

Efficacité et innocuité de la canagliflozine comparativement au glimépiride comme traitement d'appoint pour les patients atteints de diabète de type 2 non stabilisé par la metformine : étude CANTATA-SU

Catherine Bolduc^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Thomas Lefebvre^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., Joanie Turcotte^{1,4}, B.Pharm., M.Sc.

¹ Candidat au Programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

² Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux de la région de Thetford, Thetford Mines (Québec) Canada;

³ Pharmacien, Centre de santé et de services sociaux d'Arthabaska-et-de-l'Érable, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada;

⁴ Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2014; Accepté après révision par les pairs le 1er octobre 2014

Titre de l'article : *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 3 non-inferiority trial.* Lancet 2013;382:941-50¹.

Auteurs : Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Janssen Research & Development, LLC, qui a participé à la conception et à la tenue de l'étude, à la collecte, à l'analyse et à l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : La prise en charge du diabète de type 2 repose d'abord sur la modification des habitudes de vie². Sur le plan des mesures pharmacologiques, la metformine représente la première option de traitement selon les lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète². Toutefois, le diabète est une maladie progressive qui peut nécessiter la combinaison de plusieurs agents pour le maintien d'un contrôle glycémique adéquat. Les sulfonylurées, les méglitinides, les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les thiazolidinediones et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont des classes pharmacologiques pouvant être utilisées en combinaison avec la metformine afin d'optimiser le traitement et l'atteinte des cibles thérapeutiques². En plus d'un contrôle glycémique adéquat et de l'atteinte d'une hémoglobine glyquée (HbA1c) optimale, on vise aussi de faibles risques d'hypoglycémies et de gain de poids. Toutefois, peu de classes pharmacologiques offrent tous ces avantages. La canagliflozine augmente l'excrétion du glucose par diurèse osmotique en diminuant le seuil de réabsorption rénale du glucose grâce à l'inhibition du transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2). Cet agent pourrait être un choix intéressant pour les patients qui ne parviennent pas à stabiliser leur état au moyen de la metformine en monothérapie. Son utilisation comme traitement d'appoint pour des patients souffrant du diabète de type 2 non stabilisé par la metformine a permis de réduire de façon significative l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun en plus de permettre une réduction du poids avec une faible incidence d'hypoglycémie par rapport à la sitagliptine³.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude clinique multicentrique de non-infériorité de phase III à répartition aléatoire, à double insu, comparant la canagliflozine dosée à 100 mg et 300 mg au glimépiride comme traitement d'appoint pour des patients souffrant de diabète non stabilisé par la prise de metformine.

Patients : Entre août 2009 et décembre 2011, 1452 patients ont été recrutés dans 157 centres à travers 19 pays, la majorité située en Amérique du Nord. Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 18 à 80 ans, souffraient d'un diabète de type 2, présentaient une HbA1c entre 7,0 et 9,5 % et prenaient de la metformine à une dose stable supérieure ou égale à 2000 mg par jour ou 1500 mg s'ils ne toléraient pas de dose supérieure depuis au moins dix semaines. Les principaux critères d'exclusion comprenaient des antécédents d'hypoglycémie sévère au cours des six mois précédant le recrutement, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 15 mmol/L au cours de la période précédant l'inclusion dans l'étude par la prise répétée de mesures par le personnel médical ou par les patients eux-mêmes, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 55 ml/min/1,73 m² ou inférieur à 60 ml/min/1,73 m² selon les restrictions locales d'utilisation de la metformine, une créatinine sérique supérieure ou égale à 124 µmol/L pour les hommes et 115 µmol/L pour les femmes ainsi que la prise d'une thiazolidinedione au cours des 16 semaines précédant le recrutement. Les patients prenant un agent hypoglycémiant autre qu'une thiazolidinedione en plus de la metformine devaient cesser de le prendre lors du recrutement. Les patients qui recevaient une dose de metformine inférieure à 2000 mg par jour lors du recrutement ont dû l'augmenter au maximum toléré afin d'obtenir une dose stable durant 12 semaines avant le début de la période précédant l'inclusion. Avant

Pour toute correspondance : Joanie Turcotte, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711; Télécopieur : 418 656-4882; Courriel : joanie.turcotte@ssss.gouv.qc.ca

la répartition aléatoire, les patients sont passés par une période préparatoire à l'inclusion de deux semaines, comprenant la prise concomitante de metformine et d'un placebo.

