

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 novembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 3 septembre 2014  
a fait l'objet d'une audition le 5 novembre 2014*

### INVOKANA 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 276 728 9 7)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 585 986 2 3)

### INVOKANA 300 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 276 729 5 8)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 585 987 9 1)

Laboratoire JANSSEN

DCI	Canagliflozine
Code ATC (année)	A10BX11 (antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Boîtes de 30 comprimés :</b> <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b> <b>Boîtes de 90 comprimés :</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<p>« Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :</p> <p><b><u>En monothérapie</u></b>  Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p><b><u>En association</u></b>  En association à d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.»</p>

SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisant en monothérapie,</li> <li>- important en bithérapie en association à la metformine,</li> <li>- insuffisant en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline,</li> <li>- important en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,</li> <li>- modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.</li> </ul>
ASMR	<p><u>Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :</u></p> <p>Compte tenu de la démonstration de la non-infériorité de la canagliflozine par rapport aux comparateurs actifs, de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport à la sitagliptine pour le dosage de 100 mg notamment, de l'absence de données de tolérance à long terme, la Commission considère que les spécialités INVOKANA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.</p> <p><u>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline :</u></p> <p>Sans objet.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La canagliflozine est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes,</li> <li>- en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,</li> <li>- en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.</li> </ul> <p>En monothérapie, la canagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques, en l'absence de données versus comparateurs actifs et dans la population de l'AMM (intolérance ou contre-indications à la metformine). En bithérapie, la canagliflozine ne peut pas être recommandée avec les sulfamides hypoglycémiantes ou avec l'insuline, compte tenu de la faiblesse méthodologique des études fournies et de difficultés de transposabilité.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale : 15 novembre 2013 (procédure centralisée, rapporteur : Allemagne) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.

Classification ATC	2014	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10B	Antidiabétiques, hors insuline
	A10BX	Autres antidiabétiques, insulines exclues
	A10BX11	canagliflozine

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités INVOKANA, antidiabétique oral, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication du traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2, en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, et en association à l'insuline.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription en monothérapie, ni en bithérapie en association à un sulfamide. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR d'INVOKANA dans chacune des indications possibles.

Le principe actif d'INVOKANA est la canagliflozine qui est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant son excrétion urinaire.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

**« Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :**

### En monothérapie

**Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.**

### En association

**En association à d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations). »**

## 04 POSOLOGIE

---

### « Posologie

La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFGe est  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CICr  $\geq 60$  mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.4).

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr comprise entre 60 mL/min et  $< 90$  mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr  $< 60$  mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la CICr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CICr est inférieure à 45 mL/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. »

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

D'après les recommandations de la HAS de 2013<sup>4</sup>, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Il s'avère qu'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif  $\leq 6,5\%$  est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

### **Stratégie médicamenteuse :**

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémisants (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphaglycosidases sont recommandés).

En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée.

### **Associations préconisées en bithérapie :**

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamides hypoglycémisants en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

<sup>1</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>2</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>3</sup> ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

<sup>4</sup> Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + repaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire),
- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases (si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante),
- association metformine + inhibiteurs de la DPP-4/gliptines (si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes).

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,
- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

#### Associations préconisées en trithérapie :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4/gliptine.

#### Associations préconisées avec l'insulinothérapie :

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évaluée en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie,
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du repaglinide sera adaptée, si besoin, en fonction du schéma insulinique,
- les inhibiteurs de la DPP4 et les inhibiteurs des alphaglucosidases seront arrêtés,
- l'association insuline+analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé.

Dans ses recommandations, la HAS précise que l'association analogue du GLP-1/insuline relève d'un avis spécialisé.

#### Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette nouvelle classe thérapeutique comprend trois molécules : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine ; la canagliflozine faisant l'objet de la présente évaluation. Selon l'avis de la Commission de la transparence<sup>5</sup>, la dapagliflozine ne peut être recommandée en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline. Elle est en revanche un moyen thérapeutique supplémentaire pour les diabétiques de type 2, en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants, ou en trithérapie après échec de l'association insuline/metformine. L'American Association of Clinical Endocrinologists a récemment intégré les SGLT2 dans chacune des lignes de la stratégie thérapeutique, en mentionnant une utilisation prudente de ceux-ci<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour FORXIGA.

<sup>6</sup> American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. [https://www.aace.com/files/aace\\_algorithm.pdf](https://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf) [Accédé le 5/11/2014]

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des spécialités indiquées **en association**, dans le traitement du diabète de type 2, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées des médicaments suivants (en association avec des mesures hygiéno-diététiques) :

- metformine en association avec les sulfamides hypoglycémisants, puis en cas d'échec, les glinides, les inhibiteurs des alphaglucohydrolases, les gliptines (voie orale), les analogues du GLP1 (voie injectable), la dapagliflozine (uniquement en bithérapie) ;
- sulfamides en association à la metformine ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, en association à la dapagliflozine, aux inhibiteurs des alphaglucohydrolases, aux gliptines ou aux analogues du GLP1 ;
- insuline en association à un antidiabétique oral : la metformine, les sulfamides, les analogues du GLP1 ou la dapagliflozine (en trithérapie avec la metformine).

Il est à noter que la dapagliflozine (FORXIGA) est de la même classe pharmacothérapeutique (inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2), déjà évaluée par la Commission de la transparence mais non encore inscrite sur les listes de remboursement sécurité sociale et collectivités.

Les comparateurs sont présentés en annexe de ce document.

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités INVOKANA ont obtenu l'AMM en 2013 en Europe et aux Etats-Unis.

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indications	OUI/NON	Populations
Europe	15/11/2013	<p>Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :</p> <p><b>En monothérapie</b> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p><b>En association</b> En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.»</p>	Royaume-Uni, Suisse, Belgique, Pays-Bas, Danemark, Suède, Autriche et Norvège (en cours d'évaluation)	AMM
Etats-Unis	29/03/2013	Indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints diabète de type 2.	Oui	AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande de prise en charge des spécialités INVOKANA s'appuie sur les données d'études cliniques de phase III réalisées chez des patients diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat et traités par canagliflozine :

- En monothérapie versus placebo : étude DIA3005<sup>7</sup>,
- En bithérapie avec la metformine dans deux études, versus les associations :
  - metformine/placebo dans l'étude DIA3006<sup>8</sup>,
  - metformine/glimepiride (sulfamide) dans l'étude DIA3009<sup>9</sup>,
- En trithérapie avec l'association metformine/sulfamide dans deux études, versus :
  - la trithérapie metformine/sulfamide/placebo dans l'étude DIA3002<sup>10</sup>,
  - la trithérapie metformine/sulfamide/sitagliptine dans l'étude DIA3015<sup>11</sup>,
- En trithérapie avec l'association metformine/pioglitazone dans l'étude DIA3012, versus la trithérapie metformine/pioglitazone/placebo ; en raison de la suspension de l'utilisation de la pioglitazone en France en 2011, l'étude DIA3012 n'est pas retenue par la Commission.

Ces données cliniques sont complétées par trois études de phase III réalisées dans des populations particulières, ayant comparé l'association de la canagliflozine au placebo, en monothérapie ou en association à un autre antidiabétique :

- Etude DIA3010<sup>12</sup> chez les patients âgés de 55 à 80 ans,
- Etude DIA3008 chez les patients avec un facteur de risque cardiovasculaire : il s'agit d'une étude de tolérance comportant deux sous-études : l'une réalisée chez les patients traités par sulfamide, et l'autre chez les patients traités par insuline ;
- Etude DIA3004<sup>13</sup> chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ; ce critère étant une contre-indication à l'initiation de la canagliflozine (cf posologie), cette étude n'a pas été retenue.

Ainsi les résultats de sept essais cliniques, dont deux réalisés dans des populations particulières seront présentés.

De plus, une méta-analyse de comparaison indirecte évaluant l'efficacité relative de la canagliflozine par rapport aux analogues du GLP1 a été fournie et sera décrite.

---

<sup>7</sup> Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372-82.

<sup>8</sup> Lavallo-González F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013 56:2582–2592.

<sup>9</sup> Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase III non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.

<sup>10</sup> Wilding JP. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1267-82.

<sup>11</sup> Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013.36:2508-15.

<sup>12</sup> Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin Treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital Practice* 2013;41:72-84.

<sup>13</sup> Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-73

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude en monothérapie (DIA3005)

L'étude DIA3005 est une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle multicentrique<sup>14</sup>, réalisée entre février 2010 et août 2011. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la canagliflozine par rapport au placebo, sur une durée de 26 semaines, chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques.

#### **Méthodes**

Critères d'inclusion :

- âge compris entre 18 et 80 ans avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé,
- naïf de traitement antidiabétique oral (ADO) avec un taux d'HbA1c  $\geq 7,0\%$  et  $\leq 10,0\%$
- ou traité par un ADO en monothérapie (hormis les inhibiteurs d'alpha-glucosidase et la thiazolidinedione), ou en bithérapie metformine/sulfamide à faibles doses, avec un taux d'HbA1c  $\geq 6,5\%$  et  $\leq 9,5\%$  à l'inclusion puis un taux  $\geq 7,0\%$  et  $\leq 10,0\%$  et une glycémie inférieure à 15 mmol/L après un sevrage de huit semaines.

Parmi les critères de non-inclusion :

- antécédent d'acidocétose diabétique, de diabète de type 1, de transplantation pancréatique ou de greffe d'ilôts, de diabète secondaire à une pancréatite ou pancréatectomie,
- traitement par thiazolidinedione, insuline, autre inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose, ou autre ADO dans les 12 semaines précédentes,
- infarctus du myocarde, angor instable, chirurgie de revascularisation, AVC dans les trois mois précédents, maladie cardiaque de classe NYHA III,
- hypertension artérielle non contrôlée,
- débit de filtration glomérulaire (DFG)  $<55$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou créatinine sérique  $\geq 1,4$  mg/dL chez l'homme et  $\geq 1,3$  chez la femme.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines.

Les patients étaient randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et recevaient le traitement pendant 26 semaines.

En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,5 % (écart-type : 1,0) entre le placebo et la canagliflozine, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 85 par groupe pour démontrer une supériorité de la canagliflozine avec une puissance de 90 % (risque  $\alpha=0,05$ ). La différence entre les groupes a été évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur le fait d'avoir déjà reçu un traitement ADO ou non, et sur la valeur d'HbA1c à l'inclusion. Les différences ont été estimées par la méthode des moindres carrés<sup>15</sup>.

*Les résultats de cette étude sont présentés, cependant il convient de rappeler que l'inscription de la canagliflozine 100 et 300 mg/j en monothérapie n'est pas sollicitée par le laboratoire.*

#### **Résultats**

Au total, 584 patients ont été randomisés en trois groupes et traités : placebo (n=192), canagliflozine 100 mg (n=195) et canagliflozine 300 mg (n=197). La durée moyenne de traitement a été de 24,1 semaines ( $\pm 6$ ).

