

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INVOKANA (canagliflozine) et **VOKANAMET** (canagliflozine/metformine), antidiabétiques

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2

L'essentiel

- ▶ **INVOKANA** a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 :
 - 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 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.
- ▶ Son efficacité a été montrée chez les patients insuffisamment contrôlés en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec l'insuline et la metformine.
- ▶ En raison de son mécanisme d'action diurétique, une prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une baisse de tension artérielle pourrait présenter un risque.
- ▶ **VOKANAMET** a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 :
 - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
 - chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline.
 - chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.
- ▶ L'association fixe canagliflozine/metformine n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à l'association libre de la canagliflozine et de la metformine.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indication à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide, puis une trithérapie associant metformine, sulfamide et gliptine, ou bien un inhibiteur des alphaglycosidases, est recommandée.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association avec l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

INVOKANA est un médicament 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 aux sulfamides hypoglycémiantes, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,
 - en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline.

VOKANAMET peut être utilisé chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, ou en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie, ainsi qu'en substitution d'une association libre de canagliflozine et de metformine dans ces indications.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de la canagliflozine ont été évaluées dans 7 études de phase III avec la variation d'HbA1c comme critère de jugement principal.
- En bithérapie avec la metformine, la canagliflozine a été supérieure au placebo à 26 semaines avec une différence entre les groupes de -0,6 % d'HbA1c pour la dose de 100 mg et de -0,8 % pour la dose de 300 mg dans une étude ayant inclus 1284 patients. Une étude a montré sa non-infériorité au glimépiride après 52 semaines de traitement avec entre 26 et 30 % d'arrêts d'étude sur 1452 patients inclus.
- En trithérapie avec la metformine et un sulfamide, la canagliflozine a été supérieure au placebo (différence de -0,7 et -0,9 % respectivement pour les doses de 100 et 300 mg) à 26 semaines dans une étude ayant inclus 469 patients. Une étude a montré la supériorité de la canagliflozine à la dose de 300 mg uniquement, par rapport à la sitagliptine 100 mg avec respectivement 34 et 45 % d'arrêts d'étude sur 755 patients inclus.
- En association avec l'insuline et la metformine, une sous-étude a montré la supériorité de la canagliflozine versus placebo (différence de -0,7 et de -0,8 pour les doses de 100 et 300 mg) dans un sous-groupe de 432 patients.
- La méthodologie des données ne permet pas de préciser l'efficacité de la canagliflozine en monothérapie, en bithérapie avec un sulfamide ou avec l'insuline.
- Les événements indésirables les plus fréquents ont été des hypoglycémies, des infections urinaires et mycosiques vulvo-vaginales ainsi qu'une pollakiurie/dysurie. Des événements indésirables liés à la déplétion volémique ont été retrouvés.
- La bioéquivalence entre l'association fixe canagliflozine/metformine et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie pour chacun des dosages. Aucune étude de phase III n'a été réalisée sur l'association fixe. Les données d'efficacité disponibles proviennent des études ayant évalué la canagliflozine (INVOKANA).

Intérêt du médicament

- 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 hypoglycémisants ou à l'insuline,
 - important en trithérapie, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,
 - modéré en trithérapie, en association à la metformine et l'insuline.
- Dans les indications dans lesquelles le service médical rendu est suffisant, 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, INVOKANA n'apporte 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.
- Le service médical rendu* par VOKANAMET est :
 - important chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associée à un sulfamide hypoglycémiant ;
 - modéré chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline ;
 - important en substitution de l'association libre de canagliflozine et de metformine, aux mêmes doses.
- Compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'association fixe par rapport à l'association libre de metformine et de canagliflozine ou d'autres antidiabétiques oraux, VOKANAMET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dont le traitement comporte l'association libre de la canagliflozine et de la metformine ou bien dans le cadre d'une trithérapie chez des patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 octobre 2014 (CT-13127) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »