



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ALOGLIPTINE et METFORMINE

(Kazano – Takeda Canada inc.)

Indication : diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter l'association médicamenteuse d'alogliptine et de metformine (ALO-MET) aux listes de médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Le CCEM juge que le seul essai clinique comparatif et randomisé (ECR), l'étude 305, comparant l'ALO et une sulfonylurée, les deux en association avec la MET, chez des patients pour qui la MET seule ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique, comporte plusieurs lacunes de taille. En raison de ces lacunes et de l'absence d'autres essais cliniques pertinents comparatifs avec traitement de référence, le CCEM est d'avis que les effets bénéfiques cliniques de l'ALO dans la prise en charge du diabète de type 2 lorsque la MET seule est insuffisante pour maîtriser la glycémie, comparativement à ceux d'antidiabétiques oraux moins coûteux, sont incertains.

Contexte :

L'association ALO-MET est indiquée pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez des adultes atteints de diabète de type 2 comme suit : lorsque la MET seule ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique; chez le patient déjà traité par les deux médicaments (ALO et MET) de l'association; en association avec la pioglitazone lorsque cette dernière et la MET ne maîtrisent pas suffisamment la glycémie; en association avec l'insuline lorsque celle-ci combinée à la MET ne parviennent pas à maîtriser la glycémie. Le présent examen de l'ACMTS a pour objet l'utilisation d'ALO comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans la prise en charge du diabète de type 2 lorsque la MET seule ne parvient pas à maîtriser la glycémie ou chez le patient déjà traité par les deux médicaments, ALO et MET.

L'association ALO-MET se vend en comprimés renfermant respectivement 12,5 mg-500 mg, 12,5 mg-850 mg ou 12,5 mg-1 000 mg d'ALO et de MET. La posologie recommandée d'ALO-MET lorsque la MET seule ne rétablit pas l'équilibre glycémique est de 12,5 mg d'ALO deux fois par jour et de la même dose (500 mg, 850 mg ou 1 000 mg) de MET, que ce que le patient prend à ce moment, deux fois par jour. Chez le patient dont la glycémie est insuffisamment maîtrisée par la bithérapie formée de MET et de pioglitazone, il est conseillé de maintenir la même dose de thiazolidinedione et d'ajouter l'association ALO-MET; la dose d'ALO devrait être

Programme commun d'évaluation des médicaments

de 12,5 mg deux fois par jour, et celle de MET, la même que ce que le patient prend à ce moment-là, soit 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg deux fois par jour.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'ALO combinée à la MET, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Lorsque la glycémie n'est pas maîtrisée, le diabète de type 2 peut entraîner de graves complications à long terme, notamment la cécité, la maladie cardiaque, des problèmes rénaux, des lésions nerveuses et un dysfonctionnement érectile.
- Les fluctuations de la glycémie peuvent compromettre la capacité de travailler et de participer aux activités sociales ou familiales et perturber les activités de la vie quotidienne.
- Le diabète et la stigmatisation qui y est associée ont des répercussions psychologiques et affectives sur les patients.
- Nombre des traitements offerts à l'heure actuelle peuvent provoquer un gain de poids important et de l'hypoglycémie.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre trois ECR :

- L'étude 008 (N = 500) de 26 semaines, à double insu et contre placebo, compare ALO aux doses de 12,5 mg et de 25 mg et le placebo, chacun combiné avec la MET.
- L'étude 305 (N = 2 639) est un essai clinique de non-infériorité de 104 semaines, à double insu, contre traitement de référence et comportant trois groupes d'intervention qui compare ALO aux doses de 12,5 mg et de 25 mg et le glipizide (jusqu'à 20 mg par jour), chacun associé à la MET.
- L'étude 302 (N = 784) est un ECR multicentrique de 26 semaines comparatif avec placebo comptant sept groupes d'intervention. Les participants sont randomisés dans les sept groupes que voici : ALO à raison de 12,5 mg deux fois par jour et MET à raison de 500 mg deux fois par jour; ALO à la dose de 12,5 mg deux fois par jour et MET à la dose de 1 000 mg deux fois par jour; ALO à raison de 12,5 mg deux fois par jour; ALO à raison de 25 mg une fois par jour; MET à la dose de 500 mg deux fois par jour; MET à la dose de 1 000 mg deux fois par jour; placebo.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La maîtrise glycémique — illustrée par la variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à la valeur de référence et la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 % au moment de l'évaluation.
- Le poids — plus précisément, la variation du poids par rapport au poids initial.
- L'hypoglycémie — qui englobe l'hypoglycémie grave et l'hypoglycémie en général.

- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effet indésirable.

Dans les études 008 et 302, la variation de l'HbA1c au terme de 26 semaines représente le principal critère d'évaluation. Le principal critère d'évaluation de l'étude 305 est la variation de l'HbA1c, par rapport à la valeur de référence, au terme de 52 ou de 104 semaines; la marge de non-infériorité est de 0,3 %.

