

JENTADUETO^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Jentadueto

Dénomination commune : Linagliptine/metformine

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg – 500 mg, 2,5 mg – 850 mg, 2,5 mg – 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jentadueto^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la linagliptine (inscrite aux listes sous Trajenta^{MC}) et la metformine (inscrite aux listes sous Glucophage^{MC} et versions génériques). La linagliptine, 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 premier choix du diabète de type 2. Cette association est indiquée :

- « chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine seule ou chez les patients dont le diabète est déjà traité et bien maîtrisé au moyen de la linagliptine en association libre avec la metformine »; et
- « chez les adultes atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine et d'une sulfonilurée ».

Janumet^{MC}, un comprimé associant la sitagliptine, un autre inhibiteur de la DPP-4, avec la metformine, est présentement inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. L'association combinant la saxagliptine avec la metformine (Komboglyze^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Jentadueto^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la linagliptine, en association avec la metformine, comme traitement du diabète de type 2. Les études de Taskinen (2011) et de Forst (2010) ont alors permis d'en apprécier l'efficacité et l'innocuité.

Aucune étude clinique n'évalue directement l'efficacité des comprimés de Jentadueto^{MC}. Ainsi, en ce qui a trait à l'appréciation de la valeur thérapeutique de Jentadueto^{MC}, l'INESSS a analysé des études de bioéquivalence. Les principaux résultats de celles-ci sont les suivants :

- Une étude ouverte, en chassé-croisé, menée chez 16 patients, démontre que la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg de linagliptine est bioéquivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unique d'une dose de 5 mg. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la surface sous la courbe (SSC) de la concentration sérique en fonction du temps du premier régime par rapport à celle du deuxième est compris entre 80 % et 125 %.
- Une étude ouverte, en chassé-croisé, menée chez 96 patients, démontre que la prise unique d'un comprimé de 2,5 mg – 1 000 mg de Jentadueto^{MC} est bioéquivalente à la prise concomitante d'une dose unique des deux constituants aux mêmes teneurs. En effet,

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).

l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la SSC de la concentration plasmatique en fonction du temps de Jentaduet^{MC} par rapport à chacun de ses constituants est compris entre 80 % et 125 %. La moyenne de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour chacune des comparaisons est également comprise entre 80 % et 125 %. De plus, deux autres études de bioéquivalence effectuées avec les deux autres teneurs de Jentaduet^{MC} mènent aux mêmes conclusions.

À la lumière de ces résultats, Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre Jentaduet^{MC} et l'association libre de la linagliptine et de la metformine.

En plus de ces données, l'étude de Ross (2012) s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu, compare l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à une dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour à celles d'une dose de 5 mg administrée une fois par jour en ajout à la metformine. L'étude est menée chez 491 patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine. L'étude comporte également un petit groupe recevant un placebo (ratio de la répartition aléatoire de 5:5:1) avec lequel une analyse de supériorité est effectuée afin de le comparer à chacune des deux posologies à l'étude. Pour la comparaison entre les deux régimes de la linagliptine, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'hémoglobine glyquée (Hb1A_c) doit être inférieure à 0,35 % pour satisfaire au critère de non-infériorité. L'Hb1A_c moyenne à l'inclusion est de 7,97 %. Après 12 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L'Hb1A_c diminue de 0,46 % chez les patients traités avec la teneur de 2,5 mg de linagliptine alors qu'elle diminue de 0,52 % chez ceux recevant la teneur de 5 mg, pour une différence de 0,06 % (IC95 % : -0,07 % à 0,19 %). La réduction obtenue avec la posologie biquotidienne de linagliptine est donc non inférieure à celle observée avec la posologie unique quotidienne.
- L'Hb1A_c augmente de 0,28 % dans le groupe recevant un placebo. Les différences d'Hb1A_c obtenues entre chacune des deux posologies de linagliptine et le placebo sont statistiquement significatives ($p < 0,0001$).
- L'hyperglycémie, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la teneur de 2,5 mg de linagliptine, est observée chez 2,7 % des patients comparativement à 1,8 % avec la teneur de 5 mg et à 4,5 % avec le placebo.
- L'hypoglycémie est rapportée chez 3,1 %, 0,9 % et 2,3 % des patients recevant la teneur de 2,5 mg de linagliptine, la teneur de 5 mg et le placebo, respectivement.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 12 semaines, l'usage de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour mène à une efficacité et une innocuité semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. La posologie de linagliptine utilisée comme comparateur correspond à celle recommandée et utilisée en clinique. La marge de non-infériorité est semblable à celle habituellement utilisée dans les études en diabète. Les résultats sont obtenus selon l'analyse en intention de traiter et confirmés par une analyse *per protocole*. Toutefois, la durée de l'étude est relativement courte comparativement à un suivi de 24 semaines souvent utilisé dans ce type d'évaluation. Finalement, la proportion considérable de patients asiatiques et l'exclusion de certaines populations de patients, notamment les

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).

insuffisants rénaux et les patients ayant un indice de masse corporel supérieur à 40 kg/m², constituent une limite à la validité externe des résultats.