Les caractéristiques des patients ont été similaires entre les groupes, avec un âge moyen de 55,4 ans ( $\pm 10,6$ ) et 55,8 % de femmes. Le poids moyen était de 86,8 kg ( $\pm 20,4$ ). Plus de la moitié des patients (54,5 %) avaient un IMC supérieur ou égal à 30 (obésité). L'ancienneté du diabète était en moyenne de 4,3 ans ( $\pm 4,4$ ) et 48 % des patients étaient prétraités par antidiabétique oral. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,0 % ( $\pm 1,0$ ).

<sup>14</sup> 90 centres dans 17 pays, dont la majorité en Amérique du Nord et en Europe de l'Est.

<sup>15</sup> Cette méthode sera utilisée dans chacune des études suivantes.

### Efficacité sur le critère de jugement principal

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -1,2 pour la canagliflozine à 300 mg et de -0,9 pour la canagliflozine à 100 mg (Tableau 1).

Il est à noter que le pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7%) a été de 44,5 % et 62,4 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg respectivement, et de 20,6 % dans le groupe placebo (p<0,001).

Tableau 1. Résultats de l'analyse sur les critères de jugements secondaires en ITTm à 26 semaines

	Canagliflozine 100 mg N=196	Canagliflozine 300 mg N=197	Placebo N=194	Différence intergroupe	
				placebo-cana. 100 mg	placebo-cana. 300 mg
<b>Critère de jugement principal</b>					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)	8,06 (0,96)	8,01 (0,99)	7,97 (0,96)	-	-
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)	-0,77 (0,07)	-1,03 (0,06)	0,14 (0,07)	-0,91 (0,09) [-1,09;-0,73]** p<0,001	-1,16 (0,09) [-1,34;-0,99] p<0,001

\*e.t. : écart-type

\*\*Intervalle de confiance à 95 %

### **8.1.2 Etudes en bithérapie avec la metformine (DIA3006 et DIA3009)**

Les études DIA3006 et DIA3009 sont deux études de phase III randomisées, comparatives, en double aveugle, groupes parallèles et multicentriques<sup>16</sup>.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une dose maximale de metformine en monothérapie, l'efficacité de la bithérapie canagliflozine/metformine par rapport à :

- l'association placebo/metformine, dans l'étude de supériorité DIA3006 après 26 semaines de traitement ;
- la bithérapie glimépiride/metformine après 52 semaines de traitement, dans l'étude de non-infériorité DIA3009 se muant en étude de supériorité.

Les méthodes de ces deux études sont décrites dans le tableau 2.

<sup>16</sup> 169 centres dans l'étude DIA3006 et 157 centres dans l'étude DIA3009, en Amérique du Nord, Centrale et du Sud et en Europe principalement.

1 Tableau 2. Méthodes des études DIA3006 et DIA3009 évaluant la canagliflozine en bithérapie avec la metformine

	Etude DIA3006 : Versus placebo/metformine	Etude DIA3009 : Versus glimépiride/metformine
<b>Dates et lieux</b>	Avril 2010 - août 2012	Août 2009 – Décembre 2011
<b>Critères d'inclusion</b>	- âge compris entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,0;10,5] sous metformine à libération immédiate en monothérapie à dose stable $\geq 2g/j$ depuis au moins 8 semaines, ou après adaptation posologique de 8 semaines pour les patients : sous metformine LI $< 2 g/j$ , ou metformine LP, ou metformine/sulfamide avec HbA1c [6,5;9,5] - glycémie à jeun $< 270mg/dL$ à l'inclusion et [110;270] le jour de randomisation	- âge compris entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,0;9,5] sous metformine en monothérapie à dose stable $\geq 2g/j$ depuis au moins 12 semaines ou après adaptation posologique de 10 semaines pour les patients : sous metformine LI $< 2 g/j$ avec HbA1c [7,5;10] ou metformine/ADO avec HbA1c [6,5;9]
<b>Principaux critères de non inclusion*</b>	<i>id à critères de non-inclusion de l'étude DIA3005</i>	- antécédent d'épisode d'hypoglycémies sévères dans les six mois précédents - antécédent de gain/perte de poids de 5 % dans les trois mois précédents - traitement par thiazolidinedione dans les 16 semaines précédentes.
<b>Traitements administrés</b>	Après une période sous metformine 2g/j et placebo de deux semaines, les patients étaient randomisés** en quatre groupes (schéma 2 :2 :2 :1) : - Canagliflozine 100 mg - Canagliflozine 300 mg - Sitagliptine 100 mg - Placebo Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines. Un traitement de recours par glimépiride ou metformine était autorisé. 2 <sup>ème</sup> phase de traitement : 26 semaines de traitement supplémentaires avec, pour les patients sous placebo, passage à la sitagliptine 100 mg.	Après une période sous metformine 2g/j et placebo de deux semaines, les patients étaient randomisés** en trois groupes (schéma 1:1:1) : - Canagliflozine 100 mg : 1 fois par jour - Canagliflozine 300 mg : 1 fois par jour - Glimépiride de 1 mg à 8 mg Les patients recevaient le traitement pendant 52 semaines. Un traitement de recours était autorisé pour les patients avec des doses de canagliflozine de 300 mg ou de glimépiride $\geq 6$ mg. Phase d'extension du traitement de 52 semaines supplémentaires
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation d'HbA1c à 26 semaines	Variation d'HbA1c à 52 semaines
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation à 26 semaines et 52 semaines : - Du pourcentage de patients avec HbA1c $< 7,0\%$ - Du poids - De la glycémie à jeun	Variation à 52 semaines : - De l'incidence d'hypoglycémies (biologiques ou sévères) - Du poids - De la glycémie à jeun
<b>Analyse statistique</b>	Différence entre les groupes canagliflozine et placebo évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur le fait d'être traité par metformine ou metformine/sulfamide à l'inclusion, et la valeur d'HbA1c à l'inclusion. Méthode de gestion des données manquantes : remplacement par la dernière observation (analyse LOCF).  <i>Analyse de non-infériorité par rapport à la sitagliptine réalisée en second lieu entre l'inclusion et la 52<sup>ème</sup> semaine (marge de 0,30 % et risque <math>\alpha</math> de 0,05), se muant en analyse de supériorité en cas de borne supérieure de l'IC 95% <math>&lt; 0</math>.</i>	Différence entre les groupes canagliflozine et glimépiride évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le fait d'être traité par metformine ou metformine/ADO à l'inclusion, d'avoir eu une période de sevrage ou non, le pays et la valeur d'HbA1c à l'inclusion. L'analyse de non-infériorité avec une marge de 0,30 % se muait en supériorité si la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence était inférieure à 0. Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)</b>	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,5 % entre le placebo et la canagliflozine avec un écart-type de 1,0 %, le NSN a été estimé à 86 par groupe pour démontrer une supériorité de la canagliflozine 300 mg avec une puissance de 90 % et un risque $\alpha$ de 0,05. <i>Calcul du NSN pour l'analyse de non-infériorité versus sitagliptine fixé à 360 patients au total.</i>	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,0 % avec un écart-type de 1,0 % entre l'un des groupes canagliflozine et le groupe glimépiride, le NSN a été estimé à 277 par groupe pour démontrer la non-infériorité de la canagliflozine (marge de 0,3 % ; risque $\alpha = 0,0125$ ) avec une puissance de 90 %.

2 \* Les critères de non-inclusion de l'étude DIA3005 ont été repris dans chacune de ces études (hormis l'hypertension non contrôlée pour l'étude DIA3009)

3 \*\*randomisation stratifiée sur le fait d'être traité par metformine ou metformine/sulfamide à l'inclusion

## Résultats des études DIA3006 et DIA3009

Dans l'étude DIA3006, 1 284 patients traités par metformine ont été randomisés en quatre groupes : canagliflozine 100 mg (n=368), canagliflozine 300 mg (n=367), sitagliptine 100 mg (n=366) et placebo (n=183). Le pourcentage d'arrêt de l'étude a été similaire entre les groupes (n=165, 12,9 %). La durée moyenne de traitement a été d'environ 24 semaines.

Dans l'étude DIA3009, 1 452 patients traités par metformine ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg (n=483), canagliflozine 300 mg (n=485), glimépiride (n=482). Le pourcentage d'arrêt de l'étude a été similaire entre les groupes (n=289, 19,9 %) et la durée moyenne de traitement a été d'environ 46 semaines. Dans cette étude, la dose moyenne quotidienne du comparateur, le glimépiride a été de 5,5 mg.

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement pour chaque étude et sont présentées de façon globale dans le tableau 3. Environ deux tiers des patients avaient une hypertension artérielle.

Tableau 3. Caractéristiques des patients dans les études DIA3006 et DIA3009

	Etude DIA3006 N=1284	Etude DIA3009 N=1452
Age (ans), moyenne (écart-type)	55,4 (9,4)	56,2 (9,2)
Sexe féminin, n (%)	679 (52,9)	694 (47,9)
Poids moyen (kg), moyenne (écart-type)	87,2 (21,7)	86,6 (19,8)
IMC ≥ 30 (obésité), n (%)	718 (55,9)	777 (53,6)
Hypertension artérielle, n (%)	776 (60,4)	976 (67,3)
Ancienneté du diabète (années), moyenne (e.t.)	6,9 (5,4)	6,6 (5,3)
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.)	7,9 (0,9)	7,8 (0,8)
Glycémie à jeun à l'inclusion (mmol/L), moyenne (e.t.)	9,4 (2,3)	9,2 (2,1)
Dose moyenne de metformine (mg/j), moyenne (e.t.)	2151 (351)	2180 (369)

### Efficacité sur les critères de jugement : étude DIA 3006 (versus metformine/placebo)

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine, en association à la metformine, par rapport au placebo à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,7 entre la canagliflozine à 300 mg et le placebo et de -0,6 entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo (p<0,001). L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec des différences intergroupes de -0,5 (±0,1) et -0,4 (±0,1) respectivement (p<0,001).

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine à 26 semaines par rapport au placebo (Tableau 4).

Il est à noter que le pourcentage de patients avec traitement de recours a été de 14,8 % dans le groupe placebo, et de 1,6 et 0,3 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg.

