



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### CANAGLIFLOZINE

(Invokana — Janssen Inc.)

Indication : diabète de type 2

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire la canagliflozine sur la liste des médicaments approuvés pour le traitement du diabète de type 2, si les critères cliniques et conditions suivantes sont réunis :

#### Critère clinique

- Comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée pour les patients chez qui ces agents ne parviennent pas à maîtriser la glycémie de façon adéquate et pour qui l'insuline n'est pas une option.

#### Condition

- Le cout de la canagliflozine pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR : DIA3015 et DIA3002) ont démontré que la canagliflozine était supérieure au placebo et à la sitagliptine pour améliorer le contrôle glycémique, réduire le poids corporel, et diminuer la tension artérielle systolique (TAS).
2. Au prix soumis de 2,62 \$ par comprimé de 100 mg ou de 300 mg, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a estimé que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de la canagliflozine par rapport à celui de la sitagliptine varie de dominant (cout net inférieur et nombre net d'années de vie ajustées en fonction de la qualité supérieur [AVAQ]) à 35,150 \$ par AVAQ.

#### Contexte :

La canagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) qui est indiqué en monothérapie ou en association avec la metformine, une sulfonylurée, la metformine et une sulfonylurée, 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 la maîtriser de façon adéquate. La présentation actuelle de la canagliflozine au PCEM concerne son utilisation en association avec la metformine et une sulfonylurée pour améliorer le contrôle de la glycémie chez des patients adultes atteints de

diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la bithérapie ne permettent pas de la contrôler de façon adéquate.

La canagliflozine est offerte en comprimés de 100 mg et de 300 mg et 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)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et un risque faible de survenue de réactions indésirables liées à une baisse du volume intravasculaire. La canagliflozine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les patients atteints de néphropathie terminale et les patients sous dialyse.

### Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le PCEM : un examen systématique des ECR portant sur l'usage de la canagliflozine en association avec la metformine et une sulfonyleurée, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, et les renseignements soumis par les groupes de patients sur les résultats et les enjeux importants pour les personnes atteintes de diabète de type 2.

### Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations fournies par un groupe de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction émise par le PCEM :

- Un diabète de type 2 mal contrôlé peut entraîner des complications graves à long terme comme la cécité, une maladie cardiaque, des affections rénales, des lésions nerveuses, et une dysfonction érectile.
- Des fluctuations de la glycémie peuvent limiter la capacité des patients à exercer leur activité professionnelle et à participer à des activités sociales et familiales, et peuvent interrompre leurs activités quotidiennes.
- Le diabète et la stigmatisation qui y est associée peuvent imposer un fardeau psychologique et émotionnel aux patients.
- Plusieurs des traitements actuellement offerts peuvent entraîner une prise de poids et une hypoglycémie importantes.

### Essais cliniques

L'examen du PCEM a inclus deux ECR de phase 3 à double insu 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 sulfonyleurée. L'essai DIA3015 (n = 756) a assigné aléatoirement les patients qui prenaient de la metformine et une sulfonyleurée 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 sulfonyleurée 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]  $\geq 7$  % et  $\leq 10,5$  %) malgré la prise de la dose maximale

tolérée de metformine ( $\geq 1\ 500$  mg/jour) et d'une sulfonylurée (à une dose égale ou supérieure à la moitié de la dose maximale recommandée).

### Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a discuté les résultats suivants :

- le contrôle de la glycémie – variation du taux d'A1C par rapport au départ, proportion de patients ayant un taux d'A1C inférieur à 7 % à la fin de l'essai, et variation de la glycémie à jeun (FPG) par rapport au départ;
- poids corporel – variation du poids corporel par rapport au départ et proportion de patients présentant une réduction d'au moins 5 % du poids corporel;
- tension artérielle – variation de la TAS et de la tension artérielle diastolique (TAD) par rapport au départ;
- hypoglycémie – épisodes d'hypoglycémie grave et tout épisode d'hypoglycémie;
- événements indésirables graves, ensemble des événements indésirables, et abandons pour cause d'événements indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était la différence des taux d'A1C entre le début et la fin de la période d'étude (52 semaines pour l'essai DIA3015 et 26 semaines pour l'essai DIA3002).