En conclusion, on ne dispose d'aucune étude clinique évaluant l'efficacité des comprimés de Jentadueto^{MC}. Toutefois, les bénéfices de la linagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS. Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Jentadueto^{MC} comparativement à l'association libre de ses constituants. De plus, l'efficacité et l'innocuité de la dose de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour sont semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Jentadueto^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2.

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

Le coût mensuel de traitement de Jentadueto^{MC} est de 80 \$ pour les trois teneurs. Celui de l'association libre de ses constituants varie de 88 \$ à 92 \$. Celui des autres associations à doses fixes d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine est de 91 \$ pour Janumet^{MC} et de 85 \$ pour Komboglyze^{MC}, pour toutes les teneurs. Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité semblable entre Jentadueto^{MC} et l'association libre de ses constituants ainsi qu'à Janumet^{MC}. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- s'appuie sur des données d'efficacité comparables à celles de l'association libre de ses constituants (Ross) ainsi que sur des données de bioéquivalence de la dose de 5 mg de linagliptine administrée une fois par jour comparativement à la dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour;
- est réalisée selon une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs en médicaments sont comparés.

Plusieurs approches de comparaison des coûts sont présentées par le fabricant, soit une comparaison du coût quotidien, mensuel et annuel de traitement basé sur la dose recommandée de chacun des médicaments, incluant et excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien. Parmi ces approches, seule celle incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien, pour la comparaison du coût mensuel, est retenue par l'INESSS.

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).

Analyse de minimisation des coûts comparant Jentaduetto^{MC} à l'association libre et aux associations à doses fixes indiquées pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte

Jentaduetto ^{MC} comparé à :	Posologie	Fabricant	INESSS ^{a,b}
Association libre de la linagliptine et de la metformine			
Coût mensuel			
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	█ \$ ^c	88,02 \$
5 mg et 850 mg			92,49 \$
5 mg et 1 000 mg			91,54 \$
Différentiel de coût mensuel			
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	█ \$ ^c	-8,50 \$
5 mg et 850 mg			-12,96 \$
5 mg et 1 000 mg			-12,02 \$
Janumet^{MC} (sitagliptine/metformine)^d			
Coût mensuel			
50 mg – 500 mg 50 mg – 850 mg 50 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	█ \$ ^e	90,70 \$
Différentiel de coût mensuel			
Toutes les teneurs	2 fois par jour	█ \$ ^e	-11,18 \$
Komboglyze^{MC} (saxagliptine/metformine)^d			
Coût mensuel			
2,5 mg – 500 mg 2,5 mg – 850 mg 2,5 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	█	84,70 \$
Différentiel de coût mensuel			
Toutes les teneurs	2 fois par jour	█	-5,18 \$

a Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien établi à 8,50 \$.

b Calculs des coûts tenant compte du prix de vente garanti des médicaments à 4 décimales

c Ce coût inclut une marge bénéficiaire du grossiste de 6,25 % et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,44 \$ par ordonnance de 30 jours.

d Aucune comparaison n'est réalisée avec le coût des composantes séparées de Janumet^{MC} et de Komboglyze^{MC}. Notons que Komboglyze^{MC} fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux.

e Ce coût n'inclut pas ceux de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien.

Sur la base de l'ensemble des données de bioéquivalence présentées et des données cliniques évaluées dans les travaux précédents sur les inhibiteurs de la DPP-4, l'INESSS considère que l'efficacité de Jentaduetto^{MC} est reconnue comme étant semblable à celle des associations d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Notons que l'analyse montre que le coût de traitement de Jentaduetto^{MC} est inférieur à celui de l'association libre de ses constituants, à celui de Janumet^{MC} et à celui de Komboglyze^{MC}.

Par ailleurs, l'INESSS a déterminé qu'une certaine proportion de patients obtiennent de façon concomitante des ordonnances supplémentaires de metformine pour des périodes de temps variables. Par conséquent, comme Jentaduetto^{MC} contient des doses quotidiennes fixes de metformine et que certains patients peuvent nécessiter des doses de metformine ne correspondant pas à ces teneurs, l'INESSS est d'avis qu'une comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine est également appropriée.