Interventions : Les patients ont été répartis selon un ratio de 1:1:1 dans le groupe canagliflozine à 100 mg, à 300 mg ou glimépiride à raison d'une prise une fois par jour à l'aide d'un système de voix interactif ou d'une plateforme de réponse informatisée. La dose initiale de glimépiride de 1 mg, augmentait toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 6 ou 8 mg selon les restrictions locales. Les augmentations de doses avaient lieu si la glycémie à jeun était supérieure à 6 mmol/L pour plus de 50 % des mesures et qu'aucun épisode d'hypoglycémie n'était survenu dans les deux semaines précédant l'appel téléphonique de suivi ou le suivi à la clinique. Une simulation de titration était effectuée pour les patients recevant la canagliflozine. Au cours de l'étude, une thérapie de secours composée de pioglitazone était entreprise si la glycémie à jeun était supérieure à 15,0 mmol/L entre le jour 1 et la semaine 6, à 13,3 mmol/L au cours des semaines 6 à 12, à 11,1 mmol/L au cours des semaines 12 à 26 ou si l'HbA1c était supérieure à 8 % au cours des semaines 26 à 52 malgré la prise de canagliflozine ou de glimépiride à une dose maximale. Le suivi des patients s'est échelonné sur 52 semaines.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité était la variation de HbA1c à 52 semaines. Le critère de non-infériorité était préétabli avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) inférieure à 0,3 %. Une fois la non-infériorité démontrée, la supériorité était acceptée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure ou égale à 0,0 %. Les objectifs secondaires d'efficacité comprenaient la variation du poids et la survenue d'hypoglycémie. Un épisode d'hypoglycémie non sévère se définissait par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L avec ou sans symptômes, tandis qu'une hypoglycémie sévère se caractérisait par une perte de conscience, des convulsions ou le besoin de soutien d'une autre personne. Les objectifs d'efficacité supplémentaires visaient la proportion de patients atteignant une HbA1c cible inférieure à 7,0 % ou à 6,5 % ainsi que la variation de la glycémie à jeun, de la tension artérielle et de différents paramètres du bilan lipidique. L'évaluation de la variation de la composition corporelle d'un sous-groupe de patients a aussi eu lieu à 52 semaines. L'évaluation de l'innocuité du traitement comprenait la survenue d'effets indésirables et la variation des valeurs de laboratoire du bilan hépatique, de la formule sanguine et de la créatinine sérique, du DFGe et des électrolytes.

Résultats : Au total, 3316 patients ont été enrôlés et évalués aux fins de participation à l'étude. Après la répartition aléatoire, 1450 des 1452 sujets répartis ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Il y avait 482 sujets dans le groupe glimépiride, 483 dans le groupe canagliflozine à 100 mg et 485 dans le groupe canagliflozine à 300 mg (figure 1). Les caractéristiques de base de la population dans les trois groupes étaient similaires et sont présentées dans le tableau I. L'âge moyen était de 56 ans et l'HbA1c moyenne au début de l'étude était de 7,8 %. La valeur moyenne d'indice de masse corporelle (IMC) était d'environ 31 kg/m² (tableau I). Un total de 1161 (80 %) des sujets ont terminé les 52 semaines de traitement avec un taux d'arrêt de traitement similaire entre les groupes d'environ 20 % dans les trois groupes (figure 1).