Efficacité

- L'ALO aux doses de 12,5 mg et de 25 mg est supérieure au placebo du point de vue de la variation de l'HbA1c par rapport à la valeur de référence au terme de 26 semaines dans l'étude 008.
 - ALO 12,5 mg + MET contre placebo + MET : -0,4 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -0,6 % à -0,2 %).
 - ALO 25 mg + MET contre placebo + MET : -0,5 % (IC à 95 % de -0,7 % à -0,3 %).
- Dans l'étude 008, la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7,0 % au terme de 26 semaines est plus grande dans les groupes ALO 12,5 mg (51,6 %) et ALO 25 mg (44,4 %) que dans le groupe du placebo (18,3 %).
- La variation de poids moyenne ajustée par rapport à la valeur de référence au terme de 26 semaines dans les groupes ALO 12,5 mg, ALO 25 mg et placebo est respectivement de -0,4 kg, -0,7 kg et -0,4 kg. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes ALO et placebo :
 - ALO 12,5 mg + MET contre placebo + MET : 0,0 kg (IC à 95 % de -0,7 à 0,7 kg),
 - ALO 25 mg + MET contre placebo + MET : -0,3 kg (IC à 95 % de -0,9 à 0,4 kg).
- Dans l'étude 305, ALO 12,5 mg et ALO 25 mg se révèlent non inférieures au glipizide quant à la variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale au terme de 52 semaines et de 104 semaines :
 - ALO 12,5 mg + MET contre glipizide + MET : -0,09 % (IC unilatéral à 98,75 % de 0,03 %) au terme de 52 semaines et -0,09 % (IC unilatéral à 98,75 % de 0,04 %) au terme de 10 semaines.
 - ALO 25 mg + MET contre glipizide + MET : -0,03 % (IC unilatéral à 98,75 % de 0,06 %) au terme de 52 semaines et -0,13 % (IC unilatéral à 98,75 % de -0,01 %) au terme de 104 semaines.
- Dans l'étude 305, les groupes ALO 12,5 mg, ALO 25 mg et glipizide sont semblables sur le plan de la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7,0 % au terme de 52 semaines (respectivement 56,4 %, 59,2 % et 56,1 %) et au terme de 104 semaines (respectivement 45,6 %, 48,5 % et 42,8 %).
- Dans l'étude 305, la différence de poids moyenne ajustée entre les groupes ALO 12,5 mg et glipizide (-1,51 kg [IC à 95 % de -1,79 à -1,23 kg]) et entre les groupes ALO 25 mg et glipizide (-1,58 kg [IC à 95 % de -1,86 à -1,30 kg]) est statistiquement significative.
- Dans l'étude 302, la réduction de l'HbA1c au terme de 26 semaines, par rapport à la valeur initiale, est statistiquement plus grande dans les groupes ALO 12,5 mg-MET 500 mg deux fois par jour et ALO 12,5 mg-MET 1 000 mg deux fois par jour comparativement aux

groupes de MET en monothérapie aux mêmes doses (respectivement de -0,6 % [IC à 97,5 % de -0,9 à -0,3] et de -0,4 % [IC à 97,5 % de -0,7 à -0,2 %]).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients subissant un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 008 : ALO 12,5 mg + MET (3,9 %), ALO 25 mg + MET (2,8 %) et placebo + MET (3,8 %).
 - Étude 305 : ALO 12,5 mg + MET (9,9 %), ALO 25 mg + MET (11 %) et glipizide + MET (9,3 %).
 - Étude 302 : ALO 12,5 mg-MET 500 mg deux fois par jour (1,9 %), ALO 12,5 mg-MET 1 000 mg deux fois par jour (1,8 %), MET 500 mg deux fois par jour (1,8 %), MET 1 000 mg deux fois par jour (1,8 %) et placebo (2,8 %).
- Les proportions de patients subissant un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 008 : ALO 12,5 mg (62,9 %), ALO 25 mg (57,0 %) et placebo (66,3 %).
 - Étude 305 : ALO 12,5 mg (78,9 %), ALO 25 mg (79,8 %) et glipizide (77,8 %).
 - Étude 302 : ALO 12,5 mg-MET 500 mg deux fois par jour (63,2 %), ALO 12,5 mg-MET 1 000 mg deux fois par jour (64,0 %), MET 1 000 mg deux fois par jour (62,2 %), MET 500 mg deux fois par jour (68,8 %) et placebo (71,7 %).
- Les proportions de patients mettant un terme prématurément à leur participation en raison d'un effet indésirable vont comme suit :
 - Étude 008 : ALO 12,5 mg + MET (3,3 %), ALO 25 mg + MET (1,9 %) et placebo + MET (1,0 %).
 - Étude 305 : ALO 12,5 mg + MET (6,8 %), ALO 25 mg + MET (8,4 %) et glipizide + MET (9,4 %).
 - Étude 302 : ALO 12,5 mg-MET 500 mg deux fois par jour (4,7 %), ALO 12,5 mg-MET 1 000 mg deux fois par jour (9,6 %), MET 1 000 mg deux fois par jour (1,8 %), MET 500 mg deux fois par jour (2,8 %) et placebo (4,7 %).
- Les proportions de patients traversant un épisode d'hypoglycémie à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 008 : ALO 12,5 mg + MET (0,9 %), ALO 25 mg + MET (0 %) et placebo + MET (2,9 %).
 - Étude 305 : ALO 12,5 mg + MET (2,5 %), ALO 25 mg + MET (1,4 %) et glipizide + MET (23,2 %).
 - Étude 302 : ALO 12,5 mg-MET 500 mg deux fois par jour (1,9 %), ALO 12,5 mg-MET 1 000 mg deux fois par jour (5,3 %), MET 1 000 mg deux fois par jour (6,3 %), MET 500 mg deux fois par jour (1,8 %) et placebo (1,8 %).