Tableau 4. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude DIA3006

	Canagliflozine 100 mg N=368	Canagliflozine 300 mg N=367	Sitagliptine 100 mg N=366	Placebo N=183	Différence intergroupe	
					cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critère de jugement principal</b>						
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	7,94 (0,88)	7,95 (0,93)	7,92 (0,88)	7,96 (0,90)	-	-
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t.*)	-0,79 (0,04)	-0,94 (0,04)	-0,82 (0,04)	-0,17(0,06)	-0,62 (0,07) [-0,76;-0,48] p<0,001	-0,77 (0,07) [-0,91;-0,64] p<0,001

	Canagliflozine 100 mg N=368	Canagliflozine 300 mg N=367	Sitagliptine 100 mg N=366	Placebo N=183	Différence intergroupe	
					cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critères de jugement secondaires</b>						
<b>Patients avec HbA1c &lt;7,0 %, n (%)</b>	166 (45,5)	208 (57,8)	193 (54,5)	54 (29,8)	p<0,0001	p<0,0001
<b>Variation de glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.)</b>	-1,5 (0,1)	-2,1 (0,1)	-1,1 (0,1)	0,1 (0,1)	-1,7 (0,2) [-2,0;-1,3] p<0,001	-2,2 (0,2) [-2,6;-1,9] p<0,001
<b>Variation de poids (kg), moyenne (e.t.)</b>	-3,7 (0,2)	-4,2 (0,2)	-1,2 (0,2)	-1,2 (0,3)	-2,5 (0,3) [-3,1;-1,9] p<0,001	-2,9 (0,3) [-3,5;-2,3] p<0,001

#### Efficacité à 52 semaines

A 52 semaines, l'analyse a montré la non-infériorité de la canagliflozine par rapport à la sitagliptine 100 mg dans la population per protocole (canagliflozine 100 mg (n=244), canagliflozine 300 mg (n=265) et sitagliptine (n=237)), avec une différence intergroupe par rapport à la sitagliptine de + 0,12 % ( $\pm 0,06$  ; IC 95 % [0,01;0,24]) pour la canagliflozine à 100 mg et de -0,03 ( $\pm 0,06$  ; IC 95 % [-0,15;0,09]) pour le dosage à 300 mg. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage de 300 mg uniquement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,15 ; IC 95 % [-0,27;-0,03]). Il est à noter qu'à 52 semaines, 28 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 35 % du groupe sitagliptine 100 mg ont été exclus de l'analyse per protocole.

#### Efficacité sur les critères de jugement : étude DIA 3009 (versus metformine/glimépiride)

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine, en association à la metformine, par rapport au glimépiride à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, en per protocole avec une différence intergroupe de 0,05 (IC95% [-0,05;0,14]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,06 (IC95% [-0,15;-0,03]) pour la dose de 300 mg. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm (Tableau 5). Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage de 300 mg, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,12 ; IC 95 % [-0,22;-0,02]). Il est à noter que 26 % des patients des groupes canagliflozine, et 30 % du groupe de référence glimépiride ont été exclus de l'analyse per protocole.

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine à 52 semaines par rapport au glimépiride, hormis pour la variation de glycémie à jeun avec la dose de 100 mg de canagliflozine (Tableau 5).

Il est à noter que le pourcentage de patients avec HbA1c<7,0 % a été de 55,8 % dans le groupe glimépiride, et de 53,6 et 60,1 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg.

Tableau 5. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 52 semaines de l'étude DIA3009

	Canagliflozine 100 mg N=483	Canagliflozine 300 mg N=485	Glimépiride N=482	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - glimépiride	cana 300 mg - glimépiride
<b>Critère de jugement principal</b>					
<b>HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)</b>	7,78 (0,79)	7,79 (0,78)	7,83 (0,80)	-	-
<b>Variation d'HbA1c à 52 semaines, moyenne (e.t.*)</b>	-0,82 (0,04)	-0,93 (0,04)	-0,81 (0,04)	-0,01 (0,05) [-0,11;0,09]	-0,12 (0,05) [-0,22;-0,02]
<b>Critères de jugement secondaires</b>					
<b>Variation de glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.*)</b>	-1,35 (0,09)	-1,52 (0,09)	-1,02 (0,09)	-0,33 (0,11) [-0,56;0,11]	-0,51 (0,11) [-0,73;-0,28]
<b>Variation de poids (kg), moyenne (e.t.*)</b>	-4,2 (0,2)	-4,7 (0,2)	1,0 (0,2)	-5,2 (0,3) [-5,7;-4,7] p<0,001	-5,7 (0,3) [-6,2;-5,1] p<0,001
<b>Incidence des hypoglycémies, n (%)</b>	27 (5,6)	24 (4,9)	165 (34,2)	RC = 0,10 [0,06;0,16]	RC = 0,09 [0,05;0,14]

### *Efficacité sur le critère de jugement principal à 104 semaines*

A 104 semaines, la variation d'HbA1c a été de -0,65 % ( $\pm 0,04$ ) dans le groupe canagliflozine à la dose de 100 mg et de -0,74 ( $\pm 0,04$ ) dans le groupe canagliflozine 300 mg, et de -0,55 ( $\pm 0,04$ ) dans le groupe glimépiride.

### **8.1.3 Etudes en trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants (DIA3002 et DIA3015)**

Les études DIA3002 et DIA3015 sont deux études de phase III randomisées, comparatives, en double aveugle, groupes parallèles et multicentriques.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide, l'efficacité de la trithérapie canagliflozine/metformine/sulfamide par rapport à :

- L'association placebo/metformine/sulfamide, dans l'étude de supériorité DIA3002 après 26 semaines de traitement ;
- La trithérapie sitagliptine/metformine/sulfamide après 52 semaines de traitement, dans l'étude de non-infériorité DIA3015, se muant en étude de supériorité.

Tableau 6. Méthodes des études DIA3002 et DIA3015 évaluant la canagliflozine en trithérapie avec metformine/sulfamide hypoglycémiant

	<b>Etude DIA3002</b> <i>Versus placebo/metformine/sulfamide</i>	<b>Etude DIA3015</b> <i>Versus sitagliptine/metformine/sulfamide</i>
<b>Dates et lieux</b>	Avril 2010 – septembre 2011 85 centres dans 11 pays en Amérique du Nord, et Europe principalement	Juin 2010 – Mars 2012 140 centres dans 17 pays en Amérique du Nord et Europe principalement
<b>Critères d'inclusion</b>	- âge compris entre 18 et 80 ans avec diabète de type 2 traité par metformine/sulfamide - HbA1c [7,0;10,5] sous metformine/sulfamide* en bithérapie depuis au moins 8 semaines ou après adaptation posologique de 8 semaines pour les patients en bithérapie à doses inférieures et avec HbA1c $\geq$ 7,5%	- âge $\geq$ 18 ans avec diabète de type 2 traité par metformine/sulfamide - HbA1c [7,0;10,5] sous metformine/sulfamide* en bithérapie depuis au moins 8 semaines ou après adaptation posologique de 8 semaines pour les patients en bithérapie à doses inférieures et avec HbA1c $\geq$ 7,5%
<b>Principaux critères de non inclusion**</b>	- glycémie à jeun $\geq$ 270 mg/dL avant la randomisation	- glycémie à jeun $\geq$ 300mg/dL avant la randomisation
<b>Traitements administrés</b>	Après une période sous metformine/sulfamide et placebo de 2 semaines, les patients étaient randomisés en trois groupes (schéma 1:1:1) : - Canagliflozine 100 mg - Canagliflozine 300 mg - Placebo Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines. Un traitement de recours par insuline était autorisé.	Après une période sous metformine/sulfamide et placebo de 2 semaines, les patients étaient randomisés en deux groupes : - Canagliflozine 300 mg : 1 fois par jour - Sitagliptine 100 mg Les patients recevaient le traitement pendant 52 semaines à la condition qu'ils n'aient pas au moins un des critères suivants : - De J1 à la 6ème semaine : glycémie à jeun (GJ) $>$ 270 mg/dL - De la 7ème à la 12ème semaine : GJ $>$ 240 mg/dL - De la 13ème à la 26ème semaine : GJ $>$ 200 mg/dL - Au-delà de la 26ème semaine : HbA1c $>$ 8,0 %
<b>Phase d'extension</b>	26 semaines de traitement supplémentaires.	-
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation d'HbA1c à 26 semaines	Variation d'HbA1c à 52 semaines
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation à 26 semaines : - Du poids - De la glycémie à jeun - Du pourcentage de patients avec une HbA1c $<$ 7,0%	Variation à 52 semaines : - Du poids - De la glycémie à jeun
<b>Analyse statistique</b>	Différence entre les groupes canagliflozine et placebo évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur le fait d'avoir eu une période d'adaptation posologique ou non, et la valeur d'HbA1c à l'inclusion. La différence était estimée par la méthode des moindres carrés. Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF	Différence entre les groupes canagliflozine et sitagliptine évaluée par une ANCOVA ajustée sur le fait d'avoir une HbA1c $\geq$ 9% avant randomisation, et la valeur d'HbA1c à l'inclusion. L'analyse de non-infériorité avec une marge de 0,30 % se muait en supériorité si la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence était inférieure à 0. Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)</b>	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,5 % entre le placebo et la canagliflozine avec un écart-type de 1,0 %, le NSN a été estimé à 85 par groupe pour démontrer une supériorité de la canagliflozine 300 mg avec une puissance de 90 % et un risque $\alpha$ de 0,05.	En considérant une différence de variation d'HbA1c de 0,0 % avec une écart-type de 1,0 entre l'un des groupes canagliflozine et le groupe glimépiride, le NSN a été estimé à 234 par groupe pour démontrer la non-infériorité de la canagliflozine (marge de 0,3 %;risque $\alpha$ =0,025) avec une puissance de 90 %.

\* Dose de metformine $\geq$ 2000mg / Sulfamide hypoglycémiant : glipizide, glibenclamide, glimepiride, gliclazide.

\*\* Les critères de non-inclusion de l'étude DIA3005 ont été repris dans chacune de ces études

## Résultats des études DIA3002 et DIA3015

Dans l'étude DIA3002, 469 patients traités par metformine/sulfamide ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg (n=157), canagliflozine 300 mg (n=156), et placebo (n=156). Le pourcentage d'arrêt d'étude a été similaire entre les groupes (n=88, 18,8 %). La durée moyenne de traitement a été d'environ 23,2 semaines ( $\pm 6,3$ ) et la dose moyenne quotidienne de metformine de 2 146 mg.

Dans l'étude DIA3015, 755 patients traités par metformine/sulfamide ont été randomisés en deux groupes : canagliflozine 300 mg (n=377), sitagliptine 100 mg (n=378). Le pourcentage d'arrêt d'étude a été de 32,6 % (n=123) dans le groupe canagliflozine et de 44,4 % dans le groupe sitagliptine (n=168) ; principalement lié à la non atteinte de l'objectif glycémique (10,6 % et 22,5 % respectivement) et la durée moyenne de traitement a été d'environ 42 semaines.

Dans ces deux études, les sulfamides hypoglycémisants les plus représentés étaient le glibenclamide (35 %) et le glimépiride (30 %).

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement pour chaque étude et sont présentées de façon globale dans le tableau 7. Environ deux tiers des patients avaient une hypertension artérielle.

Tableau 7. Caractéristiques des patients dans les études DIA3002 et DIA3015

	Etude DIA3002 N=469	Etude DIA3015 N=755
Age, <i>moyenne (écart-type)</i>	56,7 (9,3)	56,7 (9,5)
Sexe féminin, <i>n (%)</i>	230 (49,0)	333 (44,1)
Poids moyen (kg), <i>moyenne (écart-type)</i>	92,8 (22,4)	88,3 (23,2)
IMC $\geq 30$ (obésité), <i>n (%)</i>	310 (66,1)	400 (53,0)
Hypertension artérielle, <i>n (%)</i>	296 (63,1)	522 (69,1)
Ancienneté du diabète (années), <i>moyenne (e.t.)</i>	9,6 (6,3)	6,6 (6,2)
HbA1c à l'inclusion (%), <i>moyenne (e.t.)</i>	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)
Glycémie à jeun (mmol/L), <i>moyenne (e.t.)</i>	9,5 (2,2)	9,3 (2,6)
Dose moyenne de metformine (mg/j), <i>moyenne (e.t.)</i>	2146 (355)	2175 (340)
Dose moyenne de sulfamide*		
Glibenclamide (mg/j)	13,6 (4,4)	15,2 (6,4)
Glimépiride (mg/j)	5,1 (2,0)	5,2 (5,9)

\* parmi les plus représentés

### Efficacité sur les critères de jugement : étude DIA3002 (versus metformine/sulfamide/placebo)

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo à 26 semaines en trithérapie (association avec metformine/sulfamide), en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,9 entre la canagliflozine à 300 mg et le placebo et de -0,7 entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo ( $p < 0,001$ ). L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec des différences intergroupes de -0,7 ( $\pm 0,1$ ) et -0,5 ( $\pm 0,1$ ) respectivement ( $p < 0,001$ ).