### Efficacité

#### Essai contrôlé par traitement actif (DIA3015)

- 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 séries de données des analyses 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 %).
- Un pourcentage plus élevé de patients traités par la canagliflozine à 300 mg ont obtenu un taux d'A1C inférieur à 7 % à la semaine 52, par comparaison avec la sitagliptine (47,6 % contre 35,3 %; rapport de cotes : 1,80 [IC à 95 %, 1,30 à 2,48]). Cependant, le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'A1C inférieur à 6,5 % était similaire entre les deux groupes (22,5 % avec la canagliflozine et 18,9 % avec la sitagliptine; rapport de cotes : 1,27 [IC à 95 %, 0,87 à 1,86]).
- On a observé une différence statistiquement significative en faveur de la canagliflozine à 300 mg par rapport à la sitagliptine à 100 mg pour ce qui est de la variation de la glycémie à jeun par rapport au départ (DMMC –1,34 [IC à 95 %, –1,658 à –1,012],  $p < 0,001$ ).
- La différence dans le pourcentage de variation du poids corporel entre les groupes de patients recevant la canagliflozine à 300 mg et la sitagliptine à 100 mg était statistiquement significative; –2,8 % (IC à 95 %, –3,3 % à –2,2 %). Le pourcentage de patients qui ont obtenu une réduction d'au moins 5 % du poids corporel était de 21 % dans le groupe sous canagliflozine contre 6 % dans le groupe sous sitagliptine.
- La canagliflozine à 300 mg a également entraîné une réduction plus importante sur le plan statistique de la TAS par rapport à la sitagliptine à 100 mg ( $p < 0,001$ ). La DMMC entre les groupes était de –5,91 mm Hg (IC à 95 %, –7,64 mm Hg à –4,18 mm Hg). La différence de

variation de la TAD par rapport au départ était également en faveur de la canagliflozine par comparaison avec la sitagliptine;  $-2,73$  mm Hg (IC à 95 %,  $-3,81$  mm Hg à  $-1,66$  mm Hg).

### Essai contrôlé par placebo (DIA3002)

- Comparativement au placebo, 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 canagliflozine à une dose quotidienne de 100 mg et de  $-0,92$  % (IC à 95 %,  $-1,11$  % à  $-0,73$  %) à une dose quotidienne de 300 mg. Les résultats étaient similaires dans l'analyse selon le protocole; cependant, l'amplitude de l'effet de la canagliflozine par comparaison avec le placebo était plus faible (DMMC  $-0,54$  % [IC à 95 %,  $-0,76$  % à  $-0,32$  %] pour la dose de 100 mg et de  $-0,73$  % [IC à 95 %,  $-0,96$  % à  $-0,51$  %] pour la dose de 300 mg).
- La proportion de patients présentant un taux d'A1C inférieur à 7 % était significativement plus importante sur le plan statistique dans les groupes recevant 100 mg (43,2 %) et 300 mg (56,6 %) de canagliflozine que dans le groupe placebo (18,0 %); les rapports de cotes respectifs étant de 4,42 (IC à 95 %, 2,48 à 7,87) et de 8,80 (IC à 95 %, 4,86 à 15,95).
- Les deux doses de canagliflozine étaient statistiquement supérieures au placebo pour ce qui est de la variation de la glycémie à jeun par rapport au départ ( $p < 0,001$  pour les deux doses). Comparativement au placebo, la DMMC pour la dose de 100 mg de canagliflozine était de  $-1,24$  (IC à 95 %,  $-1,75$  à  $-0,73$ ) et de  $-1,92$  (IC à 95 %,  $-2,43$  à  $-1,41$ ) pour la dose de 300 mg.
- Comparativement au placebo, la différence de variation en pourcentage du poids corporel était de  $-1,4$  % (IC à 95 %,  $-2,1$  % à  $-0,7$  %) pour la dose de 100 mg de canagliflozine et de  $-2,0$  % (IC à 95 %,  $-2,7$  % à  $-1,3$  %) pour la dose de 300 mg. La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 % du poids corporel était plus élevée dans les groupes traités par la canagliflozine à 300 mg (18 %) et à 100 mg (16 %) que dans le groupe placebo (4 %).

La baisse moyenne de la tension artérielle systolique par rapport au départ selon la méthode des moindres carrés était plus importante dans les groupes recevant 100 mg ( $-4,9$  mm Hg) et 300 mg ( $-4,3$  mm Hg) de canagliflozine que dans le groupe placebo ( $-2,7$  mm Hg); mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ( $p = 0,077$  et  $0,201$ , respectivement). Comparativement au placebo, les différences de variation de la TAD par rapport au départ étaient de  $-1,1$  mm Hg (IC à 95 %,  $-2,7$  mm Hg à  $0,4$  mm Hg) pour la canagliflozine à 100 mg et de  $-0,5$  mm Hg (IC à 95 %,  $-2,1$  mm Hg à  $1,0$  mm Hg) pour la canagliflozine à 300 mg.