Une diminution de l'HbA1c a été observée dans les trois groupes à la suite de la période de traitement, soit de -0,81 % pour le glimépiride, -0,82 % pour la canagliflozine à 100 mg et -0,93 % pour la canagliflozine à 300 mg. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau II. La variation de l'HbA1c sous l'effet de la canagliflozine en comparaison au glimépiride démontre une non-infériorité de la canagliflozine à 100 mg (-0,01 % [IC 95 % -0,11 à 0,09]). La dose de 300 mg de canagliflozine est quant à elle supérieure au glimépiride (-0,12 % [IC 95 % -0,22 à -0,02]) pour le même paramètre. La proportion de patients ayant eu un épisode d'hypoglycémie était significativement inférieure en présence de canagliflozine à 100 et 300 mg ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons) (tableau II). La fréquence d'hypoglycémie était inférieure autant sous l'effet de la canagliflozine à 100 mg (< 1 %) et à 300 mg (< 1 %) que du glimépiride (3 %). Les deux doses de canagliflozine ont démontré une réduction statistiquement significative du poids, avec une diminution du poids corporel à 52 semaines de 5,2 % (IC 95 % -5,7 à -4,7, $p < 0,0001$) dans le groupe canagliflozine à 100 mg et de 5,7 % (IC 95 % -6,2 à -5,1, $p < 0,0001$) dans le groupe canagliflozine à 300 mg par rapport au glimépiride. On a noté une légère augmentation du poids sous l'effet du glimépiride (1,0 %). À 52 semaines, la proportion de patients atteignant une HbA1c cible inférieure à 7,0 % ou à 6,5 % était similaire dans les trois groupes (tableau II). De plus, la diminution de la glycémie à jeun était statistiquement supérieure parmi les patients prenant de la canagliflozine (tableau II).

L'incidence globale d'effets indésirables ainsi que les abandons du traitement liés à un effet indésirable étaient similaires dans les trois groupes. Les principaux résultats d'innocuité de l'étude sont présentés dans le tableau III. Le glimépiride était toutefois associé à une fréquence légèrement supérieure d'effets indésirables majeurs, soit 8 % *versus* 5 % pour les deux doses de canagliflozine. L'étude a fait état d'une incidence plus élevée d'infections génitales fongiques sous l'effet de la canagliflozine autant chez les femmes (2 % avec le glimépiride, 11 % avec la canagliflozine à 100 mg et 14 % avec la canagliflozine à 300 mg) que chez les hommes (1 % avec le glimépiride, 7 % avec la canagliflozine à 100 mg et 8 % sous l'effet de la canagliflozine à 300 mg). Le taux d'infections urinaires était légèrement supérieur avec la canagliflozine (6 % pour les deux doses) comparativement au glimépiride (5 %). Les effets indésirables liés à la diurèse osmotique (pollakiurie et polyurie) étaient plus fréquents en présence de la canagliflozine qu'avec le glimépiride, quoique l'incidence de ces effets était faible (tableau III). Une hypotension orthostatique et des étourdissements, effets indésirables pouvant être attribuables à une diminution du volume intravasculaire, ont touché moins de 1 % des patients dans les trois groupes de traitement (tableau III).

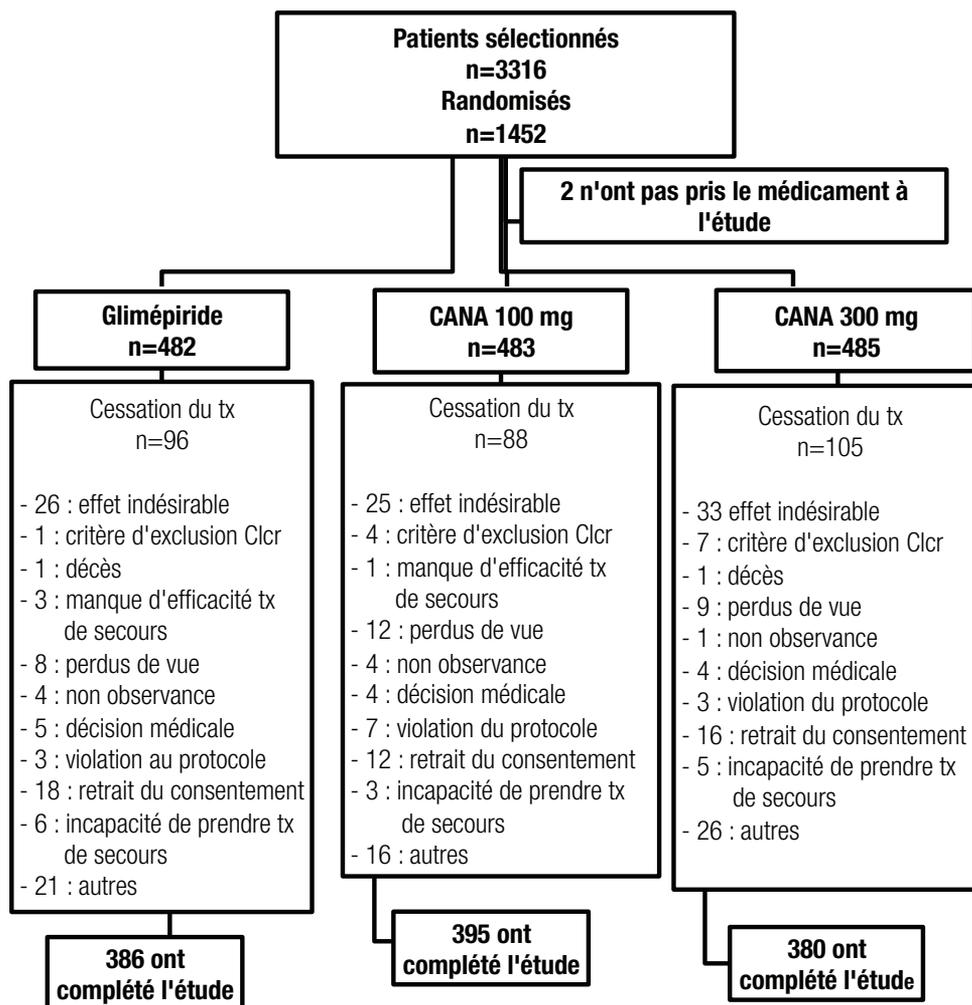


Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude*

* Adapté de la figure 1 de Cefalu et coll.¹

Clcr : clairance à la créatinine ; tx : traitement

Tableau I. Caractéristiques de base des patients*

Caractéristiques	Glimépiride (N = 482)	CANA 100 mg (N = 483)	CANA 300 mg (N = 485)
Hommes (%)	263 (55 %)	252 (52 %)	241 (50 %)
Âge moyen (années)	56,3 ± 9,0	56,4 ± 9,5	55,8 ± 9,2
HbA1c (%)	7,8 ± 0,8	7,8 ± 0,8	7,8 ± 0,8
Poids (kg)	86,5 ± 19,8	86,9 ± 20,1	86,6 ± 19,5
IMC (kg/m ²)	30,9 ± 5,5	31,0 ± 5,3	31,2 ± 5,4
Durée du diabète de type 2 (années) [†]	6,6 ± 5,0	6,5 ± 5,5	6,7 ± 5,5
Période d'ajustement des hypoglycémiantes	171 (36 %)	173 (36 %)	178 (37 %)

CANA : canagliflozine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IMC : indice de masse corporelle

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type

* Adapté du tableau I de Cefalu et coll.¹

[†] Seule la médiane est disponible pour cette variable

Tableau II . Principaux résultats d'efficacité de l'étude¹

Objectifs d'efficacité	Glimépiride (N = 482)	CANA 100 mg (N = 483)	CANA 300 mg (N = 485)	CANA 100 mg vs glimépiride (IC 95 %)	CANA 300 mg vs glimépiride (IC 95 %)	p
Primaire						
Variation HbA1c (%)	-0,81 ± 0,04	-0,82 ± 0,04	-0,93 ± 0,04	-0,01 (-0,11 à 0,09)	-0,12 (-0,22 à -0,02)	ND
Secondaires						
Variation du poids (%)	1,0 ± 0,2	-4,2 ± 0,2	-4,7 ± 0,2	-5,2 (-5,7 à -4,7)	-5,7 (-6,2 à -5,1)	< 0,0001
Hypoglycémie*	165 (34 %)	27 (6 %)	24 (5 %)	ND	ND	< 0,0001
Additionnels						
Atteinte HbA1c < 7,0 %	264 (56 %)	256 (54 %)	285 (60 %)	ND	ND	ND
Atteinte HbA1c < 6,5 %	145 (31 %)	122 (26 %)	145 (31 %)	ND	ND	ND
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	-1,02	-1,35	-1,52	-0,33 (-0,6 à -0,1)	-0,51 (-0,7 à 0,-3)	ND

CANA : canagliflozine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IC : intervalle de confiance; ND = données non disponibles

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type

* Correspond aux épisodes d'hypoglycémie décrits comme sévères ou non. Un épisode d'hypoglycémie non sévère se définit par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L avec ou sans symptômes tandis qu'un épisode d'hypoglycémie sévère se caractérise par une perte de conscience, des convulsions ou le besoin de soutien d'une autre personne.

Tableau III. Principaux résultats d'innocuité de l'étude*

Objectifs de sécurité	Glimépiride (N = 482)	CANA 100 mg (N = 483)	CANA 300 mg (N = 485)
Effets indésirables	330 (69 %)	311 (64 %)	332 (69 %)
Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement	28 (6 %)	25 (5 %)	32 (7 %)
Effets indésirables majeurs	39 (8 %)	24 (5 %)	26 (5 %)
Décès	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Infections génitales fongiques			
Homme	3 (1 %)	17 (7 %)	20 (8 %)
Femme	5 (2 %)	26 (11 %)	34 (14 %)
Infections urinaires	22 (5 %)	31 (6 %)	31 (6 %)
Effets indésirables liés à la diurèse osmotique			
Pollakiurie	1 (<1 %)	12 (3 %)	12 (3 %)
Polyurie	2 (<1 %)	4 (<1 %)	4 (<1 %)
Effets indésirables liés à la perte de volume intravasculaire			
Étourdissements	3 (<1 %)	3 (<1 %)	2 (<1 %)
Hypotension orthostatique	0	21 (<1 %)	1 (<1 %)

Données présentées sous la forme n (%)

