

JANUMET^{MC} XR – Diabète de type 2

JUIN 2015

Marque de commerce : Janumet XR

Dénomination commune : Sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 50 mg – 500 mg, 50 mg – 1 000 mg et 100 mg – 1000 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Janumet^{MC} XR est une association à doses fixes regroupant la sitagliptine et la metformine à libération prolongée. La sitagliptine (Januvia^{MC}), un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), prolonge l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de première intention du diabète de type 2. Cette association est indiquée comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate par la metformine ou chez les patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine, en association ou non avec une sulfonylurée, une insuline prémélangée, une insuline à action prolongée ou intermédiaire, ou la pioglitazone.

Plusieurs associations d'un inhibiteur de la DPP-4 avec de la metformine à libération immédiate (IR, *immediate release*) sont inscrites à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions : alogliptine/metformine (Kazano^{MC}), linagliptine/metformine (Jentaduo^{MC}), saxagliptine/metformine (Komboglyze^{MC}) et sitagliptine/metformine (Janumet^{MC}). Seule la metformine IR est inscrite aux listes. Il s'agit de la deuxième évaluation de Janumet^{MC} XR par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2014 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la sitagliptine en association avec la metformine IR pour le traitement du diabète de type 2. Toutefois, lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR n'a pas été établie. En effet, l'INESSS était préoccupé par les trois éléments suivants :

- la bioéquivalence de la metformine à longue action (LA) contenue dans Janumet^{MC} XR et de Glumetza^{MC} (marque de commerce de la metformine LA autorisée au Canada);
- les doses à utiliser lors du transfert de la metformine IR à la metformine LA;
- la soumission d'une seule teneur, soit celle de 50 mg-1000 mg.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans la présente évaluation, un argumentaire du fabricant est présenté en réponse aux réserves formulées par l'INESSS. Les données des études de Fujioka (2003 et 2005) ainsi qu'une méta-analyse (Johansen 1999) ont été considérées.

Bioéquivalence

Certaines données utilisées pour établir la bioéquivalence de la metformine LA contenue dans Janumet^{MC} XR et Glumetza^{MC} dépassaient les valeurs-limites. Rappelons que l'avis de conformité de Santé Canada a été émis sur la base de cette démonstration. Dans son argumentaire, le fabricant précise que seule l'interprétation des analyses effectuées avec des aliments doit être retenue puisqu'il est recommandé à la monographie d'administrer Janumet^{MC} XR avec de la nourriture. Or, l'un des résultats qui préoccupait l'INESSS concernait la prise de Janumet^{MC} XR à jeun. De plus, un deuxième résultat discordant a finalement été rejeté car jugé non requis pour établir la bioéquivalence selon les lignes directrices de Santé Canada. Bien que Glumetza^{MC} ait été évalué par Santé Canada, ce médicament n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Toutefois, à la lumière de l'information fournie, les experts sont d'avis que la bioéquivalence de Janumet^{MC} XR et de l'administration conjointe de sitagliptine et de Glumetza^{MC} est reconnue.

Transfert de la metformine IR à la metformine LA

L'étude de Schwartz (2006) évaluée précédemment ne permettait pas de confirmer les doses à utiliser lors du transfert de la metformine IR à la metformine LA puisque cette étude clinique n'a pas évalué cet aspect. Afin de répondre à cette préoccupation, une revue de littérature a été effectuée.

Les études évaluant l'efficacité de la metformine IR et de la metformine LA par rapport au placebo ont été retenues. Les résultats démontrent que les formes IR et LA de la metformine, à doses équivalentes, permettent d'obtenir un contrôle similaire de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) lorsqu'elles sont comparées au placebo. En effet, l'étude de Fujioka (2005) révèle que la metformine LA, aux teneurs de 1 500 mg à 2 000 mg, abaisse l'HbA_{1c} de 1 %, par rapport au placebo. La méta-analyse de Johansen a démontré que la metformine IR, à la dose de 1 500 mg ou plus, diminue de près de 1 % l'HbA_{1c} par rapport au placebo. Ces diminutions sont jugées de même ampleur.

