

## **KOMBOGLYZE<sup>MC</sup> – Diabète de type 2**

**OCTOBRE 2013**

**Marque de commerce :** Komboglyze

**Dénomination commune :** Saxagliptine/metformine

**Fabricant :** B.M.S.

**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**

Komboglyze<sup>MC</sup> est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la saxagliptine (inscrite aux listes sous Onglyza<sup>MC</sup>) et la metformine (inscrite aux listes sous Glucophage<sup>MC</sup> et versions génériques). La saxagliptine, 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 adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine et la metformine ou lorsque la metformine en monothérapie ne permet pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant »; et
- « chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine, la metformine et de l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire ou lorsque la metformine et l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire en monothérapie ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant ».

Janumet<sup>MC</sup>, 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 linagliptine avec la metformine (Jentadueto<sup>MC</sup>) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Komboglyze<sup>MC</sup> 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 saxagliptine, en association avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2. L'étude de DeFronzo (2009) a alors permis d'en apprécier l'efficacité et l'innocuité.

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

- Une étude ouverte et en chassé-croisé, menée chez 16 patients, démontre que la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg de saxagliptine est bioéquivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unique quotidienne 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 %.

<p>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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

- Une étude ouverte et en chassé-croisé, menée chez 96 patients, démontre que la prise unique d'un comprimé de 2,5 mg – 500 mg de Komboglyze<sup>MC</sup> est bioéquivalente à la prise concomitante d'une dose unique des deux constituants aux mêmes teneurs pris séparément. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la SSC de la concentration sérique en fonction du temps de Komboglyze<sup>MC</sup> 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 comprise entre 80 % et 125 %.

À la lumière de ces résultats, Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre Komboglyze<sup>MC</sup> et l'association libre de la saxagliptine et de la metformine.

En plus de ces données, une étude non publiée s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un placebo évalue l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine à une dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour en ajout à la metformine. L'étude est menée chez 160 patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine. L'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) moyenne à l'inclusion est de 7,95 %. Après 12 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L'HbA<sub>1c</sub> diminue de ■■■ % chez les patients traités avec la teneur de 2,5 mg de saxagliptine alors qu'elle diminue de ■■■ % chez ceux recevant le placebo, pour une différence de ■■■ % ( $p = ■■■$ ).
- L'innocuité de la saxagliptine est semblable à celle du placebo.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 12 semaines, l'usage de la dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour mène à une amélioration des valeurs glycémiques lorsqu'utilisée en association avec la metformine.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. Toutefois, l'ampleur de la diminution différentielle d'HbA<sub>1c</sub> est considérée comme faible. Cela pourrait être attribuable à la courte durée de l'étude et à son faible nombre de patients. L'INESSS considère que les données d'efficacité ayant mené à la reconnaissance antérieure de la valeur thérapeutique de l'association de la saxagliptine avec la metformine sont plus robustes que cette étude non publiée.

**En conclusion**, bien qu'on ne dispose d'aucune étude clinique évaluant l'efficacité des comprimés de Komboglyze<sup>MC</sup>, les bénéfices de la saxagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS. Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Komboglyze<sup>MC</sup> comparativement à l'association libre de ses constituants. L'INESSS est d'avis que Komboglyze<sup>MC</sup> satisfait donc 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 Komboglyze<sup>MC</sup> est de 85 \$ pour les trois teneurs. Celui de l'association libre de ses constituants varie de 90 \$ à 94 \$. Celui des autres associations à doses fixes d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine est de 91 \$ pour Janumet<sup>MC</sup> et de 80 \$ pour Jentaduet<sup>MC</sup>, pour toutes les teneurs. Ces coûts incluent le coût moyen 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 soumet une analyse non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire entre Komboglyze<sup>MC</sup> et les associations libres des composantes séparées de la saxagliptine avec la metformine, de la sitagliptine avec la metformine, de la linagliptine avec la metformine et de Janumet<sup>MC</sup>. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- s'appuie sur des données cliniques d'efficacité obtenues avec la saxagliptine et la metformine administrées séparément ainsi que sur les données de bioéquivalence avec Komboglyze<sup>MC</sup>;
- se base sur une comparaison selon la dose quotidienne recommandée de l'inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine déterminée par la monographie des produits;
- est réalisée selon une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs en médicaments sont comparés.

