

SYNJARDY^{MC} – Diabète de type 2

MARS 2017

Marque de commerce : Synjardy

Dénomination commune : Empagliflozine/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg – 500 mg, 5 mg – 850 mg, 5 mg – 1 000 mg, 12,5 mg – 500 mg, 12,5 mg – 850 mg et 12,5 mg – 1 000 mg

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

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 d'inscrire Synjardy^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si les conditions suivantes sont respectées et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à ce que le rapport entre le coût et l'efficacité demeure acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et l'empagliflozine et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois.

Les personnes doivent répondre également aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement de l'empagliflozine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Synjardy^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé l'empagliflozine (Jardiance^{MC}) et la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques). L'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), réduit la réabsorption du glucose filtré au niveau du rein, augmentant ainsi son excrétion urinaire. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Cette association est indiquée, entre autres, pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint avec la metformine ou chez les patients déjà traités et contrôlant leur glycémie avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts.

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).

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 émise dans les présents travaux pour l'association canagliflozine/metformine (Invokamet^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Synjardy^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Empagliflozine (Jardiance^{MC}) :

Juin 2016 En association avec la metformine :

[Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions](#)

Décision du ministre : Inscrire en octobre 2016

Chez les personnes ayant des antécédents de maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS) :

[Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions](#)

Décision du ministre : Sursoir à la décision

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des travaux de la mise à jour des listes de juin 2016, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'empagliflozine, en association avec la metformine, comme traitement du diabète de type 2, ainsi qu'en association avec un ou plusieurs agents antidiabétiques (dont la metformine), chez les diabétiques ayant des antécédents de maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS) ou de maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS) (INESSS 2016).

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Synjardy^{MC}, les publications de Ross (2015) et de Rojas (2016) ont été considérées.

Comparaison entre la prise biquotidienne et unquotidienne de l'empagliflozine

L'essai de Ross est une étude multicentrique de phase II, de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude d'une durée de 16 semaines a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine 5 mg et 12,5 mg, administrée deux fois par jour, à celles de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, administrée une fois par jour. Les 983 patients inclus dans l'étude recevaient également une dose minimale de metformine de 1 500 mg par jour depuis au moins 12 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la différence d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre les teneurs administrées deux fois par jour et celles administrées une fois par jour, aux doses correspondantes. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne dépasse pas 0,35 %. Les principaux résultats à 16 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifié, sont :

- L'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour diminue l'HbA_{1c} de -0,02 % (IC95 % : -0,16 % à 0,13 %) par rapport à l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour, en association avec la metformine.

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).

- L'empagliflozine 12,5 mg administrée deux fois par jour diminue l'HbA_{1c} de -0,11 % (IC95 % : -0,26 % à 0,03 %) par rapport à l'empagliflozine 25 mg administrée une fois par jour, en association avec la metformine.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la période de 16 semaines est suffisante pour évaluer la réponse au traitement. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes.

À 16 semaines, les résultats démontrent que l'administration biquotidienne de l'empagliflozine 5 mg ou 12,5 mg est non inférieure à l'administration unique quotidienne de l'empagliflozine aux doses de 10 mg ou 25 mg, respectivement, et ce, quant au contrôle glycémique. La perte de poids ainsi que la diminution de la tension artérielle systolique semblent similaires entre les groupes.

Quant aux effets indésirables, ils sont généralement semblables d'un groupe à l'autre. Cependant, les infections urinaires semblent plus fréquentes chez les femmes recevant l'empagliflozine 10 mg par jour en une ou deux prises (environ 14 %) que chez les femmes recevant l'empagliflozine 25 mg par jour en une ou deux prises (environ 8 %). Les épisodes d'hypoglycémie sont rares (un par groupe, à l'exception du groupe recevant l'empagliflozine 12,5 mg deux fois par jour) et n'ont nécessité aucune intervention médicale. Ces effets indésirables correspondent à ceux attendus avec cette combinaison médicamenteuse.

Comparaison pharmacocinétique entre Synjardy^{MC} et ses composantes individuelles

La publication de Rojas comprend trois études de pharmacocinétique distinctes, dont le but est de comparer les paramètres pharmacocinétiques des 6 teneurs de Synjardy^{MC} à l'étude, à chacune de leurs composantes prises en comprimés distincts. Il s'agit d'études de phase I, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Au total, 108 sujets sains ont participé à l'une des 3 études. Les sujets recevaient la médication à l'étude après un repas standardisé à forte teneur en lipides. Des échantillons de sang ont été prélevés à différents moments, sur une période allant jusqu'à 72 heures, afin d'évaluer, entre autres, l'aire sous la courbe ainsi que la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Les principaux résultats combinés des études démontrent que 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 % lorsque les comprimés à doses fixes sont comparés aux composantes prises séparément.

Par ailleurs, la teneur de Synjardy^{MC} 12,5 mg/1 000 mg a fait l'objet d'une comparaison avec ses composantes sous forme de comprimés distincts à jeun : 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 %. Ainsi, la biodisponibilité à jeun a pu être extrapolée aux autres teneurs de Synjardy^{MC}.

