



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Aout 2015

Médicament	alogliptine et metformine (Kazano)
Indication	En appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans la prise en charge du diabète de type 2 lorsque la metformine seule ne maîtrise pas la glycémie ou chez le patient traité déjà par les deux éléments de l'association, soit l'alogliptine et la metformine.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Takeda Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui a d'énormes répercussions personnelles et sociétales. En 2009, la prévalence du diabète au Canada était de 6,8 % (2,4 millions de Canadiens), et, selon les prévisions, elle grimpera à 3,7 millions de personnes en 2019. Dans 90 % des cas, il s'agit de diabète de type 2, forme de diabète caractérisée par une augmentation de la production hépatique de glucose, une diminution de la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline. Les personnes diabétiques sont vulnérables devant les complications microvasculaires, dont la néphropathie et la rétinopathie diabétiques, les complications macrovasculaires telles que la maladie cardiovasculaire et le décès prématuré. Améliorer la maîtrise de la glycémie réduit le risque de complications microvasculaires et, peut-être, de complications macrovasculaires. Les lignes directrices de pratique recommandent que le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) soit de 7 % tout au plus chez la plupart des personnes atteintes de diabète de type 2.

À l'heure actuelle, 11 classes d'antidiabétiques sont d'usage autorisé dans le diabète de type 2 au Canada : la metformine, les sulfonilurées, les méglitinides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DDP 4), les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les inhibiteurs des cotransporteurs 2 du sodium et du glucose (SGLT2), les insulines basales, les insulines en bolus et les insulines biphasiques. L'alogliptine (ALO) est le quatrième inhibiteur de la DDP 4 à faire son entrée sur le marché canadien à la suite de la sitagliptine, de la saxagliptine et de la linagliptine. Les quatre inhibiteurs sont également commercialisés dans une association médicamenteuse à dose fixe avec la metformine (MET). Dans sa demande d'examen, le fabricant souhaite que son association d'alogliptine et de metformine (ALO-MET) soit inscrite sur les listes de médicaments couverts en vertu des mêmes modalités que les autres associations d'un inhibiteur de la DDP 4 et de la MET présentes sur le marché canadien. Après avoir examiné les critères d'inscription des associations inhibiteur de la DDP 4 et MET au Canada et après avoir consulté le fabricant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a examiné l'association ALO-MET en fonction de l'indication qui suit :

- En appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique dans la prise en charge du diabète de type 2 lorsque la metformine seule ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique ou chez le patient traité déjà par les éléments de l'association, soit l'alogliptine et la metformine.

Après avoir passé en revue la version préliminaire des rapports d'évaluation clinique et d'évaluation pharmacoéconomique, le fabricant a souhaité modifier sa demande d'inscription conformément à l'indication à l'étude.

À noter que le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), puis le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) ont recommandé l'ajout des inhibiteurs de la DDP 4 dans le traitement du diabète de type 2 lorsque l'insulinothérapie n'est pas possible. Les recommandations à propos des associations d'un inhibiteur de la DDP 4 et de la MET vont dans le même sens que les recommandations sur les éléments de ces associations. Toutefois, l'association ALO-MET n'est pas d'usage autorisé avec une sulfonilurée.

Résultats et interprétation

Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique : les études 008 (N = 500), 305 (N = 2 639) et 302_MET (N = 784). Santé Canada estime que les études 008 et 305 sont des études pivots. Les études 008 et 302_MET sont des études évaluant la supériorité du couple alogliptine et metformine sur le couple placebo et metformine, tandis que l'étude 305 est un essai clinique de non-infériorité comparant le couple alogliptine et metformine au couple glipizide et metformine. Aucune des études n'a utilisé l'association médicamenteuse à dose fixe ALO-MET, et seule l'étude 302_MET administre l'alogliptine et la metformine ensemble aux mêmes doses que celles de l'association médicamenteuse ALO-MET commercialisée au Canada.

