



ACMTS

**Programme commun d'évaluation
des médicaments**
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Septembre 2015

Médicament	canagliflozine (Invokana)
Indication	Invokana est indiqué en association avec de la metformine ou une sulfonylurée chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et une bithérapie (par de la metformine et une sulfonylurée ou de la pioglitazone) ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
Demande d'inscription	Inscrit en tant que traitement d'appoint de troisième intention associé à la metformine ou à une sulfonylurée pour les patients chez qui ces agents ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie.
Fabricant(s)	Janssen Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La canagliflozine est le premier inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dont l'usage a été approuvé au Canada. La canagliflozine est indiquée en monothérapie ou en association avec la metformine; une sulfonilurée; la metformine et une sulfonilurée; la metformine et la pioglitazone; ou l'insuline (avec ou sans metformine) pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque ces médicaments ne permettent pas de maîtriser de façon adéquate. La dose de départ recommandée est de 100 mg une fois par jour. Une dose unique quotidienne de 300 mg peut être envisagée pour les patients qui ont toléré une dose unique quotidienne de 100 mg et qui nécessitent une maîtrise plus rigoureuse de la glycémie, à condition qu'ils présentent un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² et un risque faible de survenue de réactions indésirables liées à une baisse du volume intravasculaire¹. La canagliflozine est contreindiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m², les patients atteints de néphropathie terminale et les patients sous dialyse.

La présentation actuelle de la canagliflozine à l'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS concerne son utilisation en association avec la metformine et une sulfonilurée pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la bithérapie ne permettent pas de contrôler de façon adéquate.

Résultats et interprétation

Études incluses

L'examen du PCEM a inclus deux essais contrôlés de phase 3, à double insu avec répartition aléatoire, ayant étudié l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'est pas contrôlée de façon adéquate par un traitement d'association avec la metformine et une sulfonilurée. L'essai DIA3015 (n = 756) a assigné aléatoirement les patients qui prenaient de la metformine et une sulfonilurée à un traitement d'appoint par la canagliflozine à 300 mg une fois par jour ou par la sitagliptine à 100 mg une fois par jour sur une période de 52 semaines. L'essai DIA3002 (n = 469) a assigné aléatoirement les patients à un groupe recevant la canagliflozine à 100 mg une fois par jour, la canagliflozine à 300 mg une fois par jour, ou un placebo apparié, en plus de leur traitement courant par la metformine et une sulfonilurée pendant une période de 26 semaines lors de l'étude primaire, et de 26 semaines additionnelles lors d'une étude de prolongation. Les adultes atteints de diabète de type 2 étaient admissibles à ces études s'ils présentaient un contrôle insuffisant de la glycémie (c.-à-d., un taux d'hémoglobine glycosylée [A1C] ≥ 7 % et $\leq 10,5$ %) malgré la prise de la dose maximale tolérée de metformine ($\geq 1 500$ mg/jour) et de plus de la moitié de la dose maximale recommandée pour une sulfonilurée. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était la différence des taux d'A1C entre le début et la fin de la période de l'étude (52 semaines pour l'essai DIA3015 et 26 semaines pour l'essai DIA3002).

Efficacité

Essai contrôlé par traitement actif (DIA3015)

Après 52 semaines, la canagliflozine à 300 mg une fois par jour a démontré à la fois une non-infériorité et une supériorité par rapport à la sitagliptine à 100 mg une fois par jour pour ce qui est de la variation par rapport au départ du taux d'A1C dans les deux analyses de données en intention de traiter (différence moyenne selon la méthode des moindres carrés [DMMC] $-0,37$ %; intervalle de confiance [IC] à 95 %, $-0,50$ % à $-0,25$ %) et selon le protocole (DMMC $-0,21$ %; IC à 95 %, $-0,34$ % à $-0,08$ %)

(Tableau 1). Par rapport à la sitagliptine, la canagliflozine à 300 mg une fois par jour a démontré des réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun (DMMC -1,34 mmol/L; IC à 95 %, -1,66 mmol/L à -1,01 mmol/L) et de la tension artérielle systolique (DMMC -5,91 mm Hg; IC à 95 %, -7,64 mm Hg à [] mm Hg) et a entraîné une réduction supérieure du poids corporel en pourcentage (DMMC -2,8 %; IC à 95 %, -3,3 % à -2,2 %) (Tableau 1).