Besoin de santé

Les diabétiques dont la condition répond aux indications de paiement de l'empagliflozine peuvent avoir accès à un traitement hypoglycémiant qui combine l'empagliflozine et la metformine, en prise séparée. Par conséquent, Synjardy^{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.

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).

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 empagliflozine/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 l'empagliflozine, administrée en association avec la metformine, a été reconnue pour le traitement du diabète de type 2, ainsi que chez les diabétiques ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS.
- En association avec la metformine, l'empagliflozine 5 mg ou 12,5 mg, administrée deux fois par jour est non inférieure à l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg, administrée une fois par jour, respectivement, quant au contrôle glycémique.
- Le profil d'innocuité de l'empagliflozine administrée une fois par jour ou deux fois par jour à des doses correspondantes est jugé semblable.
- Les paramètres pharmacocinétiques de Synjardy^{MC}, à l'état postprandial et à jeun, sont comparables à ceux de ses composantes.
- Étant donné que ses composantes sont inscrites aux listes, Synjardy^{MC} ne comble pas un besoin de santé, mais représente, tout au plus, un choix supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Synjardy^{MC} est de 1,35 \$ pour chacune des teneurs disponibles. Son coût mensuel de traitement, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 90 \$. Il est inférieur à celui de ses composantes individuelles prises en concomitance, qui varie de 99 \$ à 102 \$. Tous 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 doses fixes à celui de l'empagliflozine pris 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.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'association empagliflozine/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 ^a
Association empagliflozine/metformine	■ \$	89,94 \$
Empagliflozine	■ \$	87,47 \$
Metformine	■ \$ à ■ \$	11,60 \$ à 14,27 \$
Concomitance	■ \$ à ■ \$	99,07 \$ à 101,74 \$

a Les coûts de traitement incluent ceux des services professionnels du pharmacien et sont calculés pour une dose quotidienne variant de 10 mg à 25 mg d'empagliflozine et de 1 000 mg à 2 000 mg de metformine.

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).

L'INESSS juge qu'une analyse de minimisation de coûts constitue un devis adéquat. Il ressort de cette dernière que le coût mensuel de l'association empagliflozine/metformine est inférieur à celui de ses composants pris en concomitance. Notons toutefois que l'empagliflozine, pour un usage en concomitance avec la metformine, n'a pas été jugée comme une option efficiente lors de son évaluation en juin 2016. Ainsi, sur la base du prix de vente garanti, l'INESSS est d'avis que l'association à doses fixes satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez cette population de patients. Toutefois, advenant qu'une entente d'inscription ait été conclue pour l'empagliflozine, réduisant son prix d'acquisition, les critères pourraient ne plus être satisfaits pour Synjardy^{MC}.

Pour les patients diabétiques ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS, l'INESSS est en mesure d'attester que Synjardy^{MC} représente une stratégie efficiente pour ceux bénéficiant d'un traitement constitué d'empagliflozine et de metformine. De fait, bien que Jardiance^{MC} ne soit pas inscrit sur les listes pour cette indication, il est jugé comme étant une stratégie efficiente lorsqu'il est administré en ajout à un ou plusieurs agents antidiabétiques, incluant la metformine. Ainsi, puisque Synjardy^{MC} est moins coûteux que la prise concomitante de ses constituants, sur la base du prix de vente garanti, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les personnes diabétiques avec antécédents de MCAS ou de MVAS, qui requièrent un traitement à base d'empagliflozine et de metformine. Toutefois, advenant qu'une entente d'inscription ait été conclue pour l'empagliflozine, réduisant son prix d'acquisition, les critères pourraient ne plus être satisfaits pour Synjardy^{MC}.

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. Ainsi, les complications du diabète réduisent la qualité de vie, entraînent des limitations au travail et augmentent le risque de décès (Agence de santé publique du Canada 2011). Il est fondamental d'optimiser la maîtrise de la glycémie afin de mieux prendre en charge le diabète. La diversité des traitements disponibles contribue à améliorer le traitement du diabète de type 2.

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 (2015) 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.

En début de traitement, des ajustements de doses peuvent être nécessaires afin d'optimiser l'efficacité d'une thérapie tout en minimisant ses effets indésirables. Dans le cas d'une association médicamenteuse, il est judicieux de titrer chaque agent séparément afin d'atteindre la dose appropriée avant de passer à un comprimé incluant deux principes actifs ou plus. Cette

<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 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).</p>
--

pratique limite également le gaspillage médicamenteux pouvant découler de l'introduction précoce d'une combinaison à doses fixes.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant retient les hypothèses suivantes :

- Marché de l'empagliflozine : En raison de son inscription récente, en association avec la metformine, le nombre estimé d'ordonnances se base en majorité sur les hypothèses émises lors de la soumission de Jardiance^{MC} pour la mise à jour des listes de juin 2016. Il en ressort qu'il serait de ■■■, ■■■ et ■■■ pour chacune des 3 années de la présente analyse. À noter que ceux-ci incluent également les ordonnances d'empagliflozine chez les patients diabétiques présentant des antécédents de MCAS ou de MVAS.
- Parts de marché de Synjardy^{MC} : elles seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % dans les 3 premières années suivant son inscription et elles proviendraient ■■■■.