L'étude 008 est un ECR multicentrique de 26 semaines, à double insu et comparatif avec placebo qui compte trois groupes d'intervention; elle compare la metformine couplée à l'alogliptine à la dose de 12,5 mg ou de 25 mg par jour et la metformine associée au placebo. Les participants sont atteints de diabète de type 2 et leur glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine en monothérapie. La variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale constitue le principal critère d'évaluation de l'étude.

L'étude 305 est un ECR multicentrique de 104 semaines, à double insu et comparatif avec traitement de référence qui comporte trois groupes d'intervention; elle compare la metformine associée à l'alogliptine à raison de 12,5 mg ou de 25 mg par jour à la metformine combinée au glipizide à une dose allant jusqu'à 20 mg par jour; la dose de metformine est supérieure à 1 500 mg par jour ou correspond à la dose maximale tolérée. Les participants sont atteints de diabète de type 2, et leur glycémie n'est pas suffisamment maîtrisée par la metformine seule. Le principal critère d'évaluation de l'étude est la variation du taux d'HbA1c au terme de 52 ou de 104 semaines, comparativement à la valeur initiale, et l'essai est conçu pour établir la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au glipizide en vertu d'une marge de non-infériorité de 0,3 %.

L'étude 302_MET est un ECR multicentrique de 26 semaines, comparatif avec placebo et comportant sept groupes d'intervention. Les participants sont atteints de diabète de type 2, et le régime alimentaire et l'exercice physique pendant deux mois ou plus avant la sélection ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique. À la randomisation, les patients sont répartis dans sept groupes d'intervention : alogliptine et metformine 12,5 mg-500 mg deux fois par jour, alogliptine et metformine 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour, alogliptine à la dose de 12,5 mg deux fois par jour, alogliptine à la dose de 25 mg une fois par jour, metformine à raison de 500 mg deux fois par jour, metformine à raison de 1 000 mg deux fois par jour et placebo deux fois par jour. La variation du taux d'HbA1c au terme de 26 semaines, par rapport à la valeur initiale, représente le principal critère d'évaluation de l'étude.

Bien que les essais cliniques retenus soient méthodologiquement rigoureux à certains égards, ils sont limités à d'autres. Dans l'étude 305, l'adaptation de la posologie du glipizide est relativement prudente, et la dose moyenne choisie (5,2 mg par jour) est assez basse. Cela peut avoir biaisé les résultats en faveur d'un constat de non-infériorité de l'alogliptine par rapport au glipizide. De plus, une bonne proportion de patients (44 % à 51 %) ont mis un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'une hyperglycémie ou de l'interruption du traitement; cela risque de causer un biais dû au déséquilibre entre les groupes d'intervention au cours de l'étude.

Effacité

Aucune des études retenues n'évalue les complications macrovasculaires ou microvasculaires du diabète de type 2 ni la qualité de vie. À souligner que la qualité de vie est un aspect d'importance aux yeux du groupe de patients qui a transmis ses observations sur ce médicament à l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Dans l'étude 008, l'alogliptine aux doses de 12,5 mg et de 25 mg par jour, en association avec la metformine, se révèle supérieure au placebo du point de vue du taux d'HbA1c au terme de 26 semaines dans l'ensemble d'analyse intégral (différence moyenne par la méthode des moindres carrés [DM MC] respective de -0,4 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,6 à -0,2 %, et de -0,5 %; IC à 95 % de -0,7 à -0,3 %). L'alogliptine aux doses de 12,5 mg et de 25 mg produit une diminution de la glycémie plasmatique à jeun statistiquement plus grande que celle attribuable au placebo (DM MC respective de -1,04 mmol/l; IC à 95 % de -1,51 à -0,57 et de -0,97 mmol/l; IC à 95 % de -1,44 à -0,49)). La variation de poids moyenne ajustée au terme de 26 semaines par rapport à la valeur initiale est respectivement de -0,4 kg à -0,7 kg et de -0,4 kg dans les groupes de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg, de l'alogliptine à la dose de 25 mg et du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'alogliptine à la dose de 12,5 mg et le placebo (DM MC = 0,0 kg; IC à 95 % de -0,7 à 0,7). Cependant, la différence entre l'alogliptine à la dose de 25 mg et le placebo (DM MC = -0,3 kg; IC à 95 % de -0,9 à 0,4) est significative.