L'essai de Fujioka (2003) a également été retenu. Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 24 semaines. Elle compare, entre autres, les conséquences sur le contrôle glycémique du transfert de la metformine IR à la metformine LA chez 217 diabétiques. Tous les sujets ont reçu pendant 8 semaines de la metformine IR 500 mg deux fois par jour puis ceux dont l'HbA_{1c} était bien contrôlée et dont l'observance était d'au moins 80 % ont été répartis pour recevoir les traitements selon l'un des 3 schémas suivants :

- la metformine IR 500 mg deux fois par jour;
- la metformine LA 1 000 mg une fois par jour;
- la metformine LA 1 000 mg une fois par jour pendant une semaine puis la metformine LA 1 500 mg une fois par jour.

Après 12 semaines, la dose pouvait être augmentée de 500 mg dans tous les groupes chez les patients dont l'HbA_{1c} était supérieure ou égale à 8 %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Cette étude présente plusieurs limites méthodologiques. Ces dernières concernent l'absence de données numériques pour les intervalles de confiance et d'analyse statistique entre les groupes de traitement. Les résultats disponibles démontrent à 12 semaines une augmentation de l'HbA_{1c}, par rapport aux valeurs de base de 0,15 %, 0,23 % et 0,04 %, respectivement. L'augmentation la plus importante a eu lieu dans le groupe recevant la metformine LA 1 000 mg. La différence entre l'augmentation constatée dans ce groupe et celui qui reçoit la metformine IR n'est que de 0,08 %. Cette différence est jugée cliniquement non significative. L'incidence globale des effets indésirables est légèrement plus élevée dans le groupe recevant la metformine LA 1 000 mg (29 %) que dans celui recevant la metformine IR (25 %). Toutefois, moins de personnes ont éprouvé des symptômes gastro-intestinaux avec la forme LA (29 % contre 39 %).

L'ensemble des données cliniques analysées comprenant les études contre placebo et l'étude de Fujioka (2003) permet de reconnaître qu'à doses équivalentes, la différence entre l'efficacité de la metformine LA et celle de la metformine IR, quant au contrôle glycémique, est non cliniquement significative.

Nouvelles teneurs soumises

Précédemment une seule teneur était soumise, ce qui est peu adapté au traitement du diabète de type 2, une maladie chronique et évolutive qui nécessite des ajustements posologiques. La présente demande d'inscription concerne les trois teneurs commercialisées de Janumet XR, soit celles de 50 mg - 500 mg, de 50 mg - 1 000 mg et de 100 mg - 1000 mg. Toutefois, l'absence d'une teneur équivalent à 100 mg – 1 500 mg est remarquée puisqu'il s'agit de l'une des teneurs les plus utilisées pour cette association.

Besoin de santé

Quatre associations médicamenteuses, à prise biquotidienne, combinant un inhibiteur de la DPP-4 à la metformine IR sont déjà inscrites en médicament d'exception. Malgré sa prise unique, Janumet^{MC} XR ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire parmi ces associations.

En conclusion, la bioéquivalence de Janumet^{MC} XR et d'une administration concomitante de sitagliptine et de Glumetza^{MC} est reconnue. Toutefois, bien que Glumetza^{MC} ait été évalué par Santé Canada, ce médicament n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. À la lumière de l'ensemble des données cliniques, l'INESSS juge qu'à doses équivalentes, les différences d'efficacité et d'innocuité entre Janumet^{MC} XR et l'association de la sitagliptine et de la metformine IR, sont non cliniquement significatives. Finalement, la demande d'inscription concerne toutes les teneurs commercialisées de Janumet^{MC} XR, soit celles de 50 mg - 500 mg, de 50 mg - 1 000 mg et de 100 mg - 1 000 mg. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR pour le traitement du diabète de type 2.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un comprimé de Janumet^{MC} XR, aux teneurs de 50 mg – 500 mg et de 50 mg – 1 000 mg est de 1,37 \$ alors que celui de 100 mg – 1 000 mg est de 2,74 \$. Sur la base d'un apport quotidien de 100 mg de sitagliptine, le coût mensuel de traitement quelle que soit la teneur est de 91 \$. Il est égal ou supérieur à celui des quatre associations d'un inhibiteur de la DPP-4 avec de la metformine (78 \$ à 91 \$). Ces coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Cette dernière est basée sur un profil d'efficacité et d'innocuité jugé similaire entre Janumet^{MC} XR, Janumet^{MC} et la co-administration de Januvia^{MC} et de la metformine IR ou LA, à doses équivalentes. Seul le coût quotidien de traitement, qui inclut le coût en services professionnels du pharmacien, est pris en considération.

