



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Aout 2016

Médicament	canagliflozine et chlorhydrate de metformine (Invokamet)
Indication	Traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique visant à améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui ne peuvent stabiliser leur glycémie par un traitement associant une sulfonylurée et la metformine ou chez les patients déjà traités qui contrôlent leur glycémie avec une sulfonylurée en association avec de la metformine et de la canagliflozine administrées en comprimés distincts.
Demande d'inscription	Pour le traitement des patients dont la glycémie est déjà stabilisée par un traitement associant la metformine, une sulfonylurée et la canagliflozine dans le but de remplacer les différents composants de la canagliflozine et de la metformine.
Forme pharmaceutique	Comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/850 mg et 150 mg/1 000 mg
Date de l'avis de conformité	1 ^{er} juin 2016
Fabricant	Janssen

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par des élévations persistantes de la glycémie (taux de glucose dans le sang). Il existe deux sous-types principaux de diabète : le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2). Le DT1 est dû principalement à une anomalie de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, tandis que le DT2 se manifeste lorsque les cellules deviennent insensibles à l'insuline. Du point de vue clinique, le DT2 est une maladie évolutive souvent associée à une hypertension, à une dyslipidémie et à une obésité abdominale. Une régulation inadéquate de la glycémie cause des lésions microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (maladie vasculaire périphérique, maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral). Le DT2 doit faire l'objet d'un traitement par paliers visant à atteindre les cibles glycémiques et à réduire le risque de complications à long terme¹⁻⁴. Le recours à une pharmacothérapie complexe (p. ex., une polypharmacie) est couramment associé à un fardeau posologique élevé et à des fréquences posologiques variables, ce qui conduit souvent à l'inobservance du traitement par les patients⁵⁻⁹ et à des issues telles que la perte de l'équilibre glycémique, un risque accru d'hospitalisation et de décès, ainsi qu'à une augmentation des coûts liés à la morbidité et à la mortalité¹⁰⁻¹². Une des stratégies thérapeutiques utilisées pour remédier à l'inobservance reliée à la polypharmacie et à la complexité du traitement consiste à prescrire des associations médicamenteuses à dose fixe (ADF) regroupant plusieurs ingrédients dans un seul comprimé afin de diminuer le nombre de comprimés à prendre¹²⁻¹⁴.

Chez les patients atteints de DT2, l'administration d'une ADF de canagliflozine et de metformine améliore le contrôle de la glycémie grâce aux modes d'action complémentaires de ses composants. La canagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) qui exerce un effet hypoglycémiant en empêchant la réabsorption du glucose au niveau du rein par un mécanisme indépendant de l'insuline et en réduisant la tension artérielle systolique (TAS) et le poids corporel¹⁵. La metformine abaisse la glycémie basale et postprandiale en réduisant la production de glucose dans le foie, en retardant son absorption dans l'intestin et en augmentant la sensibilité des muscles à l'insuline, ce qui a pour effet d'améliorer l'utilisation périphérique du glucose¹⁶. Les comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine sont offerts aux concentrations suivantes : 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/850 mg et 150 mg/1 000 mg¹⁷. Une des indications cliniques de l'ADF de canagliflozine et de metformine vise à remplacer la prise de comprimés distincts de canagliflozine et de metformine chez les patients dont la glycémie est déjà stabilisée par ces deux médicaments¹⁷⁻²⁰.

Indication à l'étude

Traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui ne peuvent stabiliser leur glycémie par un traitement associant une sulfonylurée et la metformine ou chez les patients déjà traités qui contrôlent leur glycémie avec une sulfonylurée en association avec de la metformine et de la canagliflozine administrées en comprimés distincts¹⁷.

Critères de remboursement demandés par le promoteur

Patients chez qui la glycémie est déjà stabilisée par un traitement associant la metformine, une sulfonylurée et la canagliflozine dans le but de remplacer les différents composants de la canagliflozine et de la metformine.

Remarque : il s'agit de la présentation préalable à la délivrance de l'avis de conformité; la date cible pour la délivrance de l'avis de conformité est le 1^{er} juin 2016.

Cette revue systématique vise à évaluer les effets bénéfiques et néfastes de la canagliflozine et de la metformine administrées en comprimés à dose fixe pour traiter le DT2 lorsque la glycémie est déjà stabilisée par une trithérapie associant la metformine, une sulfonylurée et la canagliflozine, mais aussi à comparer la bioéquivalence des comprimés à dose fixe et des comprimés distincts de canagliflozine et de metformine.