Dans l'étude 305, l'alogliptine aux doses de 12,5 mg et de 25 mg par jour, en association avec la metformine, se révèle non inférieure au couple glipizide et metformine du point de vue du taux d'HbA1c au terme de 52 semaines dans l'ensemble d'analyse conforme au protocole (DM MC respective de -0,09 %; IC unilatéral à 98,75 % de 0,03 %, et de -0,03 %; IC unilatéral à 98,75 % de 0,06 %). De même, au terme de 104 semaines, l'alogliptine aux deux doses est non inférieure au glipizide (DM MC respective de -0,09 %; IC unilatéral à 98,75 % de 0,04, et de -0,13 %; IC unilatéral à 98,75 % de -0,01). À 52 semaines comme à 104, l'alogliptine aux doses de 12,5 mg et de 25 mg par jour produit une réduction de la glycémie plasmatique à jeun statistiquement plus grande que ne le fait le glipizide. La variation de poids moyenne ajustée au terme de 52 semaines par rapport à la valeur initiale est respectivement de -0,65 kg à -0,71 kg et de 0,86 kg dans les groupes de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg, de l'alogliptine à la dose de 25 mg et du glipizide. La différence moyenne ajustée entre l'alogliptine à la dose de 12,5 mg et le glipizide et entre l'alogliptine à la dose de 25 mg et le glipizide est statistiquement significative (DM MC respective de -1,51 kg; IC à 95 % de -1,79 à -1,231, et de -1,58 kg; IC à 95 % de -1,86 à -1,30). Au terme de 104 semaines, les résultats sont du même ordre.

Dans l'étude 302_MET, tant le couple alogliptine-metformine 12,5 mg-500 mg deux fois par jour que le couple alogliptine-metformine 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour amènent, au terme de 26 semaines, une diminution du taux d'HbA1c, par rapport à la valeur initiale, statistiquement plus grande que celle attribuable à la metformine en monothérapie aux mêmes doses (DM MC respective de -0,6 %; IC à 95 % de -0,9 à -0,3, et de -0,4 %; IC à 95 % de -0,7 à -0,2 %). Les deux bithérapies produisent également une baisse de la glycémie plasmatique à jeun statistiquement significative comparativement au régime respectif de metformine seule. Les différences moyennes ajustées de glycémie plasmatique à jeun entre le couple alogliptine-metformine 12,5 mg-500 mg et 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour et la metformine en monothérapie à la dose correspondante ne sont pas statistiquement significatives.

Effets néfastes

Dans l'étude 008, huit patients (3,9 %) du groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg, six patients (2,8 %) du groupe de l'alogliptine à la dose de 25 mg et quatre patients (3,8 %) du groupe du placebo subissent un incident indésirable grave. Un décès survient dans cette étude, dans le groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg. Toujours dans cette étude, deux patients (0,9 %) du groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg et trois patients (2,9 %) du groupe du placebo traversent un épisode d'hypoglycémie au bas mot, alors que cela n'arrive à personne dans le groupe de l'alogliptine à la dose de 25 mg.

Dans l'étude 305, 11 % des patients du groupe de l'alogliptine à la dose de 25 mg, 9,9 % des patients du groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg et 9,3 % des patients du groupe du glipizide subissent un incident indésirable grave. L'on dénombre 11 décès dans cette étude : 3 dans le groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg (0,3 %), 3 dans le groupe de l'alogliptine à la dose de 25 mg (0,3 %) et 5 dans le groupe du glipizide (0,6 %). Enfin, 22 patients (2,5 %) du groupe de l'alogliptine à la dose de 12,5 mg, 12 patients (1,4 %) du groupe de l'alogliptine à la dose de 25 mg et 202 patients (23,2 %) du groupe placebo glipizide connaissent un épisode d'hypoglycémie à tout le moins.