Essai contrôlé par placebo (DIA3002)

Dans l’essai DIA3002, les deux doses de canagliflozine ont démontré des réductions statistiquement significatives ($p < 0,001$) des taux d’A1C, de la glycémie à jeun, et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 1 **Error! Reference source not found.**). La DMMC pour la variation du taux d’A1C par rapport au départ était de -0,71 % (IC à 95 %, -0,90 % à -0,52 %) pour la dose de 100 mg une fois par jour et de -0,92 % (IC à 95 %, -1,11 % à -0,73 %) pour la dose de 300 mg, par comparaison avec le placebo. La DMMC pour les variations de la glycémie à jeun était de -1,24 mmol/L (IC à 95 %, -1,75 mmol/L à -0,73 mmol/L) et de -1,92 mmol/L (IC à 95 %, -2,43 mmol/L à -1,41 mmol/L) pour les doses de canagliflozine de 100 et de 300 mg, respectivement. Pour ce qui est de la variation en pourcentage du poids corporel, la canagliflozine avec une DMMC de -1,4 % (IC à 95 %, -2,1 % à -0,7 %) pour une dose unique de 100 mg et de -2,0 % (IC à 95 %, -2,7 % à -1,3 %) pour une dose unique de 300 mg s’est avérée supérieure au placebo. Aucun des groupes recevant la canagliflozine n’a démontré de réduction significative sur le plan statistique de la tension artérielle systolique à la semaine 26 par rapport au placebo.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L’EFFICACITÉ

Critères d’évaluation de l’efficacité	DIA3015		DIA3002	
	CANA 300 mg vs SITA	CANA 100 mg vs PL	CANA 100 mg vs PL	CANA 300 mg vs PL
Variation du taux d’A1C (%) par rapport au départ DMMC (IC à 95 %)	-0,37 (-0,50 à -0,25)	-0,71 (-0,90 à -0,52)	-0,71 (-0,90 à -0,52)	-0,92 (-1,11 à -0,73)
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) par rapport au départ DMMC (IC à 95 %)	-1,34 (-1,66 à -1,01)	-1,24 (-1,75 à -0,73)	-1,24 (-1,75 à -0,73)	-1,92 (-2,43 à -1,41)
Variation du poids corporel (%) par rapport au départ DMMC (IC à 95 %)	-2,8 (-3,3 à -2,2)	-1,42 (-2,1 à -0,7)	-1,42 (-2,1 à -0,7)	-2,02 (-2,7 à -1,3)
Variation de la TAS (mm Hg) par rapport au départ DMMC (IC à 95 %)	-5,91 (-7,64 à [])	-2,24 ([] à 0,24)	-2,24 ([] à 0,24)	-1,62 (-4,11 à [])

CANA = canagliflozine; IC = intervalle de confiance; DMMC = différence moyenne selon la méthode des moindres carrés; PL = placebo; SITA = sitagliptine; vs = versus.

Évènements indésirables

Dans l’essai DIA3015, la proportion de patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable pendant la période de traitement de 52 semaines était similaire dans les groupes recevant la canagliflozine (76,7 %) et la sitagliptine (77,5 %). Les incidences de grippe, d’infection des voies respiratoires supérieures, et de céphalées étaient plus élevées dans le groupe sous canagliflozine que dans le groupe sous sitagliptine. Dans l’essai DIA3002, la proportion de patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable était de 57,3 % dans le groupe prenant 100 mg de canagliflozine, 62,2 % dans le groupe prenant 300 mg de canagliflozine, et de [] dans le groupe placebo. La proportion de patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable grave était similaire dans

les groupes recevant 300 mg de canagliflozine (6,4 %) et 100 mg de sitagliptine (5,6 %). Dans l'essai DIA3002, les événements indésirables graves ont été moins fréquemment signalés dans le groupe sous canagliflozine (3,2 % à 3,8 %) que dans le groupe sous placebo (5,8 %).

L'incidence des événements indésirables ayant mené à un abandon du traitement était supérieure dans les groupes sous canagliflozine, et ce, dans les deux études incluses. Dans l'essai DIA3015, les abandons pour cause d'événements indésirables (AEI) ont été signalés chez 5,3 % des patients du groupe sous canagliflozine contre 2,9 % des patients du groupe sous sitagliptine. La proportion d'abandons pour cause d'événements indésirables dans les groupes sous canagliflozine était similaire dans l'essai DIA3002, avec 5,8 % de patients dans le groupe prenant une dose de 300 mg et 5,7 % dans le groupe prenant une dose de 100 mg, mais elle était numériquement supérieure à la proportion des abandons dans le groupe placebo (3,2 %).

Dans l'essai DIA3015, l'incidence de l'hypoglycémie était comparable dans les groupes prenant 300 mg de canagliflozine (43,2 %) et 100 mg de sitagliptine (40,7 %). Des épisodes d'hypoglycémie considérés comme graves ont été rapportés chez 4,0 % des patients du groupe canagliflozine et 3,4 % des patients du groupe sitagliptine (Tableau 2). Dans l'essai DIA3002, l'hypoglycémie a été plus fréquemment signalée dans les groupes recevant 100 mg (27,4 %) et 300 mg (30,1 %) de canagliflozine que dans le groupe placebo (15,4 %) (Tableau 2 **Error! Reference source not found.**). L'incidence de tout épisode hypoglycémique était de 30,1 % et 27,4 % respectivement pour les doses de 300 mg et 100 mg de canagliflozine, comparativement à 15,4 % dans le groupe sous placebo. L'hypoglycémie grave était rare dans l'essai DIA3002, avec un seul épisode rapporté dans les groupes recevant le placebo et la canagliflozine à 100 mg et aucun épisode dans le groupe recevant la canagliflozine à 300 mg.