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 26 semaines par rapport au placebo (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude DIA3002

	Canagliflozine 100 mg N=157	Canagliflozine 300 mg N=156	Placebo N=156	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critère de jugement principal</b>					
<b>HbA1c à l'inclusion,</b> <i>moyenne (e.t.*)</i>	8,13 (0,93)	8,13 (0,94)	8,12 (0,90)	-	-
<b>Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t.*)</b>	-0,85 (0,08)	-1,06 (0,08)	-0,13 (0,08)	-0,71 (0,10) [-0,90;-0,52] p<0,001	-0,92 (0,10) [-1,11;-0,73] p<0,001
<b>Critères de jugement secondaires</b>					
<b>Patients avec HbA1c &lt;7,0 %, n (%)</b>	67 (43,2)	86 (56,6)	27 (18,0)	p<0,001	p<0,001
<b>Variation de glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.*)</b>	-1,01 (0,20)	-1,69 (0,20)	0,23 (0,20)	-1,24 (0,26) [-1,75;-0,73] p<0,001	-1,92 (0,26) [-2,43;-1,41] p<0,001
<b>Variation de poids (kg), moyenne (e.t.*)</b>	-2,1 (0,3)	-2,6 (0,3)	-0,7 (0,3)	-1,4 (0,4) [-2,1;-0,7] p<0,001	-2,0 (0,4) [-2,7;-1,3] p<0,001

*Efficacité sur le critère de jugement principal à 52 semaines*

A 52 semaines, la variation d'HbA1c a été de -0,74 % ( $\pm 0,08$ ) dans le groupe canagliflozine 100 mg, de -0,96 ( $\pm 0,08$ ) dans le groupe canagliflozine 300 mg, et de + 0,01 ( $\pm 0,08$ ) dans le groupe placebo.

**Efficacité sur les critères de jugement : étude DIA3015 (versus metformine/sulfamide/sitagliptine)**

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine 300 mg, par rapport à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, en per protocole avec une différence intergroupe de -0,21 (IC95% [-0,34;-0,08]) pour la dose de 300 mg. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm (Tableau 9). Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,37 ; IC 95 % [-0,50;-0,25]). Il est à noter que 34 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg, et 45% du groupe de référence sitagliptine 100 mg ont été exclus de l'analyse per protocole.

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine à 52 semaines par rapport à la sitagliptine 100 mg (Tableau 9).

La proportion de patients ayant obtenu une HbA1c<7,0 % fait partie des critères exploratoires et a été de 45,6 % dans le groupe canagliflozine et de 35,3 % dans le groupe sitagliptine.

Tableau 9. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 52 semaines de l'étude DIA3015

	Canagliflozine 300 mg N=377	Sitagliptine 100 mg N=378	Différence intergroupe Canagli.-sitagliptine
<b>Critère de jugement principal</b>			
<b>HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)</b>	8,12 (0,91)	8,13 (0,92)	
<b>Variation d'HbA1c à 52 semaines, moyenne (e.t.*)</b>	-1,03 (0,05)	-0,66 (0,05)	-0,37 (0,06) [-0,50 ; -0,25]
<b>Critères de jugement secondaires</b>			
<b>Variation de glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.*)</b>	-1,66 (0,12)	-0,32 (0,12)	-1,34 (0,16) [-1,66;-1,01] p<0,001
<b>Variation de poids (kg), moyenne (e.t.*)</b>	-2,5 (0,2)	-0,3 (0,2)	-2,8 (0,3) [-3,3;-2,2] P<0,001

## 8.1.4 Etudes en populations particulières

### 8.1.4.1 Patients âgés de 55 à 80 ans (DIA3010)

L'étude DIA3010 est une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contre placebo. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la canagliflozine 100 et 300 mg, à 26 semaines versus placebo, chez les patients âgés de 55 à 80 ans avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c [7,0;10,0]) non traités par ADO ou traités de façon stable<sup>17</sup> depuis au moins 8 semaines.

Parmi les critères de non-inclusion :

- glycémie à jeun > 270 mg/dL,
- utilisation de bisphosphonates, d'hormones parathyroïdiennes, de denosumab, dans les 12 mois précédents ou traitement contre l'ostéoporose non stable,
- ostéoporose (T-score < -2,5), déficit sévère en vitamine D, hypercalcémie, fractures dans les 12 mois précédents ou non consolidées,

Après une période sous placebo de 2 semaines, les patients étaient randomisés en trois groupes (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo) puis étaient traités pendant 26 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 26 semaines.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 86 par groupe pour démontrer la supériorité de la canagliflozine avec une puissance de 90 % en prenant l'hypothèse d'une différence intergroupe de variation d'HbA1c à 26 semaines de 0,5 % (écart-type : 1,0) et un risque d'erreur  $\alpha$  de 0,05<sup>18</sup>.

La différence entre les groupes canagliflozine et placebo a été évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le T-score, l'association avec pioglitazone ou non, et la valeur d'HbA1c à l'inclusion.

### **Résultats**

Au total, 716 patients ont été randomisés en trois groupes, dont 714 ont été traités (population en ITTm) : placebo (n=237), canagliflozine 100 mg (n=241) et canagliflozine 300 mg (n=236). Le pourcentage d'arrêt d'étude a été de 16,9 % dans le groupe placebo, de 6,2 % dans le groupe canagliflozine 100 mg et de 11,4 % dans le groupe canagliflozine 300 mg. La durée moyenne de traitement a été d'environ 24 semaines.

Environ 76 % des patients étaient traités par deux classes d'antidiabétiques ou plus et 44 % étaient sous trithérapie. Les traitements les plus fréquemment associés à la canagliflozine pendant l'étude ont été : la metformine pour 85,3 % des patients (n=609), les sulfamides hypoglycémiant (48,7 %, n=348) ainsi que l'insuline (32,7 %, n=234) ; la metformine était associée aux sulfamides pour 43,6 % des patients (n=311) et à l'insuline pour 25,2 % (n=180).

Il est à noter que le pourcentage d'utilisation d'un traitement de recours a été de 11,0 % sous placebo (n=26), 2,1 % sous canagliflozine 100 mg (n=5) et 0,4 % à la dose de 300 mg (n=1).

Les caractéristiques des patients ont été similaires entre les groupes, avec un âge moyen de 63,6 ans ( $\pm 6,2$ ), et distribué de la façon suivante : 61 % entre 55 et 64 ans, 32 % entre 65 et 74 ans et 7 % entre 75 et 80 ans. Environ 44,5 % des patients étaient des femmes. Le poids moyen était de 89,5 kg ( $\pm 16,8$ ). Près de deux tiers des patients (62,2 %) avaient un IMC supérieur ou égal à 30.

Le diagnostic de diabète avait été établi 11,7 ans auparavant en moyenne. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,7 % ( $\pm 0,8$ ). La glycémie à jeun était de 8,7 mg/dL ( $\pm 2,1$ ).

---

<sup>17</sup> Traitements approuvés : metformine, sulfamide hypoglycémiant, gliptine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, analogue du GLP1, et insuline, depuis au moins 12 semaines, ou pioglitazone depuis au moins 6 mois.

<sup>18</sup> Le NSN a été élevé à 156 par groupe afin d'assurer que la moitié de la largeur de l'IC à 95 % était inférieure à 0,9 %.

### Efficacité sur les critères de jugement

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo, seule ou en association à d'autres antidiabétiques, à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,7 entre la canagliflozine à 300 mg et le placebo et de -0,6 entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo (Tableau 10). L'analyse en population per protocole confirme la supériorité avec une différence intergroupe de -0,6 ( $\pm 0,1$ ) et de -0,5 ( $\pm 0,1$ ) respectivement ( $p < 0,001$ ).

Le pourcentage de patients répondeurs a été de 47,7 % et 58,5 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg respectivement, et de 28 % dans le groupe placebo.

Tableau 10. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude DIA3010

	Canagliflozine 100 mg N=90	Canagliflozine 300 mg N=89	Placebo N=90	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critère de jugement principal</b>					
<b>HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)</b>	7,77 (0,77)	7,69 (0,78)	7,76 (0,79)	-	-
<b>Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)</b>	-0,60 (0,06)	-0,73 (0,06)	-0,03 (0,06)	-0,57 (0,07) [-0,71;-0,44] p<0,001	-0,70 (0,07) [-0,84;-0,57] p<0,001

#### 8.1.4.2 Patients à risque cardio-vasculaire (DIA3008)

L'étude CANVAS (DIA3008) est une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo et multicentrique, ayant débuté en 2009 et qui est en cours (suivi de 4 ans). L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et le risque cardio-vasculaire chez les patients avec :

- un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c [7,0;10,5]) non traités par ADO ou bien traités mais de façon stable<sup>19</sup> depuis au moins 8 semaines,
- un risque cardio-vasculaire déterminé par :
  - âge  $\geq 30$  ans et maladie symptomatique athéroscléreuse documentée : AVC, infarctus du myocarde, admission pour angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, revascularisation périphérique, maladie athéromateuse carotidienne ou artérielle périphérique, amputation secondaire à une maladie cardio-vasculaire
  - ou âge  $\geq 50$  ans et au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire : diabète de type 2 depuis 10 ans, tabagisme actif, hypertension artérielle sous traitement antihypertenseur, micro/macro-albuminurie, HDL-cholestérol  $< 1$  mmol/L.

Les patients n'étaient pas inclus s'ils avaient une glycémie à jeun  $< 270$  mg/dL ou  $< 110$  mg/dL en cas de traitement par sulfamides ou insuline, notamment.

Après une période sous placebo de 2 semaines, 4 330 patients ont été randomisés (schéma 1:1:1) en trois groupes et traités : canagliflozine 100 mg (n=1 445), canagliflozine 300 mg (n=1 441), placebo (n=1 441).

Deux sous-études avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la canagliflozine versus placebo chez ces patients, en association avec l'insuline d'une part et avec les sulfamides hypoglycémiant d'autre part (ces traitements pouvaient eux-mêmes être associés), pendant 18 semaines.

Dans ces deux sous-études, le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 18 semaines. Les critères de jugement secondaires étaient la variation de glycémie à jeun et du poids à 18 semaines ainsi que le pourcentage de patients avec HbA1c  $< 7,0$  %.

<sup>19</sup> Traitements approuvés : metformine, sulfamide hypoglycémiant, gliptine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, analogue du GLP1, et insuline, ou pioglitazone.