Dans l'étude 302_MET, la proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave est du même ordre dans les groupes de la bithérapie et ceux de la metformine en monothérapie. Deux patients (1,9 %) du groupe alogliptine-metformine 12,5 mg-500 mg deux fois par jour, deux patients (1,8 %) du groupe alogliptine-metformine 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour, deux patients (1,8 %) du groupe de la metformine à raison de 500 mg, deux patients (1,8 %) du groupe de la metformine à raison de 1 000 mg et trois patients (2,8 %) du groupe du placebo subissent un incident indésirable grave. Aucun décès ne survient dans cette étude. Les abandons pour cause d'effets indésirables tendent à être plus nombreux dans les groupes sous bithérapie que dans les groupes sous metformine seule : 4,7 % du groupe alogliptine-metformine 12,5 mg-500 mg deux fois par jour et 9,6 % du groupe alogliptine-metformine 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour comparativement à respectivement 2,8 % et 1,8 % des groupes de la metformine en monothérapie. Le taux d'hypoglycémie est respectivement de 1,9 % (2 patients), 5,3 % (6 patients), 6,3 % (7 patients), 1,8 % (2 patients) et de 1,8 % (1 patient) dans les groupes alogliptine-metformine 12,5 mg-500 mg deux fois par jour, alogliptine-metformine 12,5 mg-1 000 mg deux fois par jour, metformine 1 000 mg, metformine 500 mg et placebo.

La monographie des inhibiteurs de la DDP 4 commercialisés au Canada renferme une mise en garde au sujet du risque de pancréatite. L'étude 008 ne rapporte aucun cas, alors que les deux autres font état de cas isolés sans lien manifeste avec l'alogliptine. Par suite d'une évaluation approfondie, la Federal Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont conclu récemment que les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet entre les médicaments dérivés des incrétines et la pancréatite ou le cancer du pancréas.

Autres considérations

Bioéquivalence

L'un des aspects majeurs de l'évaluation de l'association médicamenteuse ALO-MET est sa biodisponibilité par rapport à celle de ses éléments ALO et MET administrés séparément. Deux études de phase I menées auprès de personnes bien portantes (MET-103 et MET-101) comparent l'association médicamenteuse et ses éléments administrés séparément du point de vue de la pharmacocinétique. Les IC à 90 % de la surface sous la courbe et de la concentration maximale de l'association ALO-MET à 12,5 mg-500 mg et à 12,5 mg-1 000 mg, comparativement à ALO et MET administrés séparément au

même moment aux mêmes doses, se situent dans la gamme de bioéquivalence de 80 % à 125 % établie par l'EMA.

Efficacité et innocuité relatives de l'alogliptine et des autres inhibiteurs de la DDP 4

Nous n'avons pas relevé d'essais cliniques qui comparent l'alogliptine à d'autres inhibiteurs de la DDP 4 commercialisés au Canada; cependant, le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau évaluant l'efficacité et l'innocuité comparatives des inhibiteurs de la DDP 4 en monothérapie, en bithérapie (associés à la metformine ou à une sulfonylurée) et en trithérapie (combinés avec la metformine et une sulfonylurée). La métaanalyse ne constate pas de différences quant à la maîtrise de la glycémie, au gain de poids ou au risque d'hypoglycémie entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DDP 4 utilisés en bithérapie, mais elle ne permet pas de tirer de conclusion ferme quant à la non-infériorité ou à la similitude entre ces médicaments. Une autre métaanalyse en réseau transmise par le fabricant évalue l'efficacité et l'innocuité relatives de l'alogliptine et d'autres inhibiteurs de la DDP 4 en bithérapie (associés à la metformine lorsqu'une sulfonylurée n'est pas indiquée ou à une sulfonylurée lorsque la metformine n'est pas indiquée). Les résultats sont semblables à ceux de la première métaanalyse en ce qu'il n'y a pas de différence notable entre les médicaments sous l'angle de la variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. Toutefois, cette métaanalyse creuse davantage la question et indique qu'il y a une forte probabilité (allant de 64 % à 100 %, selon la comparaison et l'utilisation d'un modèle à effets fixes ou d'un modèle à effets aléatoires) que l'alogliptine exerce le même effet sur l'HbA1c que les autres inhibiteurs de la DDP 4 à 0,3 % près. La bithérapie associant l'alogliptine et la metformine se révèle plus avantageuse que la saxagliptine eu égard au gain de poids et que la sitagliptine et la saxagliptine quant à l'hypoglycémie. Mais, toutes les autres comparaisons entre l'alogliptine et d'autres inhibiteurs de la DDP 4 sous ces angles n'ont pas de portée statistique.

