



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

CANAGLIFLOZINE ET CHLORHYDRATE DE METFORMINE

(Invokamet — Janssen inc.)

Indication : le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine (canagliflozine/metformine) dans le traitement du diabète de type 2 sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère

Pour le patient traité déjà par la metformine et la canagliflozine dont l'état est stable, en remplacement de la metformine et de la canagliflozine utilisées séparément lorsque :

- la metformine et une sulfonylurée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique et que l'insuline est impensable.

Condition

Le coût de l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la canagliflozine et de la metformine utilisées séparément.

Motifs de la recommandation :

1. Dans huit études, l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine à raison de deux prises par jour s'est révélée bioéquivalente à ses composants individuels aux doses comparables administrées deux fois par jour à jeun ou avec des aliments. Grâce à ce produit, offert en comprimés renfermant les deux médicaments, le régime thérapeutique est allégé (moins de pilules à prendre chaque jour) et simplifié.
2. Dans l'étude DIA2003, l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine amène une diminution statistiquement plus grande de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 18 semaines de traitement que ne le font le placebo et la metformine. De plus, l'effet de l'association, en 18 semaines de traitement, sur le poids et la proportion de participants dont l'HbA1c diminue en deçà de 7 % est statistiquement significatif.
3. Au prix indiqué, l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine coûte plus cher que ses deux composants individuels achetés séparément. Le coût annuel supplémentaire va de 75 \$ à 110 \$.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Invokamet — association médicamenteuse réunissant la canagliflozine et le chlorhydrate de metformine — est indiqué en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte lorsque la metformine et une sulfonylurée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique ou lorsqu'une sulfonylurée ainsi que la metformine et à la canagliflozine utilisées séparément maîtrisent la glycémie.

L'association médicamenteuse canagliflozine/metformine est offerte en six combinaisons de doses : 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.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen de l'information transmise par le fabricant au sujet des preuves cliniques (bioéquivalence, efficacité et innocuité) ayant trait à l'association canagliflozine/chlorhydrate de metformine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Les données cliniques appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine en remplacement de ses composants, canagliflozine et metformine, en comprimés distincts utilisés ensemble proviennent de deux études pivots de phase 3 sur la canagliflozine, principales sources de preuves sur lesquelles se fonde l'examen antérieur du PCEM au sujet de la canagliflozine en traitement de troisième intention, qui vient s'ajouter à la metformine et à une sulfonylurée lorsque ces deux médicaments ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique. En janvier 2015, le CCEM a recommandé le remboursement de la canagliflozine dans le traitement du diabète de type 2 en adjonction à la metformine et à une sulfonylurée lorsque ces deux médicaments sont insuffisants pour maîtriser la glycémie et que l'insuline est impensable. Par conséquent, les deux études de phase 3 mentionnées ci-dessus ne font pas partie de la présente évaluation.

Outre les deux études pivots de phase 3 sur la canagliflozine déjà examinées et les essais cliniques pivots sur la bioéquivalence de l'association canagliflozine/metformine, le fabricant a également présenté un essai clinique comparatif avec placebo et randomisé (ECR) de phase 2 et de 18 semaines à l'appui de son médicament : l'étude DIA2003 évalue l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine à raison de 50 mg ou de 150 mg deux fois par jour dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la metformine ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.

Observations de patients :

Voici le résumé de l'information transmise par deux groupes de défense des intérêts de patients, l'Association canadienne du diabète (ACD) et la section de la Colombie-Britannique et du Yukon de la Fondation canadienne du rein, qui ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information communiquée par l'ACD provient d'un sondage auquel ont participé 1 198 Canadiens en mars 2016; parmi les participants, on compte 988 personnes atteintes de diabète de type 2 et 61 aidants. Les observations transmises par la Fondation canadienne du

rein sont tirées elles aussi d'un sondage (janvier 2016) auquel ont participé 20 personnes atteintes de diabète et d'une néphropathie.

- Nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 ont du mal à maîtriser leur glycémie de façon optimale et se retrouvent à risque de complications aiguës et chroniques.
- La prise en charge du diabète n'est pas une mince affaire, elle passe par une alimentation équilibrée, de l'activité physique périodique, le maintien d'un poids santé, la prise d'antidiabétiques, la surveillance de la glycémie et la gestion du stress. Pour la majorité des patients, l'autogestion de la maladie est une tâche considérable, difficile et accablante.
- Les traitements actuels maîtrisent mieux la glycémie et le taux d'HbA1c que les traitements antérieurs, mais ils entraînent des effets indésirables, dont l'hypoglycémie, le gain de poids ou des effets gastro-intestinaux indésirables.
- Les nombreux médicaments non seulement leur rappelle qu'ils sont aux prises avec une maladie qui met leur vie en péril — le diabète —, mais leur administration est également difficile à gérer lorsque l'emploi du temps est chargé.

Essais cliniques

Les deux études pivots de phase 3 sur la canagliflozine examinées par le PCEM déjà (dont les données ne sont pas reprises ici comme nous l'avons mentionné) constituent les principales sources d'information sur l'innocuité de l'association canagliflozine/metformine. Pour les besoins de la présente évaluation, nous examinons l'étude de phase 2 DIA2003 qui offre d'autres données sur l'association canagliflozine/metformine.