### **Sous-étude de la canagliflozine en association avec les sulfamides hypoglycémiants**

Les résultats de cette sous-étude sont présentés ; cependant il convient de rappeler que l'inscription de la canagliflozine 100 et 300 mg en bithérapie avec les sulfamides n'est pas sollicitée par le laboratoire.

Cette sous-étude a inclus les patients de l'étude CANVAS traités par sulfamides hypoglycémiants en monothérapie de façon stable depuis au moins 10 semaines. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 50 par groupe pour démontrer la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo, avec une puissance de 90 %, mais le calcul de ce nombre est imprécis. La différence entre les groupes canagliflozine et placebo a été évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le traitement antidiabétique associé et la valeur d'HbA1c à l'inclusion.

Au total, 127 patients traités par sulfamides ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg (n=42), canagliflozine 300 mg (n=40), et placebo (n=45). Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint. Les résultats sur le critère de jugement principal sont présentés à titre informatif dans le tableau 11 mais ne seront pas considérés dans l'évaluation.

Tableau 11. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 18 semaines dans la sous-étude en association avec les sulfamides

	Canagliflozine 100 mg N=42	Canagliflozine 300 mg N=40	Placebo N=45	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critère de jugement principal</b>					
<b>HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)</b>	8,29 (0,83)	8,28 (1,01)	8,49 (1,13)	-	-
<b>Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)</b>	-0,70 (0,15)	-0,79 (0,15)	0,04 (0,15)	-0,74 (0,21) [-1,15;-0,33]	-0,83 (0,21) [-1,24;-0,42]

### **Sous-étude de la canagliflozine en association avec l'insuline**

Les patients de l'étude CANVAS traités par insuline (dose  $\geq 20$  UI/jour) ont été inclus dans la sous-étude et analysés selon chacune des trois populations suivantes : dose  $\geq 20$  UI/j, dose  $\geq 30$  UI/j, dose  $\geq 30$  UI/j + metformine  $\geq 2000$  mg/j<sup>20</sup>.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 86 par groupe pour démontrer la supériorité de la canagliflozine avec une puissance de 90 % en prenant l'hypothèse d'une différence intergroupe de variation d'HbA1c à 26 semaines de 0,5 % (écart-type : 1,0) et un risque d'erreur  $\alpha$  de 0,05. La différence entre les groupes canagliflozine et placebo a été évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le fait de prendre un traitement ADO ou non et la valeur d'HbA1c à l'inclusion.

#### **Caractéristiques des patients**

Au total, 2 072 patients avec dose d'insuline  $\geq 20$  UI/j (dont 1718 dans la population  $\geq 30$  UI/j) ont été randomisés en trois groupes et traités : placebo (n=690), canagliflozine 100 mg (n=692), canagliflozine 300 mg (n=690). Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement et entre les deux populations. Les patients étaient en moyenne âgés de 62,8 ans ( $\pm 7,7$ ) et 33,9 % étaient de sexe féminin. Le poids moyen était de 94,7 kg ( $\pm 21,7$ ) et plus des deux tiers (68,8 %) des patients avaient un IMC  $\geq 30$ . A l'inclusion, la glycémie à jeun était de 9,2 mmol/L ( $\pm 2,7$ ) et le taux d'HbA1c de 8,3 % ( $\pm 0,9$ ). Le diabète de type 2 était d'une ancienneté moyenne de 16,2 ans ( $\pm 7,5$ ).

La majorité des patients étaient traités par insuline avec un schéma basal/bolus (63 %), et insuline basale seule (26 %). La dose d'insuline quotidienne moyenne était de 73 UI/j (dose médiane : 60 UI/j). Environ 70 % des patients étaient traités par au moins un antidiabétique oral en association avec l'insuline, dont les biguanides (metformine) pour 62,9 % des patients, les sulfamides pour 23,7 % et les thiazolidinediones pour 5,6 % (les autres ADO étaient pris par 3 % des patients).

Le pourcentage d'utilisation d'un traitement de recours a été de 8,1 % sous placebo (n=56), 4,0 % sous canagliflozine 100 mg (n=28) et 2,9 % à la dose de 300 mg (n=20).

<sup>20</sup> Selon l'EMA, la dose de 20 UI choisie était trop faible (Procédure No. EMEA/H/SA/1252/1/FU/2009/II)

### Efficacité sur les critères de jugement

Cette sous-étude a montré la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo, en association à l'insuline seule ou avec des ADO, à 18 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe de -0,7 entre la canagliflozine à 300 mg et le placebo et de -0,6 entre la canagliflozine à 100 mg et le placebo. L'analyse en population per protocole confirme la supériorité avec une différence intergroupe de -0,7 ( $\pm 0,04$ ) et de -0,6 ( $\pm 0,04$ ) respectivement ( $p < 0,001$ ).

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 18 semaines par rapport au placebo (Tableau 12).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans la population avec dose d'insuline  $\geq 30$  UI/j ( $n=1718$ ). L'efficacité a également été évaluée dans la sous-population sous insuline  $\geq 30$  UI/j et metformine  $\geq 2000$  mg/j ( $n=432$ ) en bithérapie. Ces patients avaient un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 8,2 %. La différence intergroupe avec le placebo a été de -0,7 ( $\pm 0,1$ ) et de -0,8 ( $\pm 0,1$ ) respectivement pour les dosages de 100 et 300 mg de canagliflozine ( $p < 0,001$ ).

Tableau 12. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITTm à 26 semaines de l'étude DIA3008 (sous-étude insuline)

	Canagliflozine 100 mg N=692	Canagliflozine 300 mg N=690	Placebo N=690	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - placebo	cana 300 mg - placebo
<b>Critère de jugement principal</b>					
<b>HbA1c à l'inclusion (%)</b> , <i>moyenne (e.t.*)</i>	8,31 (0,91)	8,27 (0,90)	8,21 (0,85)	-	-
<b>Variation d'HbA1c à 18 semaines</b> , <i>moyenne (e.t.*)</i>	-0,62 (0,03)	-0,74 (0,03)	-0,01 (0,03)	-0,62 (0,04) [-0,69;-0,54] $p < 0,001$	-0,73 (0,04) [-0,81;-0,65] $p < 0,001$
<b>Pourcentage de patients avec HbA1c &lt; 7,0%</b> , <i>n (%)</i>	131 (19,8)	170 (25,8)	53 (8,3)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
<b>Variation de glycémie à jeun (mmol/L)</b> , <i>moyenne (e.t.*)</i>	-0,97 (0,09)	-1,38 (0,10)	0,20 (0,10)	-1,16 [-1,43; -0,90]	-1,58 [-1,84; -1,32]
<b>Variation de poids (kg)</b> , <i>moyenne (e.t.*)</i>	-1,74 (0,10)	-2,26 (0,10)	0,04 (0,10)	-1,78 (0,14) [-2,06;-1,49]	-2,30 (0,14) [-2,59;-2,02]

### 8.1.5 Méta-analyse de comparaison indirecte

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer par comparaison indirecte, l'efficacité relative de la canagliflozine par rapport aux analogues du GLP1 chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par traitement antidiabétique oral ou insuline.

Cette méta-analyse en réseau a été réalisée comme analyse ancillaire d'une méta-analyse en réseau globale initialement réalisée sur l'ensemble des traitements dans le diabète de type 2.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Medline in Process, Embase et the Cochrane Central Register jusqu'au mois de février 2013 ainsi qu'une recherche manuelle dans les congrès et sur les sites du NICE, du Scottish Medicines Consortium et du Wales Medicines Strategy Group. La sélection des essais apparaît conforme aux recommandations. Les essais inclus dans cette méta-analyse devaient, entre autres, être d'une durée supérieure ou égale à 12 semaines et inclure des patients initialement traités par metformine, sulfamide, insuline ou l'association metformine/sulfamide ou metformine/pioglitazone. Le traitement d'intérêt des comparaisons indirectes effectuées avec cette méta-analyse en réseau était la canagliflozine en bi- ou trithérapie ou associé à l'insuline.

Au total, 15 essais ont été inclus, dont huit chez des patients traités par metformine et sept chez des patients traités par metformine et sulfamide. Les caractéristiques générales des patients apparaissent similaires entre les essais, hormis pour :

- un essai de patients traités par metformine ayant comparé la sitagliptine au glimépiride ayant une HbA1c à l'inclusion inférieure aux autres essais (7,5 % au lieu de 8 %),

- un essai de patients traités par metformine et sulfamide ayant comparé l'exénatide à l'insuline aspart ayant une HbA1C à l'inclusion plus élevée (10 % au lieu de 8 %)

Les résultats des comparaisons indirectes, en termes de variation de taux d'HbA1c (critère de jugement principal des essais) sont présentés dans le tableau 13. Les comparaisons indirectes suggèrent que la canagliflozine 100 mg et 300 mg pourraient être inférieures à la liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg à 26 et 52 semaines. Aucune différence n'a été retrouvée avec le liraglutide à 104 semaines.

Tableau 13. Résultats des comparaisons indirectes pour l'HbA1c obtenu à 26 et 52 semaines dans les essais en association avec la metformine

Comparateur	HbA1c moyenne (%) – Variation par rapport à l'inclusion [ICr 95%]*	
	26 semaines	52 semaines
<b>canagliflozine 100 mg</b>		
vs. Liraglutide 1,2 mg	0,31 [0,15;0,47]	0,39 [0,16;0,62]
vs. Liraglutide 1,8 mg	0,50 [0,34;0,66]	0,61 [0,38;0,84]
vs. Exenatide 5 mg	-0,17 [-0,47;0,14]	
vs. Exenatide 10 mg	0,22 [-0,07;0,50]	0,03 [-0,25;0,31]
<b>canagliflozine 300 mg</b>		
vs. Liraglutide 1,2 mg	0,20 [0,03;0,36]	0,26 [0,03;0,50]
vs. Liraglutide 1,8 mg	0,39 [0,22;0,55]	0,49 [0,25;0,71]
vs. Exenatide 5 mg	-0,28 [-0,58;0,03]	
vs. Exenatide 10 mg	0,10 [-0,18;0,39]	-0,09 [-0,37;0,18]

\* Intervalle de crédibilité à 95 % (méthode bayésienne)

En ce qui concerne l'association à la metformine et un sulfamide, aucune différence significative n'a été retrouvée entre la canagliflozine et les analogues du GLP1.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### **Données de tolérance des études cliniques principales**

Les événements indésirables des études cliniques fournies dans les populations non particulières sont présentés dans le tableau 14 pour les durées maximales d'étude (phases d'extension comprises).

Au total, 2785 patients ont reçu au moins une dose de canagliflozine (dont 1582 à la dose maximale de 300 mg).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables dans les groupes canagliflozine a été variable entre les études : environ 60 % sur 26 semaines, entre 63 et 77 % jusqu'à 52 semaines et entre 64 et 69 % jusqu'à 104 semaines. La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée.

Il en est de même pour le pourcentage de patients avec événements indésirables lié à la canagliflozine, entre les études et les dosages (moins d'événements indésirables avec la dose de 100 mg qu'avec celle de 300 mg). Ces événements étaient principalement des infections urinaires et vulvo-vaginales, des balanites, une pollakiurie et un prurit vulvo-vaginal.