Impact budgétaire de l'inscription de Synjardy^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant ^b	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Nombre d'ordonnances	■■■	■■■	■■■	■■■	
INESSS ^c	RAMQ	163 414 \$	753 917 \$	5 617 808 \$	6 535 139 \$	
	Nombre d'ordonnances	2 017	9 308	69 356	80 861	
IMPACT NET						
Fabricant ^b	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées				■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles				■■■ \$
INESSS ^{c,d}	RAMQ	-19 075 \$	-88 004 \$	-655 762 \$	-762 841 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e				-839 126 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles ^f				-686 558 \$

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

b Les estimations incluent l'indication pour le diabète non contrôlé chez des patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire.

c Les estimations excluent l'indication pour le traitement du diabète non contrôlé chez des patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire.

d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Scénario dans lequel les parts de marché de Synjardy^{MC} sont augmentées de 10 %.

f Scénario dans lequel les parts de marché de Synjardy^{MC} sont diminuées de 10 %.

Puisque l'empagliflozine n'est pas inscrite sur les listes pour le traitement du diabète non contrôlé chez les personnes qui présentent des antécédents de MCAS ou MVAS, l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS exclut ce marché. Cela a un effet significatif sur ses estimations, comparativement à celles présentées par le fabricant, augmentant les économies anticipées. De plus, l'INESSS retient les éléments suivants :

- Marché de l'empagliflozine : le nombre d'ordonnances d'empagliflozine, pris en concomitance avec la metformine, a été estimé sur la base des prévisions réalisées lors

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).

de son évaluation. Il en ressort que, pour les 3 années couvertes par la présente analyse, il serait de 28 821, 54 571 et 210 169 ordonnances.

- Parts de marché de Synjardy^{MC} : elles sont revues à la hausse, pour atteindre 7 %, 17 % et 33 % de celles de ses composantes libres prises en concomitance, 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, au cours des 3 années suivant l'inscription de Synjardy^{MC} pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 en traitement avec la metformine et l'empagliflozine, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 763 000 \$.

À titre informatif, pour le traitement du diabète non contrôlé chez les patients avec des antécédents de maladie athérosclérotique (MCAS ou MVAS), l'impact budgétaire net de l'empagliflozine avait été évalué à près de 41 M\$ lors de son évaluation en juin 2016. Advenant l'ajout de cette indication de paiement à Jardiance^{MC} et une inscription de Synjardy^{MC}, pour les personnes en traitement avec la metformine et l'empagliflozine, l'impact sur le budget de la RAMQ serait plutôt d'environ 40 M\$.

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).

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 d'inscrire l'association empagliflozine/metformine aux listes des médicaments pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, si les conditions suivantes sont respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à ce que le rapport entre le coût et l'efficacité demeure acceptable, en raison des constats suivants :

- Bien que Synjardy^{MC} soit une option efficace lorsqu'il est comparé à ses composantes prises séparément, il n'en demeure pas moins que Jardiance^{MC} (en association avec la metformine) a fait l'objet d'un avis d'inscription avec condition en juin 2016, car il s'agissait d'une option non efficace.
- Quant à son usage chez les personnes ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS, Synjardy^{MC} est une stratégie efficace face à ses composantes prises en concomitance. Toutefois, bien que Jardiance^{MC} ait été jugé efficace chez ces patients, il a fait l'objet d'un avis d'inscription avec condition en juin 2016, en raison de l'impact budgétaire élevé.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'empagliflozine, administrée en association avec la metformine, a été reconnue pour le traitement du diabète de type 2, y compris celui des diabétiques ayant des antécédents de MCAS ou de MVAS.
- En association avec la metformine, l'empagliflozine administrée deux fois par jour est non inférieure à l'empagliflozine administrée une fois par jour, quant au contrôle glycémique.
- Le profil d'innocuité de l'empagliflozine administrée une fois par jour ou deux fois par jour à des doses correspondantes est jugé semblable.
- Les paramètres pharmacocinétiques de Synjardy^{MC} sont comparables à ceux de ses composantes prises séparément.
- Le coût de traitement mensuel avec Synjardy^{MC} est inférieur à celui de ses composantes prises séparément, et ce, pour une efficacité et une innocuité comparables.
- Des économies d'environ 763 000 \$ seraient attendues au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription de cette association à doses fixes pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 en traitement avec la metformine et l'empagliflozine. Pour le traitement du diabète non contrôlé chez les patients avec des antécédents de MCAS ou MVAS, advenant l'ajout d'une indication de paiement à Jardiance^{MC}, l'inscription de Synjardy^{MC} pourrait générer des économies de plus de 1 M\$.

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).

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-eng.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Jardiance^{MC} – Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Jardiance_2016_06.pdf.
- **Rojas C, Link J, Meinicke T, et coll.** Pharmacokinetics of fixed-dose combinations of empagliflozin/metformin compared with individual tablets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54(4):282-92.
- **Ross S, Thamer C, Cescutti J, et coll.** Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16 week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:699-702.
- **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.

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).