Paramètres d'intérêt

- La maîtrise de la glycémie — la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la période à l'étude, la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 % à l'évaluation finale et la variation de la valeur initiale de la glycémie à jeun.
- Le poids — la variation du poids dans la période à l'étude.
- L'hypoglycémie — les épisodes d'hypoglycémie grave et les épisodes d'hypoglycémie en général.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

La variation de la valeur initiale de l'HbA1c est le principal résultat d'intérêt.

Efficacité

L'étude de phase 2 DIA2003 offre des données supplémentaires sur l'efficacité de l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine :

- HbA1c : au terme de 18 semaines, l'HbA1c a diminué respectivement de 0,44 % ($P < 0,001$) et de 0,60 % ($P < 0,001$) chez les patients traités par la canagliflozine à raison de 50 mg deux fois par jour et chez les patients traités par la canagliflozine à la dose de 150 mg deux fois par jour, comparativement au placebo. La proportion de patients dont l'HbA1c s'abaisse en deçà de 7,0 % en 18 semaines est plus grande parmi ceux traités par la canagliflozine à l'une ou l'autre de ces doses que parmi ceux qui prennent le placebo (respectivement 47,8 % [$P < 0,05$], 57,1 % [$P < 0,001$] et 31,5 %).
- Poids : la perte de poids (variation moyenne par les moindres carrés en pourcentage du poids initial) au terme de 18 semaines est statistiquement plus grande chez les patients traités par la canagliflozine à raison de 50 mg ou de 150 mg deux fois par jour que chez les

patients prenant le placebo (différence de variation moyenne respective [erreur type (ET)] : -2,2 % [-2,1] et -2,6 % [-2,6]; $P < 0,001$ aux deux doses).

- Pression artérielle systolique (PAS) : la canagliflozine aux doses de 50 mg et de 150 mg (deux fois par jour) amène une diminution de la PAS comparativement au placebo (différence de variation moyenne respective [intervalle de confiance (IC) à 95 %] en mm Hg de -5,4 [-8,4 à -2,3] et de -5,7 [-8,7 à -2,6]).

Bioéquivalence

Les constatations de six études de phase 1 indiquent que l'association canagliflozine/metformine à ses six dosages est bioéquivalente à ses composants en comprimés distincts administrés ensemble aux doses correspondantes. Les résultats des études DIA1070 et DIA1071 démontrent [REDACTED] entre la metformine présente dans l'association canagliflozine/metformine et la préparation canadienne de metformine à libération immédiate, administrées à jeun ou avec des aliments à des personnes en santé. Le critère de bioéquivalence déterminé au préalable est satisfait dans les huit études, à savoir l'IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques de la surface sous la courbe (SSC) (C_{0-t}) et de la concentration maximale (C_{max}) du médicament à l'épreuve et du produit de référence se situe dans l'écart de bioéquivalence allant de 80 % à 125 %. Qui plus est, deux autres études (DIA1032 et DIA1037) confirment la bioéquivalence de l'association canagliflozine/metformine; elles illustrent la bioéquivalence des doses de 100 mg et de 300 mg par jour de canagliflozine, en une ou deux prises par jour, et le fait que l'administration de l'association médicamenteuse à un repas riche en lipides ne change en rien sa bioéquivalence.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans le cadre de la présente évaluation, l'étude de phase 2 DIA2003 offre des données supplémentaires sur l'innocuité de l'association canagliflozine/metformine. Elle ne soulève pas d'autres préoccupations quant à l'innocuité du médicament que celles mentionnées dans les études cliniques sur la canagliflozine examinées déjà par le PCEM. Du point de vue de la tolérabilité et de l'innocuité, l'association canagliflozine/metformine est semblable à ses composants utilisés séparément. De plus, l'étude DIA1032 constate que la canagliflozine est bien tolérée qu'elle soit administrée une fois ou deux fois par jour (dose totale de 100 mg ou de 300 mg) sans qu'il y ait de différence remarquable entre les deux schémas posologiques ou entre les doses quotidiennes totales; l'étude DIA1037 mentionne que l'association canagliflozine/metformine à 150 mg-1 000 mg est bien tolérée qu'elle soit administrée à jeun ou avec des aliments. Toutefois, comme les participants des études DIA1032 et DIA1037 sont des volontaires bien portants, rien n'est certain quant à la possibilité d'appliquer leurs résultats à propos de l'innocuité à des personnes atteintes de diabète de type 2.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse comparant le cout de l'association médicamenteuse canagliflozine/metformine (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 deux fois par jour) et le cout des médicaments individuels, canagliflozine et metformine. Au prix indiqué de 1,5338 \$ le comprimé (3,07 \$ par jour), quelle que soit la dose, le cout annuel du traitement par l'association canagliflozine/metformine (1 120 \$ par patient) dépasse de 99 \$ à 132 \$ le cout annuel du traitement combiné réunissant les deux médicaments à une dose équivalente (988 \$ à 1 020 \$ par patient), à l'exclusion de la marge bénéficiaire et des honoraires de pharmacien. Si l'on applique une marge bénéficiaire de

8 % et des honoraires de 8,83 \$, l'association canagliflozine/metformine coûte de 75 \$ à 110 \$ de plus par patient par an que ses composants utilisés séparément. Le coût journalier du traitement par l'association canagliflozine/metformine est aussi supérieur à celui de l'association dapagliflozine/metformine (2,62 \$ selon le prix de gros courant), dont le prix est le même que celui de la dapagliflozine seule.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 juillet 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.