Analyse de minimisation des coûts comparant Janumet^{MC} XR aux autres combinaisons inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4/metformine pour le traitement du diabète de type 2

	Coût de traitement mensuel ^a	
	Fabricant ^b	INESSS ^c
Janumet ^{MC} XR (sitagliptine/metformine LA)	█ \$	91,00 \$ ^d
PRISE CONCOMITANTE DE SITAGLIPTINE ET DE METFORMINE		
Januvia ^{MC} + metformine IR	█ \$ à █ \$	s.o.
Januvia ^{MC} + metformine LA	█ \$ à █ \$	s.o.
ASSOCIATIONS INHIBITEUR DE LA DPP-4/METFORMINE IR		
Janumet ^{MC} (sitagliptine/metformine IR)	█ \$	91,00 \$
Jentaduo ^{MC} (linagliptine/metformine IR)	s.o.	79,82 \$
Kazano ^{MC} (alogliptine/metformine IR)	s.o.	77,50 \$
Komboglyze ^{MC} (saxagliptine/metformine IR)	s.o.	85,00 \$
Pondéré des associations	s.o.	90,24 \$ ^e

- a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'octobre 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant
- b Inclut le coût des services professionnels du pharmacien (0,29 \$ par jour). Le coût mensuel présenté est obtenu en multipliant par 30 le coût quotidien présenté par le fabricant.
- c Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,80 \$)
- d Ce coût ne tient pas compte de l'utilisation possible, mais jugée rare, de 2 teneurs différentes.
- e Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} décembre 2013 au 30 novembre 2014
- IR Libération immédiate
LA Longue action
s.o. Sans objet

Comme mentionné par le passé, l'INESSS reconnaît que les inhibiteurs de la DPP-4 possèdent tous une efficacité et une innocuité semblables. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts qui considère les autres associations composées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine est jugée adéquate afin de déterminer l'efficacité de Janumet^{MC} XR. Il ressort de cette comparaison que le coût de traitement mensuel avec le produit à l'étude (91 \$) est supérieur au coût pondéré de ses comparateurs (90,24 \$), ce dernier étant calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} décembre 2013 au 30 novembre 2014. Ainsi, Janumet^{MC} XR ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive, aux multiples facettes. Au fil des ans, une association de traitements est souvent requise pour mieux la contrôler. Or, l'intensification du traitement présente souvent des désavantages, entre autres, une augmentation de la prise de médicaments. Or, les associations médicamenteuses et en particulier celles à longue action peuvent faciliter la gestion des médicaments.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Une attention particulière devra être portée aux teneurs de Janumet^{MC} et de Janumet^{MC} XR car celles-ci diffèrent. En effet, les personnes stabilisées avec une dose quotidienne de 100 mg de sitagliptine en association avec une dose de 1 500 mg de metformine IR ne pourront recevoir cette association avec un seul comprimé de Janumet^{MC} XR.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La bioéquivalence de Janumet^{MC} XR et d'une administration concomitante de la sitagliptine et de Glumetza^{MC} est reconnue.
- L'efficacité et l'innocuité de Janumet^{MC} XR sont jugées semblables à celles de l'association de la sitagliptine et de la metformine IR, à doses comparables.
- La demande d'inscription concerne toutes les teneurs commercialisées de Janumet^{MC} XR, soit celles de 50 mg – 500 mg, 50 mg – 1 000 mg et 100 mg – 1 000 mg.
- Sur la base d'une analyse de minimisation des coûts, il s'avère que Janumet^{MC} XR n'est pas une option jugée efficiente.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Janumet^{MC} XR sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Fujioka K, Pans M, Joyal S, et coll.** Glycemic Control in Patients with Type2 Diabetes Mellitus Switched from Twice-Daily Immediate-release Metformin to a Once-Daily Extended-release Formulation. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):515-529.
- **Fujioka K, Brazg RL, Raz I, et coll.** Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):28-39.
- **Johansen K.** Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(1):33-7.
- **Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et coll.** Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(4):759-64.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).