* Adapté du tableau V de Cefalu et coll.¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1:1 à l'aide d'un système de voix interactif ou d'une plateforme de réponse informatisée, puis ils ont été assignés à l'un des trois groupes, soit la canagliflozine à 100 mg une fois par jour, à 300 mg une fois par jour ou le glimépiride.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui, l'étude était basée sur une analyse en intention de traiter modifiée, donc tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été suivis jusqu'à la dernière observation transmise à l'équipe de recherche. Par contre, les auteurs n'ont fourni aucune information concernant la fréquence, le déroulement et les responsables de ces suivis. Par la suite, afin d'appuyer les résultats de l'analyse en intention de traiter, une seconde analyse par protocole a été effectuée auprès des patients qui avaient terminé les 52 semaines de traitement, qui n'avaient pas reçu le traitement de secours et qui n'avaient pas enfreint le protocole.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'étude était basée sur une analyse en intention de traiter modifiée, donc tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été suivis jusqu'à la dernière observation transmise à l'équipe de recherche.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'utilisation d'un placebo d'apparence similaire a permis de maintenir l'insu de l'étude tant pour les patients que pour l'équipe médicale que pour le personnel de recherche. De plus, afin de maintenir l'aveugle, les patients recevant la canagliflozine ont reçu une simulation de titration afin de masquer les augmentations ou les diminutions de dose de glimépiride.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Sur le plan démographique et des caractéristiques du diabète, les groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? L'information sur le suivi en externe des différents paramètres étudiés et mesurés (p. ex., HbA1c) n'est pas disponible. La fréquence et le processus de suivi ne sont pas détaillés par les auteurs. Il est impossible de confirmer si ces suivis étaient similaires ou non entre les deux groupes étudiés.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'étude CANTATA-SU a permis de démontrer la non-infériorité de la canagliflozine comme traitement d'appoint à la metformine par une baisse de l'HbA1c de 0,82 % (\pm 0,04) et de 0,93 % (\pm 0,04) pour les doses de 100 et 300 mg. Par contre, seule la dose de 300 mg s'est révélée statistiquement supérieure face au glimépiride pour la réduction de l'HbA1c.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les évaluations sont basées sur des intervalles de confiance de 95 %. Ces derniers sont rapportés pour les résultats de comparaison entre la canagliflozine et le glimépiride. De plus, à la suite d'un calcul de puissance, les chercheurs ont jugé qu'un nombre de 427 patients dans chaque groupe était nécessaire pour atteindre une puissance de 90 %, ce qui a été atteint.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? NON. La validité externe est la principale limite de cette étude. En effet, la population étudiée est restreinte à des patients jeunes, souffrant d'un diabète non sévère et bien maîtrisé, ayant une bonne fonction rénale et présentant un faible risque d'hypoglycémie. De plus, l'absence d'information sur les comorbidités ainsi que sur les traitements pharmacologiques concomitants des patients limite la généralisation des résultats et, par conséquent, la validité externe de l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? NON. L'étude aurait également pu tenir compte de la sécurité cardiovasculaire. Elle nous procure certaines informations concernant l'effet sur la pression artérielle et certains paramètres vasculaires, mais elle aurait pu évaluer les autres complications cardiovasculaires. Il aurait également été intéressant d'étudier les répercussions des traitements sur les glycémies pré- et postprandiales, puisqu'on fait souvent un suivi étroit de ces éléments lors de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, les complications microvasculaires liées au diabète, par exemple la rétinopathie et la neuropathie, auraient mérité d'être approfondies, mais cela aurait nécessité une prolongation de l'étude.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? NON. La baisse de l'HbA1c observée en présence de la canagliflozine est comparable à celle décrite sous l'effet des autres classes pharmacologiques. La canagliflozine apparaît donc n'être qu'une solution de rechange comme traitement d'appoint à la metformine plutôt qu'une option supérieure. Par contre, elle présente un avantage clinique possible pour la perte de poids et l'incidence des hypoglycémies.

Discussion

L'étude CANTATA-SU a permis de démontrer l'efficacité de la canagliflozine comme traitement d'appoint à celui à la metformine avec une baisse de l'HbA1c respectivement de 0,82 % et de 0,93 % pour des doses de 100 et 300 mg. Seule l'efficacité de la dose de 300 mg était supérieure à celle du glimépiride pour la réduction de l'HbA1c. La réduction de l'HbA1c observée en présence de la canagliflozine dans cette étude est comparable à celle décrite dans la littérature médicale en combinaison avec les sulfonylurées (-0,8 %), les inhibiteurs de la DPP-4 (-0,7 %) et les thiazolidinediones (-0,8 %)².

Des hypoglycémies sont survenues chez 5 % et 6 % des patients recevant la canagliflozine comparativement à 34 % des patients recevant le glimépiride en combinaison avec la metformine. Selon les données disponibles, lorsque la canagliflozine est utilisée en monothérapie, l'incidence d'hypoglycémie est comparable à celle du placebo⁴. La combinaison de la canagliflozine à un agent pouvant causer

des hypoglycémies peut toutefois augmenter le risque d'hypoglycémie⁵. Dans le cadre de CANTATA-SU, un nombre statistiquement inférieur d'épisodes d'hypoglycémie sont survenus avec la canagliflozine seule comparativement au glimépiride. La canagliflozine présente tout de même un faible risque d'hypoglycémie.