Il est à noter qu'une augmentation du taux de LDL-cholestérol a été retrouvée dans la majorité des études, avec une différence par rapport au placebo de +0,5 % à +7,9 % pour la dose de 100 mg et de +4,6 % à +12,2 % pour la dose de 300 mg, et par rapport aux comparateurs actifs de +4,5 % et +6 à +9 % respectivement pour chaque dose. Parallèlement une augmentation du taux de HDL-c a été retrouvée ; les rapports LDL-/HDLc ont été similaires entre l'inclusion et la fin des études.

Les événements indésirables graves ont été retrouvés chez 1 à 6 % des patients, principalement des infections. Entre 2 et 8 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables.

Six décès sont survenus dans les groupes canagliflozine (contre deux dans les groupes comparateurs) : choc septique, accident vasculaire cérébral, chute, infarctus du myocardique, arrêt cardiaque. Ces décès n'ont pas été imputés au traitement

1 Tableau 14. Evénements indésirables les plus fréquents dans les études cliniques (≥2,0 %)

Etudes	Monothérapie			Bithérapie avec la metformine						Trithérapie avec metformine/sitagliptine					
	DIA3005 (26 semaines)			DIA3006 (52 semaines)				DIA3009 (104 semaines)			DIA3002 (52 semaines)			DIA3015 (52 semaines)	
	Plac* N=192	Cana* 100 mg N=195	Cana 300 mg N=197	Plac/ Sita* N=183	Sita N=366	Cana 100 mg N=368	Cana 300 mg N=367	Glim* N=482	Cana 100 mg N=483	Cana 300 mg N=485	Plac N=156	Cana 100 mg N=157	Cana 300 mg N=156	Sita N=378	Cana 300 mg N=377
El, n (%)	94 (49,0)	118 (60,5)	118 (59,9)	122 (66,7)	236 (64,5)	266 (72,3)	230 (62,7)	326 (67,6)	310 (64,2)	332 (68,5)	111 (71,2)	106 (67,5)	114 (73,1)	293 (77,5)	289 (76,7)
El lié au traitement, n (%)	18 (9,4)	33 (5,9)	50 (25,4)	23 (12,6)	72 (19,7)	97 (26,4)	73 (19,9)	109 (22,6)	118 (24,4)	145 (29,9)	24 (15,4)	41 (26,1)	57 (36,5)	105 (27,8)	128 (34,0)
Hypoglycémie	0	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	6 (1,6)	4 (1,1)	3 (0,8)	45 (9,3)	8 (1,7)	7 (1,4)	4 (2,6)	6 (3,8)	10 (6,4)	53 (14,0)	40 (10,6)
Inconfort abdominal	-	-	-	4 (2,2)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	2 (0,4)	1 (0,2)	-	-	-	-	-
Diarrhées	3 (1,6)	0	2 (1,0)	3 (1,6)	5 (1,4)	3 (0,8)	5 (1,4)	6 (1,2)	8 (1,7)	13 (2,7)	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,6)	6 (1,6)	4 (1,1)
Nausées	0	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (1,1)	2 (0,5)	5 (1,4)	3 (0,8)	5 (1,0)	6 (1,2)	14 (2,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (0,8)	5 (1,3)
Soif	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (2,0)	0	0	0	4 (1,1)	0	7 (1,4)	12 (2,5)	0	1 (0,6)	2 (1,3)	-	-
Infection urinaire	2 (1,0)	4 (2,1)	5 (2,5)	2 (1,1)	11 (3,0)	20 (5,4)	9 (2,5)	8 (1,7)	15 (3,1)	12 (2,5)	3 (1,9)	6 (3,8)	9 (5,8)	7 (1,9)	8 (2,1)
Infection vulvo-vaginale	3 (1,5)	2 (1,0)	4 (2,0)	0	0	9 (2,4)	5 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	9 (1,9)	2 (1,3)	8 (5,1)	8 (5,1)	1 (0,3)	9 (2,4)
Prurit vulvo-vaginal	0	1 (0,5)	4 (2,0)	0	1 (0,3)	3 (0,8)	5 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,8)	15 (3,1)	0	2 (1,3)	2 (1,3)	0	11 (2,9)
Balanoposthite/balanite	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	7 (1,9)	4 (1,1)	2 (0,4)	4 (0,8)	13 (2,7)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (2,6)	1 (0,3)	10 (2,6)
Pollakiurie	1 (0,5)	3 (1,5)	5 (2,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	16 (4,3)	9 (2,5)	1 (0,2)	10 (2,1)	11 (2,3)	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (2,6)	3 (0,8)	6 (1,6)
Polyurie	0	0	5 (2,5)	0	1 (0,3)	3 (0,8)	3 (0,8)	2 (0,4)	4 (0,8)	4 (0,8)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,9)	-	-
Diminution DFG	-	-	-	0	3 (0,8)	0	4 (1,1)	0	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (2,6)	2 (0,5)	7 (1,9)
Céphalées	1 (0,5)	3 (1,5)	4 (2,0)	3 (1,6)	0	3 (0,8)	0	4 (0,8)	6 (1,2)	5 (1,0)	0	5 (3,1)	5 (3,2)	3 (0,8)	4 (1,1)
<b>El sévères, n (%)</b>	<b>4 (2,1)</b>	<b>8 (4,1)</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>7 (3,8)</b>	<b>18 (4,9)</b>	<b>15 (4,1)</b>	<b>12 (3,3)</b>	<b>38 (7,9)</b>	<b>24 (5,0)</b>	<b>25 (5,2)</b>	<b>13 (8,3)</b>	<b>7 (4,5)</b>	<b>8 (5,1)</b>	<b>21 (5,6)</b>	<b>24 (6,4)</b>
Infections	1 (0,5)	4 (2,1)	0	1 (0,5)	4 (1,1)	4 (1,1)	1 (0,3)	7 (1,5)	5 (1,0)	4 (0,8)	3 (1,9)	1 (0,6)	2 (1,3)	5 (1,3)	1 (0,3)
Pathologies cardiaques	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)	5 (1,4)	4 (1,1)	1 (0,3)	10 (2,1)	3 (0,6)	5 (1,0)	2 (1,3)	2 (1,3)	0	4 (1,1)	4 (1,1)
Troubles du SN	1 (0,5)	0	0	1 (0,7)	1 (0,3)	0	0	1 (0,2)	3 (0,6)	4 (0,8)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	1 (0,3)
Néoplasmes	0	0	0	1 (0,5)	2 (0,5)	0	4 (1,1)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,6)	0	0	1 (0,3)	3 (0,8)
<b>El sévère lié au traitement, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>
<b>Arrêt lié à El, n (%)</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>6 (3,1)</b>	<b>4 (2,0)</b>	<b>8 (4,4)</b>	<b>16 (4,4)</b>	<b>19 (5,2)</b>	<b>12 (3,3)</b>	<b>28 (5,8)</b>	<b>25 (5,2)</b>	<b>32 (6,6)</b>	<b>7 (4,5)</b>	<b>11 (7,0)</b>	<b>12 (7,7)</b>	<b>11 (2,9)</b>	<b>20 (5,3)</b>
<b>Décès, n</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

\*plac, cana, glim, sita = Placebo, Canagliflozine, Glimépiride, Sitagliptine

2  
3  
4

## **Données de tolérance des études réalisées dans les populations particulières**

### ***Etude DIA3008 (CANVAS)***

L'étude DIA3008 avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance et le risque cardio-vasculaire de la canagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardio-vasculaire (cf 8.1.4.3. Patients à risque cardio-vasculaire).

Les résultats de ces données de tolérance correspondent à une analyse intermédiaire réalisée à 18 semaines, l'étude ayant débuté en novembre 2009 pour un suivi de quatre ans.

Au total, 2 888 patients ont reçu au moins une dose de canagliflozine.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 71 % (n=1445) et 73,4 % (n=1441) dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et de 69,6 % (n=1441) dans le groupe placebo.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 26,9 et 32,5 % des patients dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et pour 17,5 % des patients du groupe placebo. Dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg, il s'agissait principalement :

- d'hypoglycémies (4,8 et 6,9 % respectivement contre 4,6 % sous placebo),
- de pollakiurie (3,1 et 4,1 % contre 0,7 %),
- d'infections urinaires (3 et 3,3 % contre 1,9 %),
- de balanites (2,8 et 2,5 % contre 0,6 %)
- d'infections vulvo-vaginales (2,6 % et 2,1 % contre 0,3 %).

Les événements indésirables graves ont été responsables d'un arrêt de traitement pour 4,1 % et 6,4 % des patients sous canagliflozine 100 et 300 mg respectivement, et pour 3,5 % des patients sous placebo.

Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 11,5 et 12,7 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg, principalement d'ordre infectieux (2,6 et 1,7 %) et gastro-intestinal (1,5 et 1,0 %). Ils étaient liés au traitement pour 1,0 (n=14) et 1,2 % (n=17) des patients sous canagliflozine 100 et 300 mg (dont 5 patients avec infection urinaire et 4 patients avec insuffisance rénale).

Dans chacun des groupes canagliflozine, 10 décès sont survenus contre 13 dans le groupe placebo. Ils n'étaient pas liés au traitement et étaient dû à des événements cardio-vasculaires ou cérébraux principalement (n=15 patients sous canagliflozine).

### ***Etude DIA3010 (sujet âgé de 55 à 80 ans)***

Au total, 477 patients âgés de 55 à 80 ans ont reçu au moins une dose de canagliflozine. Les patients ont été suivis pendant 26 semaines.

L'un des objectifs secondaires était d'évaluer l'effet de la canagliflozine sur la densité osseuse. Aucune différence n'a été retrouvée avec le placebo, chez des patients qui présentaient toutefois des critères d'exclusion restrictifs en termes de pathologie osseuses.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 71,8 % (n=173) et 78,0 % (n=184) dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et de 73,4 % (n=174) dans le groupe placebo.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 26,6 et 33,5 % des patients dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et pour 27,4 % des patients du groupe placebo. Dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg, il s'agissait principalement :

- d'hypoglycémies (7,1 et 4,2 % respectivement contre 10,5 % sous placebo),
- de pollakiurie (4,2 et 2,1 % contre 2,1 %),
- d'infections urinaires (4,6 et 5,1 % contre 1,7 %),
- d'infections vulvo-vaginales (2,1 et 2,1 % contre 0,4 %).

Les événements indésirables ont été responsables d'un arrêt de traitement pour 2,1 et 7,2 % des patients sous canagliflozine 100 et 300 mg respectivement, et pour 4,2 % des patients du groupe placebo.

Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 4,1 et 3,4 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg. Ils étaient liés au traitement pour 1 patient sous canagliflozine 300 mg uniquement.

Aucun décès n'est survenu dans cette étude.

## 8.2.2 Données issues du RCP

### « Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle.

L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez  $\geq 0,5$  % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables (voir tableau 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4). »

Il est à noter que dans cette analyse groupée, les effets indésirables fréquents retrouvés ont été des affections gastro-intestinales (constipation, soif, nausées), des dyslipidémies et une augmentation de l'hématocrite. Les effets indésirables peu fréquents ont été des affections neurologiques (sensation vertigineuse posturale, syncope), vasculaires (hypotension artérielle et orthostatique), métaboliques (déshydratation), cutanées (éruption et urticaire), ainsi qu'une augmentation de la créatininémie, de l'urémie, de la kaliémie et de la phosphatémie.

### « Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs.

### « Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4 %) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 48,2 % et 36,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8 %, 2,7 % et 2,5 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir rubriques 4.2 et 4.5). »

### « Effets indésirables dans des populations spécifiques

#### Patients ayant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr < 60 mL/min)

Les patients avec un DFGe initial < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension), avec des incidences respectivement de 4,7 %, 8,1 % et 1,5 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des augmentations de la créatininémie de 10 à 11 % et de l'urémie d'environ 12 % ont été observées avec les deux doses de canagliflozine. La proportion de patients présentant des diminutions plus importantes du DFGe (> 30 %) à tout moment pendant le traitement a été de respectivement 9,3 %, 12,2 % et 4,9 % sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. »

## 08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'INVOKANA en association à d'autres antidiabétiques repose sur les données de sept études de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques, plus ou moins associé à un traitement antidiabétique. Parmi ces sept études, deux ont été réalisées sur des populations particulières (personnes âgées ou à risque cardio-vasculaire élevé).

Le critère de jugement principal utilisé dans toutes ces études étaient la variation d'HbA1c, sur des périodes prédéfinies.

### Etude en monothérapie

L'étude DIA3005 a inclus 584 patients âgés en moyenne de 55 ans, avec un diabète de type 2 depuis environ 4 ans, et randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, 300 mg et placebo; la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg a été démontrée par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines chez des patients naïfs de traitement ou sous ADO en monothérapie (48 %). La différence intergroupe avec le placebo a été -0,9 (±0,1) pour la canagliflozine 100 mg (±0,1 ; IC 95 % : [-1,1;-1,3]) et -1,2 pour la canagliflozine 300 mg (±0,1 ; IC 95 % : [-1,3;-0,99]).

L'absence de comparaison de la canagliflozine à un autre antidiabétique oral, ainsi que la méconnaissance de l'antidiabétique oral administré précédemment à l'étude, ne permet pas de positionner et d'évaluer INVOKANA en monothérapie par rapport aux sulfamides, INVOKANA étant indiqué chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.

### Etudes en bithérapie en association avec la metformine

Deux études avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec la metformine, l'une contre placebo (étude DIA3006) et l'autre contre un sulfamide, le glimépiride (DIA3009).

**L'étude DIA3006** a inclus 1 284 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,9 %. Ces patients ont été randomisés en quatre groupes selon un schéma 2 :2 :2 :1 (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo, sitagliptine 100 mg), sur une durée de 26 semaines. Le groupe sitagliptine a servi de comparateur actif à une analyse secondaire de non-infériorité se muant en étude de supériorité sur une période de 52 semaines.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,6 (±0,1 ; IC 95 % : [-0,8;-0,5]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,8 (±0,1 ; IC 95 % : [-0,9;-0,6]) pour la canagliflozine 300 mg.

La variation des critères secondaires de jugement à 26 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, avec respectivement 45,5 et 57,8 % de répondeurs (HbA1c<7,0 %) contre 29,8 %, et une différence intergroupe avec le placebo pour le poids de -2,5 kg (±0,3) et -2,9 kg (±0,3) respectivement.

Il est à noter que la canagliflozine a été non-inférieure à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines avec une différence intergroupe en per protocole de 0,12 % ( $\pm 0,06$  ; IC 95 % : [0,01;0,24]) pour la canagliflozine à 100 mg et de -0,03 % ( $\pm 0,06$  ; IC 95 % : [-0,15;0,09]) pour la canagliflozine 300 mg, en considérant une marge de non-infériorité de 0,30 %. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage de 300 mg uniquement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été légèrement inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,15 ; IC 95 % [-0,27;-0,03]). Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (28 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 35 % du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

**L'étude DIA3009** a inclus 1 452 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,8 %. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, glimépiride.

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 52 semaines par rapport au glimépiride, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le groupe glimépiride de -0,01 ( $\pm 0,05$  ; IC 95 % : [-0,11;0,09]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,12 ( $\pm 0,05$  ; IC 95 % : [-0,22;-0,02]) pour la canagliflozine 300 mg, respectant la borne supérieure de non-infériorité pour l'intervalle de confiance à 95 % fixée à 0,30.

La variation des critères secondaires de jugement à 52 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au glimépiride, avec respectivement 5,6 % et 4,9 % de patients avec hypoglycémies contre 34,2 %, et une différence intergroupe avec le glimépiride pour le poids de -5,2 kg ( $\pm 0,3$ ) et -5,7 kg ( $\pm 0,3$ ) respectivement. Le pourcentage de patients répondeurs faisait partie des critères exploratoires et a été de 53,6 % et 60,1 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et de 55,8 % dans le groupe glimépiride.

Au total, ces études ont montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg en association à la metformine à doses suffisantes par rapport au placebo, et la non-infériorité des deux dosages par rapport au glimépiride (sulfamide) en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations. La non-infériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg a été démontrée dans un deuxième temps. Dans les deux études, la diminution d'HbA1c entre l'inclusion et 26 ou 52 semaines a été de 0,8 à 0,9 % pour la canagliflozine, à partir d'une valeur moyenne du taux d'HbA1c à l'inclusion modérément élevée (7,8 %).

La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été de 15,7 % et 28 % pour les dosages 100 et 300 mg respectivement à 26 semaines ; dans la deuxième étude, ce pourcentage était peu différent de celui du glimépiride. La variation de poids est à interpréter eu égard au mécanisme d'action de la canagliflozine, la variation de poids étant accompagnée d'une perte hydrique<sup>21</sup>.

### **Etudes en trithérapie en association avec metformine/sulfamide**

Deux études avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec metformine/sulfamide, l'une contre placebo (étude DIA3002) et l'autre contre une gliptine, la sitagliptine (DIA3015).

**L'étude DIA3002** a inclus 469 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 10 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,7 ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % : [-0,9;-0,5]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,9 ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % : [-1,1;-0,7]) pour la canagliflozine 300 mg.

La variation des critères secondaires de jugement à 26 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, avec respectivement 43,2 et 56,6 % de

---

<sup>21</sup> Bouhanick B. Nouveautés dans le traitement du diabète de type 2. Les recommandations HAS 2013 et ses points généraux. Une nouvelle classe thérapeutique : les gliflozines.

répondeurs contre 18 %, et une différence intergroupe avec le placebo pour le poids de -1,4 kg ( $\pm 0,4$ ) et -2,0 kg ( $\pm 0,4$ ) respectivement.

**L'étude DIA3015** a inclus 756 patients âgés en moyenne de 57 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Environ 33 % des patients sont sortis de l'étude, principalement en raison de la non atteinte des objectifs glycémiques au cours de l'étude. Ces patients ont été randomisés en deux groupes : canagliflozine 300 mg, sitagliptine 100 mg.

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe par rapport à la sitagliptine de -0,21 en per protocole (IC 95 % [-0,34;-0,08]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITT modifiée. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance en ITT modifiée a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,37 ; IC 95 % [-0,50;-0,25]). Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (34 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 45 % du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

La variation des critères secondaires de jugement à 52 semaines était également en faveur de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine, avec une différence intergroupe avec la sitagliptine pour le poids de -2,8 kg ( $\pm 0,3$ ). Le pourcentage de patients répondeurs fait partie des critères exploratoires et a été de 45,6 % dans le groupe canagliflozine 300 mg et de 35,3 % dans le groupe sitagliptine.

Au total, ces études ont montré la supériorité de la canagliflozine en association avec la metformine et un sulfamide (glimépiride) par rapport au placebo, ainsi que, pour le dosage de 300 mg uniquement, la non-infériorité en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations, puis la supériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg. Il est à noter qu'un tiers des patients a été exclu de l'étude de non-infériorité, principalement en raison de la non atteinte des objectifs glycémiques fixés. Il est regrettable que le dosage de 100 mg n'ait pas été évalué. La variation d'HbA1c avec la canagliflozine en trithérapie, par rapport à l'inclusion a été de 0,8 % pour la dose de 100 mg et de 1 % pour la dose de 300 mg (à 26 et 52 semaines) à partir d'une valeur d'HbA1c de 8,1 %.

La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été de 25,2 % et 38,6% pour les dosages 100 et 300 mg respectivement à 26 semaines ; dans l'étude DIA3015, cette différence était de +10 % par rapport à la sitagliptine.

### **Etudes en populations particulières (dont étude en association avec l'insuline)**

#### **Etude DIA3010 chez les sujets âgés de 55 à 80 ans.**

L'étude DIA3010 a inclus 714 patients âgés en moyenne de 64 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 12 ans. Ces patients ont été randomisés en trois groupes (canagliflozine 100mg, canagliflozine 300 mg, placebo).

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 26 semaines, seule ou en association à d'autres ADO (principalement metformine, et metformine/sulfamide en association pour 50 % d'entre eux) par rapport au placebo en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,6 ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % : [-0,7;-0,4]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,7 ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % : [-0,8;-0,6]) pour la canagliflozine 300 mg.

#### **Etude DIA3008 chez les sujets à risque cardio-vasculaire**

Deux sous-études de l'étude de tolérance DIA3008 réalisée chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé ont évalué l'efficacité de la canagliflozine contre placebo, en association avec les sulfamides d'une part, et l'insuline d'autre part ; ces molécules pouvant elles-mêmes être associées à d'autres ADO.

Dans la sous-étude en association avec les sulfamides, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint.

**La sous-étude réalisée en association avec l'insuline** (à une dose  $\geq 20$  UI/j) a inclus 2 072 patients qui étaient randomisés en trois groupes (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo). Ces patients étaient âgés en moyenne de 63 ans et avaient un diabète de type 2 depuis un peu plus de 16 ans, le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,3 %. Près de deux tiers des patients étaient en obésité.

A 18 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg en association à par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de  $-0,6$  ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % :  $[-0,7;-0,5]$ ) pour la canagliflozine 100 mg et de  $-0,7$  ( $\pm 0,1$  ; IC 95 % :  $[-0,8;-0,7]$ ) pour la canagliflozine 300 mg.

La variation des critères secondaires de jugement à 18 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, avec respectivement 19,8 et 25,8 % de répondeurs contre 8,3 %, et une différence intergroupe avec le placebo pour le poids de  $-1,7$  kg ( $\pm 0,1$ ) et  $-2,3$  kg ( $\pm 0,1$ ) respectivement.

L'efficacité a été évaluée dans une sous-population sous insuline  $\geq 30$  UI/j et metformine  $\geq 2000$  mg/j (n=432) : différence intergroupe avec le placebo de  $-0,7$  ( $\pm 0,1$ ) et de  $-0,8$  ( $\pm 0,1$ ) respectivement pour les dosages de 100 et 300 mg ( $p < 0,001$ ).