Par rapport à la sitagliptine et au placebo, la canagliflozine a été associée à une augmentation des événements indésirables de type vulvovaginal chez les femmes et des infections génitales superficielles chez les hommes. Des événements indésirables de type vulvovaginal ont été signalés chez 15,3 % des patients recevant la canagliflozine à 300 mg comparativement à 4,3 % des patients recevant la sitagliptine. Dans l'essai DIA3015, l'incidence des infections génitales superficielles chez les hommes était de 9,2 % dans le groupe recevant 300 mg de canagliflozine par rapport à 0,5 % dans le groupe recevant 100 mg de sitagliptine. Dans l'essai contrôlé par placebo (DIA3002), l'incidence était de 6,6 % avec la canagliflozine à 100 mg, de 3,4 % avec la canagliflozine à 300 mg, et de 1,3 % avec le placebo. Parmi les effets indésirables observés, la majeure partie était d'intensité légère ou modérée.

Dans l'essai DIA3015, la canagliflozine à 300 mg a été montrée augmenter à la fois les taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) (DMMC : 6,99 mmol/L [IC à 95 %, 4,6 à 9,3]) et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) (6,44 mmol/L [IC à 95 %, 1,7 à 11,2]) comparativement à la sitagliptine à 100 mg. Dans l'essai DIA3002, la canagliflozine a aussi semblé accroître le taux de cholestérol HDL (3,53 mmol/L) [IC à 95 %, 0,1 à 7,0]) et de cholestérol LDL (4,58 mmol/L) [[IC à 95 %, -1,8 à 10,9]) par comparaison avec le placebo. L'essai DIA3002 n'a révélé aucune différence significative entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo.

TABLEAU 2 : RESUME DES RESULTATS SUR LES EVENEMENTS INDESIRABLES

Résumé des EI	DIA3015		DIA3002		
	CANA 300 mg (N = 377) n (%)	SITA 100 mg (N = 378) n (%)	Placébo (N = 156) n (%)	CANA 100 mg (N = 157) n (%)	CANA 300 mg (N = 156) n (%)
Tout EI	289 (76,7)	293 (77,5)	99 (63,5)	90 (57,3)	97 (62,2)
AEI	20 (5,3)	11 (2,9)	5 (3,2)	9 (5,7)	9 (5,8)
EIG	24 (6,4)	21 (5,6)	9 (5,8)	5 (3,2)	6 (3,8)
Tout épisode hypoglycémique	163 (43,2)	154 (40,7)	24 (15,4)	43 (27,4)	47 (30,1)
Hypoglycémie grave	15 (4,0)	13 (3,4)	1 (0,6)	1 (0,6)	0
Évènements par année-patient	4,14	3,81	1,04	2,58	3,38

EI = évènement indésirable; CANA = canagliflozine; EIG = évènement indésirable grave; SITA = sitagliptine; AEI = abandon pour cause d'évènement indésirable.

Source : données des rapports d'études cliniques pour les essais DIA3002² et DIA3015³.

Conclusions

L'examen systématique du PCEM a inclus deux essais contrôlés de phase 3 avec répartition aléatoire ayant évalué l'innocuité et l'efficacité comparatives de la canagliflozine chez des patients présentant un diabète de type 2 dont la maîtrise de la glycémie obtenue avec la metformine et une sulfonurée n'était pas adéquate. Une étude de 12 mois, contrôlée par un traitement actif, a démontré que la canagliflozine à une dose unique quotidienne de 300 mg était supérieure à la sitagliptine à une dose unique quotidienne de 100 mg pour améliorer le contrôle de la glycémie, réduire le poids corporel, et diminuer la tension artérielle systolique. Une étude de six mois a démontré que la canagliflozine, à la fois à la dose de départ recommandée de 100 mg une fois par jour et à la dose supérieure de 300 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations pertinentes sur le plan clinique du contrôle de la glycémie par comparaison avec le placebo. Les améliorations de la maîtrise glycémique et de la tension artérielle observées avec la canagliflozine ont été considérées en général comme pertinentes sur le plan clinique par les organismes de réglementation et l'expert clinique du PCEM; cependant, la publication des études à plus long terme sera requise pour déterminer l'ensemble des effets bénéfiques ou indésirables de ce médicament sur les issues cardiovasculaires.

La canagliflozine est associée à un risque accru de survenue d'évènements indésirables génito-urinaires et à une augmentation du taux de cholestérol LDL. Lorsqu'utilisée en association avec une sulfonurée, la canagliflozine augmente le risque d'hypoglycémie par rapport au placebo. Comme avec tous les nouveaux hypoglycémifiants, d'autres études et une expérience clinique seront nécessaires pour obtenir une caractérisation complète du profil d'innocuité à plus long terme de la canagliflozine.