Innocuité cardiovasculaire

L'étude EXAMINE (N = 5 380), qui se penche sur les effets cardiovasculaires de l'alogliptine et du traitement usuel chez des patients atteints de diabète de type 2 et de syndrome coronarien aigu, compare l'alogliptine et le placebo, les deux combinés au traitement usuel. Elle a comme principal objectif de démontrer la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo en ce qui a trait à un paramètre composite regroupant des incidents indésirables cardiaques majeurs chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé. Le rapport de risque du principal paramètre composite confirme l'hypothèse de non-infériorité (rapport de risque [IC unilatéral à 95 %] 0,96 [1,16]). La DM MC de variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale entre l'alogliptine et le placebo est de -0,4 % (IC à 95 % de -0,4 à -0,3). Alogliptine et placebo ont un profil d'innocuité semblable au cours de l'étude, et il n'y a pas de différences manifestes entre les deux quant au taux d'incidents indésirables graves.

Trithérapie formée d'alogliptine, de metformine et d'une sulfonylurée

En l'absence d'essais cliniques portant précisément sur la trithérapie composée d'alogliptine, de metformine et d'une sulfonylurée, le fabricant a présenté une analyse de sous-groupe ultérieure de nature exploratoire de patients traités par la trithérapie dans le cadre de l'étude EXAMINE. Dans le sous-groupe de patients prenant déjà la metformine et une sulfonylurée, la différence moyenne ajustée de taux d'HbA1c entre l'alogliptine et le placebo [redacted] est [redacted]. Les groupes de l'alogliptine et du placebo [redacted] en ce qui a trait à l'incidence des manifestations indésirables dans l'ensemble ([redacted] dans le sous-groupe de la metformine-sulfonylurée. L'incidence d'hypoglycémie est [redacted]. La prudence est de mise dans l'interprétation de ces constatations étant donné qu'il s'agit d'une analyse ultérieure.

Conclusion

L'examen méthodique couvre trois ECR à double insu comparatifs avec placebo ou traitement de référence. Dans les trois essais cliniques, l'adjonction d'alogliptine à la metformine se traduit par une baisse de l'HbA1c modeste, mais d'importance clinique allant de 0,4 % à 0,6 %. Dans le seul essai clinique comparatif avec traitement de référence, la bithérapie formée d'alogliptine et de metformine s'avère non inférieure à la bithérapie composée de glipizide et de metformine, bien que l'algorithme d'adaptation posologique prudente du glipizide et la dose moyenne de glipizide relativement basse dans cette étude soulèvent des préoccupations quant au risque de biais des résultats qui seraient favorables au constat de non-infériorité. Les essais cliniques ne disent rien des complications diabétiques à long terme ni de la qualité de vie. Par comparaison avec le placebo, l'alogliptine qui vient s'ajouter à la metformine ne change rien au poids; par comparaison avec la sulfonylurée qui vient s'ajouter à la metformine, l'alogliptine produit un gain de poids moindre. Par rapport au placebo, l'alogliptine n'est pas associée à un risque plus grand d'hypoglycémie lorsque l'un ou l'autre est associé à la metformine, alors qu'elle entraîne moins d'hypoglycémie que la sulfonylurée qui vient s'ajouter à la metformine. Il n'y a pas de lien apparent entre l'alogliptine et d'autres incidents indésirables. L'étude EXAMINE, conçue pour confirmer l'innocuité cardiovasculaire de l'alogliptine en adjonction à divers antidiabétiques, indique que l'alogliptine n'est pas inférieure au placebo du point de vue du paramètre composite regroupant des incidents indésirables cardiovasculaires majeurs.