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).

En effet, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, l'INESSS a déterminé que la majorité des ordonnances de metformine prises en concomitance avec des ordonnances de linagliptine contiennent des doses quotidiennes de metformine permettant le transfert vers l'une des trois teneurs de Jentaduet^{MC}. Toutefois, environ 20 % de ces ordonnances de metformine présentent des doses quotidiennes supérieures à 2 000 mg. Dans un scénario pessimiste selon lequel l'hypothèse de la concomitance de ces ordonnances serait présente de façon continue, l'ajout d'une ordonnance supplémentaire de metformine serait nécessaire malgré le transfert vers la teneur la plus élevée de Jentaduet^{MC}. En considérant les proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine et le coût d'ordonnances supplémentaires de metformine, le coût moyen pondéré de traitement de Jentaduet^{MC} serait moins élevé de 9,58 \$ par mois que celui de l'association libre de ses constituants.

En conclusion, la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Jentaduet^{MC} est moins coûteux d'environ 9 \$ à 13 \$ par mois comparativement à l'association libre de ses constituants et de Janumet^{MC}. Il est également moins cher que Komboglyze^{MC} d'environ 5 \$ par mois. De plus, la comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine indique que Jentaduet^{MC} est moins coûteux d'environ 10 \$ par mois par rapport à l'association libre de ses constituants, soit la linagliptine et la metformine. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Jentaduet^{MC} satisfait 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)

L'usage de Jentaduet^{MC} entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients atteints de diabète. En effet, l'association de deux médicaments à prendre de façon chronique en un seul comprimé vient simplifier le traitement, notamment en diminuant le nombre de comprimés à prendre par jour.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire dans laquelle il suppose [REDACTED] du marché total des inhibiteurs de la DPP-4 consécutive à l'arrivée de Jentaduet^{MC}. L'analyse est fondée sur des données de facturation des ordonnances et un [REDACTED] de la linagliptine. Il est prévu que le médicament prendrait des parts de marché de [REDACTED] % la première année, de [REDACTED] % la deuxième et de [REDACTED] % la troisième. Ces parts proviendraient [REDACTED] en fonction des doses réelles quotidiennes administrées.

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).

Impact budgétaire net de l'inscription de Jentaduet^{MC} à la section des médicaments d'exception à la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles ^a			■ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées ^b			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-12 710 \$	-112 872 \$	-152 048 \$	-277 630 \$

a Estimation ne tenant pas compte de la marge bénéficiaire du grossiste ni du coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS juge que les économies présentées par le fabricant sont sous-estimées. En effet, lorsqu'on tient compte des données de facturation de la RAMQ de la linagliptine et de la metformine depuis 2012, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les constats et hypothèses suivants :

- une croissance annuelle des ordonnances de la linagliptine inférieure à celle prévue par le fabricant;
- des parts de marché estimées de la proportion des ordonnances de linagliptine utilisée en concomitance avec la metformine;
- une évolution des parts de marché basée sur l'expérience à la suite de l'inscription de Janumet^{MC};
- des coûts moyens par ordonnance estimés à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période d'avril 2012 à mars 2013.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 278 000 \$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription du médicament.

Prise concomitante de metformine

L'INESSS est préoccupé par la pratique clinique qui consiste à ajouter des doses supplémentaires de metformine chez des patients déjà traités avec une association à doses fixes qui en contient. Cette conduite va à l'encontre des principaux avantages attribués aux associations à doses fixes, soit une diminution du nombre de comprimés à prendre engendrant ainsi une amélioration potentielle de l'adhésion et un bénéfice économique.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- Les bénéfices de la linagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS.
- Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Jentaduet^{MC} comparativement à l'association libre des comprimés de linagliptine et de metformine.
- L'efficacité et l'innocuité de la dose de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour sont semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour.
- La comparaison du coût mensuel de traitement entre Jentaduet^{MC} et l'association libre de ses constituants ainsi que Janumet^{MC} indique qu'il est moins coûteux que ces comparateurs d'environ 9 \$ à 13 \$ par mois. Il est également moins cher que Komboglyze^{MC} d'environ 5 \$ par mois. De plus, la comparaison basée sur l'analyse du coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses

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).

quotidiennes de metformine indique qu'il est moins cher d'environ 10 \$ par mois par rapport à l'association libre de ses constituants.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre l'ajout de Jentaduo^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
et
 - lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et coll.** Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27(12):1409-19.
- **Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et coll.** Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2012;28(9):1465-74.
- **Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et coll.** Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):65-74.

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).