Au total, ces études ont démontré la supériorité de la canagliflozine contre placebo chez le sujet âgé ainsi que chez le sujet avec risque cardiovasculaire en association avec l'insuline, ainsi que dans la sous-population insuline/metformine. L'étude DIA3008 est la seule étude pourvoyeuse d'une évaluation de la canagliflozine en association avec les sulfamides ou l'insuline. Toutefois, l'évaluation en association avec les sulfamides, n'atteignant pas le nombre de sujets nécessaires, ne peut être prise en compte.

La supériorité de la canagliflozine en association avec l'insuline a été évaluée sur une période plus courte (18 semaines) avec une quantité d'effets modérée. Le pourcentage de patients répondeurs apparaît faible et la différence avec le placebo est de 11,5 % pour le dosage de 100 mg et de 17,5 % pour le dosage de 300 mg.

Par ailleurs, ces évaluations ont été réalisées dans des populations présentant une hétérogénéité de traitements ADO associés.

### **Tolérance**

Entre 60 et 77 % d'événements indésirables ont été retrouvés dans les études cliniques fournies.

La plupart étaient d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés liés au traitement ont été des hypoglycémies, des infections mycosiques vulvo-vaginales, des infections des voies urinaires ainsi qu'une pollakiurie/polyurie.

Des événements indésirables liés à la déplétion volémique ont été retrouvés (1,2 % pour la canagliflozine 100 mg et 1,3 % pour la dose de 300 mg) : hypotension artérielle et orthostatique, sensation vertigineuse, déshydratation, syncope. Ces événements étaient plus fréquents dans les populations particulières (sujet âgé de 55 à 80 ans, insuffisance rénale modérée).

Une augmentation du taux de LDL-cholestérol a été retrouvée dans les études cliniques.

## **08.4 Programme d'études**

Un plan de gestion de risque (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis sont :

- Risques importants : candidoses vulvo-vaginales, balanites/balanoposthites, infections urinaires, hypoglycémies (en cas d'association à l'insuline ou un ADO), déplétion volémique, fractures osseuses ;
- Risques potentiels : insuffisance rénale, augmentation de l'hématocrite, photosensibilité, hypoglycémies (en monothérapie), mésusage ;
- Information importante manquante : efficacité cardio-vasculaire à long terme, utilisation chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance hépatique sévère, chez les femmes enceintes ou allaitantes, les patients entre 10 et 18 ans, et au-delà de 85 ans.

L'étude DIA3008 évaluant la tolérance de la canagliflozine sur les événements cardiaques majeurs chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et présentant un risque cardiaque élevé a débuté en 2009 et devrait s'achever en 2018.

L'étude DIA4003 est une étude dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de la canagliflozine sur des critères rénaux chez les patients adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et présentant également un risque cardiaque élevé. Les résultats de cette étude seraient disponibles en 2018.

Une méta-analyse sera réalisée à partir des deux études pré-citées.

Enfin, le développement clinique d'une forme pédiatrique est prévu avec une étude de pharmacocinétique (DIA1055) débutée en 2013 (fin prévue en 2015) et une étude de phase III sur la tolérance de la canagliflozine chez les enfants et adolescents ; celle-ci devrait débuter en 2015 pour s'achever en 2018.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. D'après les recommandations de la HAS de 2013<sup>4</sup>, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

### En monothérapie

Selon les recommandations de la HAS, dans le cas général, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémiant (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphaglucosidases sont recommandés).

En l'absence de données chez des patients ayant des contre-indications ou une intolérance à la metformine et de données contre les comparateurs actifs recommandés précédemment cités, la canagliflozine en monothérapie n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques chez cette population.

### En bithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémiant en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant<sup>22</sup>, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphaglucosidases, aux inhibiteurs de la DPP-4/gliptines, et au repaglinide. Dans les études cliniques fournies, la canagliflozine 100 ou 300 mg, en association à la metformine a été supérieure au placebo à 26 semaines et non inférieure au glimépiride à 52 semaines en termes de diminution d'HbA1c. Compte tenu de ces données, la canagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les sulfamides hypoglycémiant peuvent être utilisés en association aux inhibiteurs des alphaglucosidases et aux gliptines. Compte tenu de la faiblesse méthodologique de l'étude fournie dans cette situation, la canagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiant.

---

<sup>22</sup> si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

#### En trithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucosidases ou une gliptine peuvent être ajoutés.

Dans les études cliniques fournies, la canagliflozine 100 ou 300 mg, en association à la metformine a été supérieure au placebo à 26 semaines. La canagliflozine 300 mg (dose maximale) a été non inférieure à la sitagliptine à 52 semaines en termes de diminution d'HbA1c. Compte tenu de ces données, la canagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

#### En association avec l'insulinothérapie

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques oraux doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après adaptation posologique)<sup>23,24,25</sup> pourront être poursuivis.

Dans les études cliniques fournies, la canagliflozine a été évaluée en association à l'insuline ainsi qu'à d'autres antidiabétiques oraux, et la part de patients sous insuline seule était minoritaire (30 %). Dans une sous-population de cette étude, composée de patients traités par metformine ≥ 2000 mg/j et insuline ≥ 30 UI/j, une diminution de l'HbA1c par rapport au placebo a été retrouvée en faveur de la canagliflozine.

Compte tenu des difficultés de transposabilité de ces résultats sur les patients en bithérapie avec insuline, et du fait que les associations validées en bithérapies soient insuline/metformine et insuline/sulfamide, les spécialités INVOKANA ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline.

Les spécialités INVOKANA constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine.

Il convient de rappeler qu'en raison de l'action diurétique de la canagliflozine, une prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une baisse de tension artérielle pourrait présenter un risque : patients avec maladie cardio-vasculaire, insuffisance rénale légère ou modérée, sous traitement antihypertenseur avec antécédent d'hypotension, sous diurétiques, ou encore les patients de 65 ans et plus.

Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

---

<sup>23</sup> Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

<sup>24</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al*. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

<sup>25</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- Important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec metformine/sulfamide compte tenu de la quantité d'effet sur l'HbA1c fournies dans les études cliniques, proche des autres antidiabétiques oraux recommandés.
- Modéré en trithérapie avec la metformine et l'insuline en regard des faiblesses méthodologiques.
- Non quantifiable :
  - en monothérapie compte tenu de l'absence de données dans l'indication de l'AMM,
  - en bithérapie avec un sulfamide compte tenu de la faiblesse méthodologique de l'étude,
  - en bithérapie avec l'insuline compte tenu des difficultés de transposabilité des résultats de l'étude avec faible proportion de patients traités en bithérapie, et de l'absence de recommandations autres que metformine et sulfamides.

► La canagliflozine est un outil thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes,
- en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,
- en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

En monothérapie, la canagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques, en l'absence de données versus comparateurs actifs et dans la population de l'AMM (intolérance ou contre-indications à la metformine).

En bithérapie, la canagliflozine ne peut pas être recommandée avec les sulfamides hypoglycémiantes ou avec l'insuline, compte tenu de la faiblesse méthodologique des études fournies et de difficultés de transposabilité.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées, le poids sur la santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Le poids sur la santé publique correspondant à la sous population des patients relevant de chacune des indications d'INVOKANA est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011). Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées dans l'ensemble des indications, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité INVOKANA. De

plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact d'INVOKANA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles et du fait des problèmes de tolérance fréquents, à type d'infections génito-urinaires notamment, un impact négatif d'INVOKANA ne peut être écarté.

Il n'est pas attendu d'impact d'INVOKANA sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité INVOKANA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité INVOKANA dans l'ensemble des indications de son AMM.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INVOKANA est :**

- **insuffisant en monothérapie,**
- **important en bithérapie en association à la metformine,**
- **insuffisant en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline,**
- **important en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide,**
- **modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.**

**Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide ou l'insuline :**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

**Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline :**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :**

Compte tenu de la démonstration de la non-infériorité de la canaglifozine par rapport aux comparateurs actifs, de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport à la sitagliptine pour le dosage de 100 mg notamment, et de l'absence de données de tolérance à long terme, la Commission considère que les spécialités INVOKANA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.

**Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline :**

Sans objet.

## 010.3 Population cible

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine contre-indiqués pour les sulfamides ou sous bithérapie metformine/sulfamide ou metformine/insuline.

Le calcul de la population cible d'INVOKANA a été réalisé à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et du panel LPD-CEGEDIM.

En 2012, l'EGB a permis d'identifier 26 308 patients diabétiques, soit 2 943 147 après extrapolation à la France. Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 91,9 % des patients diabétiques auraient un diabète de type 2. Ainsi le nombre de patients diabétiques de type 2 en France serait de 2 714 292. Le nombre de patients traités par :

- Monothérapie avec metformine serait de : 702 905, parmi lesquels 8 % présenteraient des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémifiants (étude HAS 2006), ce qui représenterait une intolérance, soit 56 232 patients.
- Bithérapie metformine/sulfamide: 274 733,
- Trithérapie orale (susceptible d'être la population source de patients traités par insulinothérapie) : 261 741.

Le panel LPD-CEGEDIM correspond à un recueil de données longitudinales effectué par un échantillon représentatif de médecins libéraux en France. Dans cette base de données, 4 208 patients étaient en monothérapie orale sous metformine dont 19,4 % avaient une HbA1c > 7,0 %.

De la même façon, 1 486 patients étaient sous bithérapie metformine/sulfamide, dont 45,4 % avaient une HbA1c < 7,0 %. Ce pourcentage s'élevait à 56,2 % pour les patients sous trithérapie orale.

Ainsi, sur la base de ces données, le nombre de patients en France insuffisamment contrôlés sous metformine en monothérapie avec intolérance aux sulfamides serait de 10 185, de 124 795 sous bithérapie metformine/sulfamide et de 147 098 pour les patients sous metformine/insuline.

La population cible est estimée à 282 078 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Biguanide</b>					
metformine et ses génériques	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
<b>Insulinosécréteurs</b>					
sulfamides hypoglycémiantes et leurs génériques			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
<b>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)</b>					
exénatide	BYETTA (Bristol-Myers Squibb)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	-	Oui
			<i>En cours d'évaluation en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec insuline + metformine</i>		
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	IV	Oui
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)		<i>En cours d'évaluation par la CT</i>		
<b>Gliptines</b>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie	-	
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	IV	Oui
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	V	Oui
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	Non
		18 juillet 2012	important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma) <sup>26</sup>	21 nov. 2012	insuffisant en monothérapie	-	
		10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui

<sup>26</sup> Les spécialités à base de vildagliptine ont reçu le 20 septembre 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « en association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA (Bristol-Myers Squibb) <sup>27</sup>	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	- V	Non Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA (Boehringer Ingelheim) <sup>28</sup>	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie important en bithérapie en association à la metformine	- V	Non
		20 mars 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	
			important en trithérapie, en association à l'insuline et la metformine	V	
<b><i>Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2</i></b>					
dapagliflozine	FORXIGA	23 avril 2014	Insuffisant en monothérapie		Non
			Modéré en bithérapie en association à la metformine	V	
			Insuffisant en bithérapie en association à l'insuline		
			Modéré en trithérapie en association à l'insuline et la metformine	V	

1

<sup>27</sup> Non indiqué en monothérapie

<sup>28</sup> Non indiqué en bithérapie en association à un sulfamide