la prise biquotidienne d'une dose de 50 mg ou de 150 mg de canagliflozine est équivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unquotidienne d'une dose de 100 mg ou de 300 mg, respectivement.
- L'association canagliflozine/metformine ne comble pas un besoin de santé, mais représente, tout au plus, un choix supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est réduit par rapport à la prise des médicaments séparément.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'Invokamet^{MC} est de 1,5338 \$ pour chacune des teneurs disponibles. Son coût mensuel de traitement, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 101 \$. Comparé à celui de la canagliflozine prise en association avec la metformine, il se situe dans l'intervalle de coût (99 \$ à 102 \$), lequel varie en fonction de la dose quotidienne de metformine. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts comparant le coût de l'association à celui de la canagliflozine prise concomitamment avec la metformine. Sur la base des données cliniques soumises, l'efficacité et l'innocuité de l'association sont jugées semblables à celles de ses composants individuels. L'analyse se déroule sur un horizon temporel d'une année et selon la perspective d'un ministère de la santé, où seules les dépenses en médicaments sont considérées.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant l'association canagliflozine/metformine à la prise concomitante de ses constituants pour le traitement du diabète de type 2

	Fabricant	INESSS
	Coût de traitement annuel ^a	Coût de traitement mensuel ^b
Association canagliflozine/metformine	■ \$	100,97 \$
Canagliflozine prise en concomitance avec la metformine	■ \$	100,72 \$ ^c

- a Les coûts de traitement incluent ceux en médicaments, en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ils sont calculés pour une dose quotidienne variant de 100 mg à 300 mg de canagliflozine et de 1 000 mg à 2 000 mg de metformine.
- b Les coûts de traitement incluent ceux en médicaments et en services professionnels du pharmacien. Ils sont calculés pour une dose quotidienne variant de 100 mg à 300 mg de canagliflozine et de 1 000 mg à 2 000 mg de metformine.
- c Coût moyen pondéré calculé sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016.

L'INESSS juge qu'une analyse de minimisation de coûts constitue un devis adéquat. Le coût mensuel de l'association canagliflozine/metformine est supérieur au coût moyen pondéré de ses composants pris en concomitance, établi selon les statistiques de facturation de la RAMQ obtenues sur la période du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016. L'INESSS est donc d'avis qu'Invokamet^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les complications d'un diabète non maîtrisé sont nombreuses : atteinte cardiaque, vasculaire, rénale, oculaire et nerveuse. Celles-ci réduisent la qualité de vie, entraînent des limitations au travail et augmentent le risque de décès (Agence de santé publique du Canada 2011). La maîtrise de la glycémie est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète. Ainsi, la diversité des traitements offerts contribue à favoriser une prise en charge adéquate du traitement du diabète de type 2.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire fondée sur les données de facturation des ordonnances de canagliflozine prise en concomitance avec la metformine. Il estime que :

- Le nombre de ces ordonnances serait de ■, ■ et ■ pour chacune des 3 premières années de l'analyse.
- L'association à doses fixes prendrait ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché 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 par 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 d'Invokamet^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant	RAMQ	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$	
	Nombre d'ordonnances	███	███	███	███	
INESSS	RAMQ	185 204 \$	623 305 \$	1 546 787 \$	2 355 296 \$	
	Nombre d'ordonnances	1 732	5 828	14 463	22 023	
IMPACT NET						
Fabricant ^a	RAMQ	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				███ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				███ \$
INESSS ^b	RAMQ	1 935 \$	6 511 \$	16 157 \$	24 603 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c				22 142 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d				27 062 \$

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.

c Scénario dans lequel les parts de marché de l'association à doses fixes sont diminuées de 10 %.

d Scénario dans lequel les parts de marché de l'association à doses fixes sont augmentées de 10 %.

L'INESSS juge que les coûts présentés par le fabricant sont réalistes. Cependant, certains constats diffèrent. Ainsi, il a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les éléments suivants :

- Population cible : Celle recevant la canagliflozine en concomitance avec la metformine est plus petite, selon les données de facturation de la RAMQ, que celle estimée par le fabricant.
- Parts de marché de l'association : elles sont revues à la hausse pour atteindre 7 %, 17 % et 33 % au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur les tendances observées à la suite de l'inscription des associations à doses fixes des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Ainsi, l'INESSS estime que des coûts d'environ 25 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription d'Invokamet^{MC}.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire l'association canagliflozine/metformine aux listes des médicaments pour le traitement des personnes diabétiques de type 2.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité et l'innocuité de l'association canagliflozine/metformine sont semblables à celles de ses composantes prises en concomitance.
- L'association canagliflozine/metformine ne comble pas un besoin de santé.

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

- Malgré une efficacité et une innocuité comparables à celles de la canagliflozine prise en concomitance avec la metformine, l'association à doses fixes a un coût de traitement supérieur. Son inscription se traduirait ainsi par des coûts sur le budget de la RAMQ d'environ 25 000 \$.

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 22 juillet 2016] www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf.
- **Deveneni D CC, Ariyawansa J, Weiner S, et coll.** Bioequivalence of Canagliflozin/Metformin Immediate Release Fixed-Dose Combination Tablets Compared with Concomitant Administration of Single Components of Canagliflozin and Metformin in Healthy Fed Participants. *J Bioequiv Availab* 2014;6:164-73.
- **Deveneni D, Polidori D, Curtin CR, et coll.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53(6):438-46.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Invokana^{MC} – Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS;2015. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Invokana_2015_02_CAV.pdf
- **Qiu R, Capuano G and Meininger G.** Efficacy and safety of twice-daily treatment with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, added on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1(2):54-60.

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