Résultats et interprétation

Efficacité et innocuité cliniques

Études retenues

Les données sur l'efficacité et à l'innocuité cliniques à l'appui de l'utilisation de comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine pour remplacer l'administration de comprimés distincts proviennent de deux études pivots de phase 3 sur la canagliflozine précédemment utilisées dans le cadre d'un examen au titre du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS portant sur l'administration de canagliflozine comme traitement de troisième intention en adjonction à la metformine ou à une sulfonylurée chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat de la glycémie avec ces agents^{21,22}. En janvier 2015, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a émis une recommandation préconisant l'utilisation de la canagliflozine en complément de la metformine et d'une sulfonylurée chez les patients qui ne parviennent pas à maîtriser convenablement leur glycémie avec ces agents et pour qui l'insuline n'est pas une option²³. Les deux études susmentionnées n'ont donc pas été retenues pour les besoins de la présentation actuelle.

Hormis les deux études cliniques pivots de phase 3 sur la canagliflozine ayant déjà fait l'objet d'un examen au titre du PCEM et les études pivots de bioéquivalence sur les ADF de canagliflozine et de metformine, le fabricant a également présenté l'étude DIA2003, qui est une étude de phase 2 à l'appui de 18 semaines, randomisée et contrôlée par placebo. Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine (à une dose de 50 mg ou 150 mg administrée deux fois par jour) chez des patients atteints de DT2 qui ne parviennent pas à maîtriser adéquatement leur glycémie par la metformine administrée en monothérapie. Les résultats de cette étude montrent que, comparativement au placebo, une dose biquotidienne de canagliflozine entraîne une baisse statistiquement significative du taux d'hémoglobine glyquée (A1C) chez des patients atteints de DT2 dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine. Les limites probables de l'étude DIA2003 tiennent aux facteurs suivants :

- La canagliflozine n'a pas été utilisée chez des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée convenablement par une bithérapie associant la metformine et une sulfonylurée (c.-à-d., une trithérapie comme le stipulent l'indication et les critères de demande de remboursement faisant l'objet du présent examen).
- L'étude n'a pas été conçue pour comparer l'efficacité et l'innocuité cliniques des ADF de canagliflozine et de metformine à celles d'autres antidiabétiques utilisés en troisième intention pour traiter des patients atteints de DT2 ayant subi un échec thérapeutique avec une bithérapie associant la metformine et une sulfonylurée.
- L'étude n'a pas non plus été conçue pour comparer l'innocuité clinique d'une dose unquotidienne à celle d'une dose biquotidienne de canagliflozine.

Efficacité

Les données sur l'efficacité des ADF de canagliflozine et de metformine proviennent principalement des deux études cliniques pivots de phase 3 sur la canagliflozine ayant déjà fait l'objet d'un examen au titre

du PCEM (données non présentées dans ce rapport). Pour les besoins du présent examen, le PCEM a utilisé d'autres données tirées de l'étude de phase 2 (DIA2003)²² :

- Taux d'A1C : dans l'étude DIA2003, au terme des 18 semaines de traitement et comparativement au placebo, le taux d'A1C a diminué de 0,44 % ($p < 0,001$) et de 0,60 % ($p < 0,001$) chez les patients prenant 50 mg ou 150 mg de canagliflozine deux fois par jour, respectivement. À la 18^e semaine, le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'A1C $< 7,0$ % était plus élevé dans les groupes traités par la canagliflozine à 50 mg et à 150 mg deux fois par jour que dans le groupe recevant le placebo (47,8 % [$p < 0,05$], 57,1 % [$p < 0,001$] et 31,5 %, respectivement).
- Poids corporel : au terme des 18 semaines de traitement et comparativement au placebo, l'administration biquotidienne de canagliflozine à 50 mg ou à 150 mg a entraîné des réductions statistiquement plus marquées du poids corporel (telles que mesurées par la variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés [MMC] par rapport au poids de départ) (différence entre les MMC [erreur type (E-T)] : -2,2 % [-2,1] et -2,6 % [-2,6], respectivement; $p < 0,001$ pour les deux schémas posologiques).
- Tension artérielle systolique (TAS) : comparativement au placebo, l'administration biquotidienne de canagliflozine à 50 mg ou à 150 mg a également été associée à des réductions de la TAS (différence entre les MMC [intervalle de confiance (IC) à 95 %], en mm Hg : -5,4 [de -8,4 à -2,3] et -5,7 [de -8,7 à -2,6], respectivement)²².