### **Événements indésirables (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion de patients qui ont présenté au moins un événement indésirable était la suivante :
  - DIA3015 : canagliflozine à 300 mg (76,7 %) et sitagliptine à 100 mg (77,5 %),
  - DIA3002 : canagliflozine à 100 mg (57,3 %), canagliflozine à 300 mg (62,2 %), et placebo (63,5 %).
- La proportion de patients qui ont présenté au moins un événement indésirable grave était la suivante :
  - DIA3015 : canagliflozine à 300 mg (6,4 %) et sitagliptine à 100 mg (5,6 %),
  - DIA3002 : canagliflozine à 100 mg (3,2 %), canagliflozine à 300 mg (3,8 %), et placebo (5,8 %).

- La proportion de patients qui ont abandonné le traitement pour cause d'événements indésirables était la suivante :
  - DIA3015 : canagliflozine à 300 mg (5,3 %) et sitagliptine à 100 mg (2,9 %),
  - DIA3002 : canagliflozine à 300 mg (5,8 %), canagliflozine à 100 mg (5,7 %), et placebo (3,2 %).
- L'incidence de l'hypoglycémie était similaire entre le groupe recevant 300 mg de canagliflozine (43,2 %) et celui recevant 100 mg de sitagliptine (40,7 %) (essai DIA3015). L'hypoglycémie était plus fréquemment signalée dans les groupes traités par la canagliflozine (27,4 % à 30,1 %) que dans le groupe placebo (15,4 %) (essai DIA3002). Des épisodes hypoglycémiques considérés comme graves ont été rapportés chez 4,0 % des patients du groupe sous canagliflozine et 3,4 % des patients du groupe sous sitagliptine. 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.
- Dans l'essai DIA3015, l'incidence des événements indésirables de type vulvovaginal était plus élevée dans le groupe recevant 300 mg de canagliflozine que dans le groupe sous sitagliptine (15,3 % contre 4,3 %). Dans l'essai DIA3002, par comparaison avec le groupe placebo, l'incidence des événements indésirables de type vulvovaginal était supérieure dans les deux groupes sous canagliflozine, l'incidence la plus forte étant observée pour la dose de 300 mg de canagliflozine par rapport à la dose de 100 mg.
- On a observé une incidence plus élevée des infections génitales superficielles chez les hommes dans le groupe recevant 300 mg de canagliflozine que dans le groupe recevant 100 mg de sitagliptine (9,2 % contre 0,5 %). L'incidence des infections génitales superficielles chez les hommes traités avec 100 mg (6,6 %) et 300 mg de canagliflozine (3,4 %) était également plus élevée que chez ceux sous placebo (1,3 %) (essai DIA3002).

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a soumis une analyse cout-utilité comparant la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg à la sitagliptine à 100 mg en tant qu'agent de troisième intention ajouté à l'association metformine et sulfonyleurée ou metformine et pioglitazone. Les données de l'essai DIA3015 ont été utilisées pour comparer l'efficacité de la canagliflozine à 300 mg et de la sitagliptine à 100 mg. En l'absence de données de comparaison directe entre la canagliflozine à 100 mg et la sitagliptine à 100 mg, une métaanalyse en réseau (MAR) a été utilisée pour renseigner les analyses. Dans la perspective d'un ministère de la Santé au Canada, le scénario de référence a été appliqué sur un horizon temporel couvrant la durée de vie du patient (jusqu'à 40 ans). Les analyses économiques ont été effectuées en utilisant le modèle « Résultats économiques et sanitaires du diabète de type 2 » [*Economics and Health Outcomes Model of Type 2 Diabetes Mellitus* (ECHO-T2DM)]. Les poids de l'inutilité du traitement liée aux complications du diabète de type 2 provenaient principalement du rapport sur la pharmacothérapie optimale de troisième intention du diabète de type 2 et des études publiées. Les coefficients d'utilité ont été estimés à partir d'une étude d'arbitrage temporel menée par le fabricant et de la documentation publiée. Les couts unitaires des médicaments ont été obtenus à partir des formulaires de remboursement du Québec et de l'Ontario. Les données sur l'utilisation des ressources associées à la prise en charge des épisodes hypoglycémiques graves provenaient des mêmes sources que celles utilisées dans le rapport sur la pharmacothérapie optimale de troisième intention du diabète de type 2. Les couts associés à la prise en charge des complications à long terme du diabète sont issus de diverses sources publiées et de l'avis des experts. Le fabricant a



signalé que la canagliflozine à 100 et à 300 mg est une option dominante par rapport à la sitagliptine à 100 mg lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine et une sulfonylurée ou la metformine et la pioglitazone (moins chère et associée à un plus grand nombre d'AVAQ).