La prise de canagliflozine a permis une perte de poids de plus de 4 % comparativement à un gain de poids de 1,0 % dans le groupe glimépiride. Le gain de poids associé à l'utilisation des sulfonylurées est bien connu. Parmi les autres options de traitement d'appoint à la metformine, les méglitinides et les thiazolidinediones causent aussi un gain de poids. Les analogues du GLP-1 sont associés à une perte de poids, mais leur administration uniquement parentérale limite leur utilisation en pratique. Les inhibiteurs de la DPP-4 et l'acarbose ont quant à eux un effet neutre sur le poids².

Dans le cadre de l'étude CANTATA-SU, les sujets ont généralement bien toléré la canagliflozine. Le principal effet indésirable était la survenue d'infections génitales fongiques.

Cependant, il s'agissait d'infections bénignes à modérées faciles à traiter. La survenue d'effets indésirables liés à la diurèse osmotique et à la diminution du volume intravasculaire était aussi peu fréquente. Ces effets indésirables sont liés au mécanisme d'action de la canagliflozine, soit l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose.

La formulation d'un objectif général comprenant les volets efficacité et innocuité est une force de l'étude. De plus, le choix d'une sulfonylurée comme groupe comparateur correspond aux lignes directrices canadiennes et à la pratique clinique. Toutefois, le glimépiride n'est souvent pas la sulfonylurée de première intention en pratique. Le glyburide est le premier choix étant donné son faible coût. Le gliclazide et le glimépiride sont généralement utilisés pour les patients présentant une contre-indication au glyburide, tels un risque accru d'hypoglycémie ou une insuffisance rénale chronique. La supériorité statistique de l'effet de la canagliflozine comparativement au glimépiride sur la survenue d'hypoglycémie démontrée dans CANTATA-SU ne peut pas être généralisée aux autres sulfonylurées, puisque celles-ci font courir un risque d'hypoglycémie différent. La méthodologie de l'étude CANTATA-SU est aussi l'une de ses forces. Le protocole de recherche de l'étude, soit une étude à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu, était adéquat. L'analyse en intention de traiter modifiée assure une bonne validité interne. De plus, l'étude présente une taille d'échantillon intéressante. La durée de l'étude était suffisante aux fins d'évaluation de l'efficacité de la molécule, mais elle est peut-être insuffisante pour établir son innocuité à long terme. D'ailleurs, l'effet de la canagliflozine sur les complications macrovasculaires et microvasculaires n'a pas été évalué dans CANTATA-SU. Toutefois, l'étude CANVAS qui est en cours devrait apporter des données supplémentaires sur la sécurité cardiovasculaire de l'usage de la canagliflozine⁶.

La validité externe de l'étude est limitée par certains points importants. Les critères d'inclusion étaient objectifs et bien définis, mais les critères d'exclusion étaient trop restrictifs, puisqu'ils écartaient les patients souffrant d'un diabète plus compliqué et, par conséquent, ceux dont la maladie ne pouvait pas être stabilisée par au moins deux agents. La population à l'étude était limitée à des patients jeunes, souffrant d'un diabète non sévère, ayant une bonne fonction rénale et présentant un faible risque d'hypoglycémie. Le choix de la pioglitazone comme traitement de secours n'est pas représentatif de la pratique, puisque les thiazolidinediones ne sont presque plus prescrites, même comme traitement de troisième intention, en raison des risques d'insuffisance cardiaque et d'ostéoporose associés à leur utilisation². Les comorbidités ainsi que les traitements pharmacologiques concomitants des sujets étaient inconnus. Ces renseignements seraient pertinents, car ils permettraient d'évaluer les résultats relatifs aux objectifs supplémentaires portant entre autres sur la variation de la tension artérielle et du bilan lipidique. L'étude CANTATA-SU comporte également d'autres points faibles. Le commanditaire principal a joué un rôle majeur dans la réalisation de l'étude, de la collecte et de l'analyse des données et dans la rédaction de l'article. De plus, aucune information n'est donnée sur la modalité ni sur la fréquence du suivi des différents paramètres étudiés. L'observance des patients n'était pas décrite. Finalement, il n'existe aucune étude de sous-groupes évaluant la possibilité de biais de confusion.