Les essais cliniques retenus n'examinent pas l'association médicamenteuse à dose fixe ALO-MET. Toutefois, l'association médicamenteuse à dose fixe s'est révélée bioéquivalente à ses éléments, ALO et MET, administrés séparément au même moment à des personnes bien portantes, conformément aux normes de bioéquivalence de l'EMA. Nous ne disposons pas de preuves issues de comparaisons directes entre l'alogliptine et d'autres inhibiteurs de la DDP 4 commercialisés au Canada dans le contexte de la bithérapie avec la metformine. Les métaanalyses en réseau présentées par le fabricant ne détectent pas de différences entre les inhibiteurs de la DDP 4 sur les plans de l'HbA1c, du poids et de l'hypoglycémie, et indiquent que la probabilité que l'alogliptine associée à la metformine produise une baisse de l'HbA1c du même ordre (à 0,3 % près) que les autres inhibiteurs de la DDP 4 présents sur le marché canadien est grande.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ

Paramètre	Étude 008		
	ALO 12,5 mg + MET (N = 213)	ALO 25 mg + MET (N = 210)	PL + MET (N = 104)
Variation de valeur initiale d'HbA1c (%), DM MC (IC à 95 %) contre PL	-0,5 ^a (-0,7 à -0,3)	-0,5 ^a (-0,7 à -0,3)	s.o.
Variation de valeur initiale de GPJ (mmol/l), DM MC (IC à 95 %) contre PL	-1,04 ^a (-1,51 à -0,57)	-0,97 ^a (-1,44 à -0,49)	s.o.
Variation de valeur initiale du poids (kg), DM MC (IC à 95 %) contre PL	0,0 (-0,7 à 0,7)	-0,3 (-0,9 à 0,4)	s.o.
	Étude 305		
	MET + ALO 12,5 mg (N = 867)	MET + ALO 25 mg (N = 867)	MET + GLZ (N = 859)
Variation de valeur initiale d'HbA1c à 52 sem., DM MC (IC unilatéral à 98,75 %) contre GLZ ^b	-0,1 ^c (0,00)	-0,03 ^c (0,06)	s.o.
Variation de valeur initiale d'HbA1c à 104 sem., DM MC (IC unilatéral à 98,75 %) contre GLZ ^b	-0,1 ^c (0,04)	-0,1 ^c (-0,01)	s.o.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR KAZANO

Paramètre	Étude 008				
	Variation de valeur initiale de GPJ à 52 sem., DM MC (IC à 95 %) contre GLZ	-0,33 (-0,52 à -0,14)		-0,02 (-0,03 à -0,01)	
Variation de valeur initiale de GPJ à 104 sem., DM MC (IC à 95 %) contre GLZ	-0,35 ^a (-0,55 à -0,15)		-0,02 ^a (-0,03 à -0,01)		s.o.
Variation de poids à 52 sem., DM MC (IC à 95 %) contre MET+ GLZ	-1,52 ^a (-1,846 à -1,198)		-1,80 ^a (-2,122 à -1,473)		s.o.
Variation de poids à 104 sem., DM MC (IC à 95 %)	PI		PI		PI
	Étude 302_MET				
	MET 500 mg b.i.d. (N = 114)	MET 1 000 mg b.i.d. (N = 111)	ALO 12,5 mg + MET 500 mg b.i.d. (N = 111)	ALO 12,5 mg + MET 1 000 mg b.i.d. (N = 114)	PL (N = 109)
Variation de valeur initiale d'HbA1c, DM MC (IC à 97,5 %) contre MET 500 mg	s.o.	s.o.	-0,6 (-0,9 à -0,3) ^a	s.o.	s.o.
Variation de valeur initiale d'HbA1c, DM MC (IC à 95 %) contre MET 1 000 mg	s.o.	s.o.	-0,4 (-0,7 à -0,2) ^a	s.o.	s.o.
Variation de valeur initiale de GPJ, DM MC (IC à 97,5 %) contre MET 500 mg	s.o.	s.o.	-1,12 ^d (-1,81 à -0,43)	s.o.	s.o.
Variation de valeur initiale de GPJ, DM MC (IC à 97,5 %) contre MET 1 000 mg	s.o.	s.o.	s.o.	-0,78 ^e (-1,45 à -0,10)	s.o.
Variation de valeur initiale, DM MC (IC à 95 %) contre MET 500 mg	s.o.	s.o.	s.o.	0,1 (-0,7 à 0,8)	s.o.
Variation de valeur initiale, DM MC (IC à 95 %) contre MET 1 000 mg	s.o.	s.o.	0,3 (-0,5 à 1,1)	-0,3 (-1,1 Week 104 change in baseline, LSMD (95% CI) à 0,5)	s.o.

ALO = alogliptine; b.i. d. = deux fois par jour; DM MC = différence moyenne selon la méthode des moindres carrés; ESI = ensemble d'analyse intégral; ET = erreur type; ÉT = écart type; GLZ = glipizide; GPJ = glycémie plasmatique à jeun; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; MC = méthode des moindres carrés; MET = metformine; PI = pas indiqué; PL = placebo; s.o. = sans objet.

^a $P < 0,001$.

^b Dans l'étude 305, la non-infériorité est évaluée selon une marge de 0,3 % avec un seuil de portée statistique unilatéral de 0,0125.

^c La non-infériorité est établie.

^d $P < 0,01$.

^e $P < 0,05$.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES EFFETS NÉFASTES

Paramètre	Étude 008				
	ALO 12,5 mg + MET (N = 213)		ALO 25 mg + MET (N = 210)		PL + MET (N = 104)
IIG	6 (2,8)		8 (3,9)		4 (3,8)
ACEI	7 (3,3)		4 (1,9)		1 (1,0)
Décès	1 (0,5)		0		0
Hypoglycémie	2 (0,9)		0		3 (2,9)
Paramètre	Étude 305				
	MET + ALO 12,5 mg (N = 867)		MET + ALO 25 mg (N = 867)		MET + GLZ (N = 859)
IIG	86 (9,9)		97 (11,0)		81 (9,3)
ACEI	59 (6,8)		74 (8,4)		82 (9,4)
Décès	3 (0,3)		3 (0,3)		5 (0,6)
Hypoglycémie	18 (2,1)		6 (0,7)		91 (10,5)
Paramètre	Étude 302_MET				
	MET 500 mg b.i. d. (N = 114)	MET 1 000 mg b.i. d. (N = 111)	ALO 12,5 mg + MET 500 mg b.i. d. (N = 111)	ALO 12,5 mg + MET 1 000 mg b.i. d. (N = 114)	PL (N = 109)
IIG	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)
ACEI ^a	3 (2,8)	2 (1,8)	5 (4,7)	11 (9,6)	5 (4,7)
Décès	0	0	0	0	0
Hypoglycémie	2 (1,8 %)	7 (6,3 %)	2 (1,9 %)	6 (5,3 %)	1 (0,9 %)

ACEI = abandons pour cause d'effet indésirable; ALO = alogliptine; b.i. d. = deux fois par jour; GLZ= glipizide; IIG = incidents indésirables graves; MET = metformine; PL = placebo.

^a Le nombre de patients abandonnant l'étude pour cause d'effet indésirable dans le groupe du placebo n'est pas le même dans le tableau (n = 5) que dans les données collectées (n = 4) étant donné qu'un patient a mis un terme à sa participation sur décision du chercheur principal (en raison d'une hyperglycémie).