Le PCEM a relevé les principales limites suivantes à la présentation de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- Les comparateurs n'ont pas inclus tous les traitements offerts en troisième intention, comme l'insuline et les agonistes du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), et n'ont pas tenu compte de la variation des prix des inhibiteurs de la DPP-4 proposés par les différents régimes d'assurance médicaments participant au PCEM. Le PCEM a noté que le prix public le plus bas proposé pour un inhibiteur de la DPP-4 est celui de la linagliptine à 2,25 \$ le comprimé de 5 mg.
- En l'absence d'études de comparaison directe entre la canagliflozine à 100 mg et la sitagliptine à 100 mg, de nombreux paramètres cliniques (p. ex., cholestérol, triglycérides, mycoses génitales, et infections des voies urinaires) ont été fournis par le groupe d'intervention des essais pour chacun des comparateurs, créant de ce fait une comparaison indirecte non ajustée.
- Le fabricant a appliqué un coefficient d'inutilité de 0,0061 par kg/m<sup>2</sup> excédant un indice de masse corporelle de 25 kg/m<sup>2</sup> pour le diabète de type 2, en se basant sur le modèle de Bagust et Beale (2005). Une valeur d'inutilité plus faible (0,001950) a été rapportée dans les études publiées sur la prise en charge de l'obésité.
- Le modèle supposait que le taux d'épisodes hypoglycémiques était plus élevé avec la sitagliptine, ce qui n'a pas été corroboré par la MAR présentée.

Les nouvelles analyses du PCEM, après avoir pris en compte ces limites, ont montré que le RCUI pour la canagliflozine (300 mg et 100 mg) par rapport à la sitagliptine (100 mg) variait de dominant à 35,150 \$ par AVAQ.

Au prix soumis de 2,62 \$ par comprimé de 100 mg ou de 300 mg, la canagliflozine (2,62 \$ par jour) coûte moins cher que la saxagliptine à 5 mg (2,84 \$ par jour) et la sitagliptine à 100 mg (2,95 \$ par jour), mais plus cher que la linagliptine à 5 mg (2,25 \$ à 2,55 \$ par jour).

### Autres points de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Les *recommandations* de l'ACMTS en vue d'une utilisation optimale de la pharmacothérapie de deuxième et de troisième intention chez les patients atteints de diabète de type 2, publiées en 2013, indiquent que l'insuline isophane (*NPH pour Neutral Protamine Hagedorn*) est l'option à privilégier pour les patients chez qui la metformine et une sulfonylurée ne parviennent pas à maîtriser la glycémie de façon satisfaisante. Dans les cas où les patients ne peuvent pas utiliser l'insuline en traitement de troisième intention, le CCEM a recommandé d'ajouter un inhibiteur de la DPP-4 à l'association metformine et sulfonylurée.
- Les essais DIA3002 et DIA3015 n'ont pas été conçus pour examiner les effets de la canagliflozine sur les issues microvasculaires ou macrovasculaires, et la relation entre le taux d'A1C et les résultats vasculaires restent donc à démontrer.

### Lacunes des études de recherche :

Le CCEM a noté un manque de données probantes en lien avec les points suivants :

- comparaisons directes ou indirectes évaluant l'efficacité de la canagliflozine et d'autres médicaments hypoglycémisants pour la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète; de telles comparaisons sont nécessaires.
- sous-représentation des peuples des Premières Nations dans les études incluses.

### Membres du CCEM :

D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D<sup>re</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 10 décembre 2014

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflit d'intérêts :

La présidente du CCEM s'est retirée et n'a pas participé aux discussions. Le vice-président a agi en qualité de président dans le cadre de cette évaluation de médicament.

#### À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants du PCEM.

Les examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM délibère sur l'examen et émet une recommandation ou publie un avis. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations ou avis du CCEM ne sont pas destinés à remplacer les soins fournis par un professionnel à son patient ni ne sont-ils destinés à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.