Effets indésirables

Les données sur l'innocuité des ADF de canagliflozine et de metformine proviennent principalement des deux études cliniques pivots de phase 3 sur la canagliflozine ayant déjà fait l'objet d'un examen au titre du PCEM²¹ (données non présentées dans ce rapport). Pour les besoins du présent examen, nous avons retenu l'étude de phase 2 (DIA2003)²² qui fournit des données complémentaires sur l'innocuité des ADF de canagliflozine et de metformine. Dans l'ensemble, cette étude ne soulève pas de préoccupations nouvelles par rapport aux études cliniques antérieures consacrées à la canagliflozine qui ont fait l'objet d'un examen au titre du PCEM²¹. Les comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine semblent présenter des profils de tolérabilité et d'innocuité comparables à ceux des comprimés distincts^{24,25}. En outre, l'étude DIA1032²⁶ montre que la canagliflozine est bien tolérée, qu'elle soit administrée à une fréquence unique ou biquotidienne (à des doses quotidiennes totales de 100 ou 300 mg), et qu'il n'existe pas de différences significatives entre les schémas posologiques ou les doses quotidiennes totales. L'étude DIA1037²⁷ rapporte par ailleurs que les comprimés à dose fixe de 150 mg de canagliflozine et de 1 000 mg de metformine sont en général bien tolérés, qu'ils soient administrés à jeun ou non. Cependant, comme les études DIA1032 et DIA1037 ont été réalisées auprès de volontaires en bonne santé, on ignore s'il est possible de généraliser les résultats de ces études sur le plan de l'innocuité aux patients atteints de DT2.

Bioéquivalence

Les résultats de six études de phase 1 indiquent que les six comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine semblent présenter une bioéquivalence comparable à celle des comprimés distincts²⁸⁻³⁴. Les résultats des études DIA1070³⁵ et DIA1071³⁶ [redacted] entre la metformine contenue dans les comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine et la metformine à libération immédiate vendue au Canada chez des sujets sains, à jeun ou non. Les critères préalablement établis pour [redacted]; à savoir, l'IC à 90 % du rapport de la moyenne géométrique de l'ASC_{dern} (ou ASC_{0-t}) et de la C_{max} du médicament à l'étude par rapport au médicament de référence se situait dans les limites de bioéquivalence de 80 % à 125 %. Deux autres études (DIA1032^{24,26} et DIA1037^{25,27}) ont confirmé la bioéquivalence des comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine. Ces études démontrent que les comprimés de canagliflozine dosés à

100 ou à 300 mg sont bioéquivalents qu'ils soient administrés à une fréquence unique quotidienne ou biquotidienne²⁶, et que la bioéquivalence des comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine n'est pas modifiée par l'administration d'un repas à haute teneur en matières grasses.

Autres considérations

L'observance du traitement par les patients diabétiques est souvent sous-optimale, mais il est possible de l'améliorer et d'obtenir de meilleurs résultats en simplifiant le schéma d'administration par la prise de comprimés à dose fixe de canagliflozine et de metformine. Selon le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen, la metformine est habituellement administrée à une fréquence de deux ou trois fois par jour; un schéma biquotidien d'administration de la canagliflozine et de la metformine ne pose donc pas de préoccupation particulière. Dans l'ensemble, l'utilisation d'une ADF de canagliflozine et de metformine permettra de réduire le nombre de comprimés à prendre par rapport à l'administration concomitante de doses correspondantes de ces agents en comprimés distincts. Cependant, aucune étude formelle n'a évalué l'adhérence des patients à l'administration de comprimés à dose fixe par rapport à des comprimés distincts de canagliflozine et de metformine.

Conclusion

L'efficacité et l'innocuité cliniques de la canagliflozine utilisée pour le traitement du DT2 chez des patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée convenablement par une bithérapie associant la metformine et une sulfonyleurée ont été examinées dans le cadre d'examen antérieurs au titre du PCEM. Le CCEM a émis une recommandation préconisant l'utilisation de la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonyleurée chez les patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par ces agents. La canagliflozine et la metformine semblent présenter une bioéquivalence similaire lorsqu'elles sont contenues dans un comprimé à dose fixe ou dans des comprimés distincts. Lorsqu'elle est administrée deux fois par jour en association avec la metformine, la canagliflozine s'avère plus efficace qu'un placebo pour réduire le taux d'A1C, le poids corporel et la TAS chez les patients qui ne parviennent pas à maîtriser convenablement leur glycémie avec la metformine en monothérapie. Hormis l'évaluation précédente de l'administration unique quotidienne de canagliflozine, aucune étude n'a comparé directement l'efficacité et l'innocuité cliniques de ce médicament lors de traitements unique quotidiens et biquotidiens.