À la lumière des résultats de l'étude CANTATA-SU, la canagliflozine apparaît être une solution de rechange valable comme traitement d'appoint à la metformine. La canagliflozine est disponible au Canada depuis mai 2014. Elle est indiquée pour le traitement du diabète de type 2 en monothérapie pour les patients qui présentent une contre-indication à la metformine ou qui la tolèrent mal, comme traitement d'appoint pour les patients utilisant la metformine seule ou en combinaison avec une sulfonylurée ou la pioglitazone ainsi que pour ceux utilisant l'insuline avec ou sans metformine⁷. De plus, la canagliflozine pourrait également être utilisée en combinaison avec la metformine et une sulfonylurée. La non-infériorité de la canagliflozine à raison de 300 mg une fois par jour comparativement à la sitagliptine à 100 mg ajoutée à la metformine et à une sulfonylurée a également été établie plus récemment³. Bien que, d'un point de vue statistique, l'étude CANTATA-SU ait démontré la supériorité de la canagliflozine à raison de 300 mg par jour comparativement au glimépiride pour la variation de l'HbA1c, il s'agit d'une différence qui n'apparaît pas cliniquement significative. Elle ne justifie donc pas de positionner la canagliflozine comme première option de traitement en raison de son efficacité. Par contre, la canagliflozine offre un avantage clinique significatif pour la perte de poids et l'incidence des hypoglycémies. Le bienfait portant sur le poids joue en faveur de l'utilisation de la canagliflozine en pratique, puisque la perte de poids est un volet majeur dans la stabilisation du diabète. Par contre, son coût d'un peu plus de 80 \$ par mois pourrait limiter son utilisation élargie. Elle n'est actuellement pas remboursée par le régime public d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)⁸. Les effets indésirables décrits ainsi que les incertitudes actuelles concernant son innocuité à long terme sont également susceptibles de restreindre son utilisation.

Conclusion

L'étude CANTATA-SU a permis de démontrer la non-infériorité de la dose de 100 mg et la supériorité de la dose de 300 mg de canagliflozine pour la diminution de l'HbA1c comparativement au glimépiride. De plus, son utilisation occasionne moins d'hypoglycémies et est associée à une perte de poids. La canagliflozine semble être une solution de rechange comme traitement d'appoint à celui à la metformine pour stabiliser le diabète de type 2. Toutefois, son utilisation est associée à un risque d'infections génitales fongiques, d'infections urinaires, de pollakiurie et de polyurie. Son innocuité à long terme ainsi que son effet sur les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète restent encore à démontrer.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

L'article a été fait dans le cadre du cours Information sur les médicaments basée sur la preuve (PHA-6074) à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Références

1. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J et coll. 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 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
2. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37:A1-A16 (suppl.):1-216.
3. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J et coll. 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.
4. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2013;47:1301-11.
5. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-51.
6. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P et coll. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23,e11.
7. Janssen Pharmaceuticals. Monographie de la canagliflozine (Invokana). Toronto, Ontario. Mai 2014.
8. Gouvernement du Québec. Régie de l'assurance maladie Québec. Liste des médicaments. 2014. [en ligne] https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2014_07_16_fr.pdf (site visité le 4 septembre 2014).