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare l'association ALO-MET(12,5 mg-500 mg, 12,5 mg-850 mg ou 12,5 mg-1 000 mg) et les éléments de l'association, ALO et MET, ainsi que trois autres associations d'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DDP 4) et de MET présentes sur le marché canadien : linagliptine [LINA]-MET [2,5 mg-500 mg, 2,5 mg-850 mg et 2,5 mg-1 000 mg], saxagliptine [SAXA]-MET [2,5 mg-500 mg, 2,5 mg-850 mg et 2,5 mg-1 000 mg] et sitagliptine [SITA]-MET [50 mg-500 mg, 50 mg-850 mg et 50 mg-1 000 mg]) dans le traitement du diabète de type 2. Le fabricant suppose que le médecin traitant a déterminé

que la classe de médicaments la plus appropriée est celle des inhibiteurs de la DDP 4, et que le patient est déjà traité par la MET. Donc, les autres inhibiteurs de la DDP 4 commercialisés, en association avec la MET (associations médicamenteuses et éléments des associations), sont les seuls comparateurs qui entrent en jeu dans le scénario de référence. L'analyse de minimisation des coûts ne tient compte que du coût d'acquisition des médicaments provenant du fabricant pour ce qui est d'ALO-MET, d'IMS Brogan pour ce qui est de LINA-MET et de SAXA-MET et de la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario pour ce qui est de SITA-MET.

Le postulat du fabricant voulant que les comparateurs soient semblables du point de vue de l'efficacité et de l'innocuité est étayé par deux métaanalyses en réseau financées par lui; ces métaanalyses comparent l'effet de chacun des traitements combinés sous les angles de la variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur de référence, du pourcentage de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 %, du poids et des épisodes d'hypoglycémie. Selon elles, il n'y a pas de différences entre les inhibiteurs de la DDP 4 quant à l'HbA1c, au poids et à l'hypoglycémie.

Le PCEM a relevé des aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- Le fabricant ne tient pas compte de l'efficacité et de la rentabilité relatives de l'ALO par rapport à d'autres médicaments oraux que l'on peut adjoindre à la MET et qui sont moins coûteux que les inhibiteurs de la DDP 4 (sulfonyles et pioglitazone).
- Les essais cliniques examinés dans les métaanalyses en réseau sont hétérogènes quant aux caractéristiques initiales et à leur durée.
- La variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale constitue le critère d'évaluation principal dans la plupart des études; il reste à savoir si les paramètres du poids et de l'hypoglycémie font l'objet d'analyses statistiques suffisamment puissantes pour détecter des différences significatives.

Au prix de 1,37 \$ (2,74 \$ par jour), comme indiqué par le fabricant, l'association ALO-MET coûte moins cher que l'association SITA-MET (3,20 \$ par jour), la même chose que l'association SAXA-MET (2,74 \$ par jour) et plus cher que l'association LINA-MET (2,67 \$ par jour). Elle est du même prix que ses éléments ALO et MET ensemble lorsque la dose quotidienne de MET est de 1 000 mg et d'un prix inférieur à celui de ses éléments lorsque la dose quotidienne de MET est supérieure à 1 000 mg par jour (économie de 0,05 \$ à 0,12 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'analyse pharmacoéconomique du fabricant s'attarde essentiellement à la comparaison entre l'ALO et d'autres inhibiteurs de la DPP 4; cependant, les recommandations de l'ACMTS parues en 2013 sur la pharmacothérapie optimale de deuxième et de troisième intention du diabète de type 2 préconisent le choix d'une sulfonyle en deuxième intention lorsque la MET seule ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.
- Ces recommandations ajoutent que l'inhibiteur de la DPP 4 peut être prescrit en plus de la MET et de la sulfonyle chez le patient pour qui l'insulinothérapie est impensable comme option de troisième intention. Santé Canada n'a pas autorisé l'usage de l'ALO dans le

traitement de troisième intention du diabète de type 2, en association avec la MET et une sulfonylurée.

- Les études retenues ne sont pas conçues pour examiner l'effet de l'ALO sur les complications microvasculaires ou macrovasculaires, et la relation entre l'HbA1c et les complications vasculaires est incertaine.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'insuffisance des données probantes sur les aspects que voici :

- Des comparaisons directes ou indirectes évaluant l'efficacité de l'ALO dans la prévention des complications diabétiques macrovasculaires et microvasculaires par rapport à celle d'autres hypoglycémifiants; ces comparaisons sont nécessaires.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 10 décembre 2014

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.