Deux approches de comparaison des coûts sont présentées par le fabricant dont une comparaison du coût quotidien et mensuel de traitement basé sur la dose recommandée de chacun des médicaments et une comparaison basée sur le coût moyen pondéré de l'ensemble des teneurs de chaque produit. Parmi ces approches, seule la comparaison du coût quotidien n'a pas été 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 Komboglyze<sup>MC</sup> à l'association libre et aux associations à doses fixes indiquées pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte**

Komboglyze <sup>MC</sup> comparé à :	Posologie	Fabricant <sup>a</sup>	INESSS <sup>b,c</sup>	
<b>Association libre de la saxagliptine et de la metformine</b>				
		<b>Coût mensuel</b>		
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	█ \$	89,52 \$	
5 mg et 850 mg		█ \$	93,99 \$	
5 mg et 1 000 mg		█ \$	93,04 \$	
		<b>Différentiel de coût mensuel</b>		
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	█ \$	-4,82 \$	
5 mg et 850 mg		█ \$	-9,29 \$	
5 mg et 1 000 mg		█ \$	-8,34 \$	
<b>Janumet<sup>MC</sup> (sitagliptine/metformine)<sup>d</sup></b>				
		<b>Coût mensuel</b>		
50 mg – 500 mg 50 mg – 850 mg 50 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	█ \$	90,70 \$	
		<b>Différentiel de coût mensuel</b>		
Toutes les teneurs		2 fois par jour	█ \$	-6,00 \$
<b>Jentaduetto<sup>MC</sup> (linagliptine/metformine)<sup>d</sup></b>				
		<b>Coût mensuel</b>		
2,5 mg – 500 mg 2,5 mg – 850 mg 2,5 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	█	79,52 \$	
		<b>Différentiel de coût mensuel</b>		
Toutes les teneurs		2 fois par jour	█	5,18 \$

- a Ce coût inclut la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 % et le coût des services professionnels du pharmacien de 8,63 \$ par ordonnance de 30 jours.
- b Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien établi à 8,50 \$ par ordonnance.
- c Calculs des coûts tenant compte du prix de vente garanti des médicaments à 4 décimales
- d Aucune comparaison avec le coût des composantes séparées de Janumet<sup>MC</sup> et de Jentaduetto<sup>MC</sup> n'a été retenue. Notons que Jentaduetto<sup>MC</sup> fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux.

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 Komboglyze<sup>MC</sup> est reconnue comme étant semblable à celle des autres inhibiteurs de la DPP-4 utilisés en association avec la metformine. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Notons que le différentiel du coût de traitement mensuel indique que le coût de traitement de Komboglyze<sup>MC</sup> est inférieur à celui de l'association libre de ses constituants et à celui de Janumet<sup>MC</sup>, mais qu'il est supérieur à celui de Jentaduetto<sup>MC</sup>.

Par ailleurs, l'INESSS a déterminé qu'une certaine proportion des patients qui reçoivent Janumet<sup>MC</sup> obtiennent de façon concomitante des ordonnances supplémentaires de metformine pour des périodes de temps variables. Par conséquent, comme Komboglyze<sup>MC</sup> contient des doses quotidiennes fixes de metformine et que certains patients peuvent nécessiter des doses quotidiennes de metformine ne correspondant pas à ces teneurs, l'INESSS est d'avis qu'une

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).

comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine est également appropriée.

En effet, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1<sup>er</sup> avril 2012 au 31 mars 2013, l'INESSS a déterminé que la majorité des ordonnances de metformine prises en concomitance avec des ordonnances de saxagliptine contiennent des doses quotidiennes de metformine permettant le transfert vers l'une des trois teneurs de Komboglyze<sup>MC</sup>. Toutefois, environ 31 % 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 Komboglyze<sup>MC</sup>. 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 Komboglyze<sup>MC</sup> serait moins élevé de 5,29 \$ par mois que celui de l'association libre de ses constituants.

**En conclusion**, malgré que la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Komboglyze<sup>MC</sup> est plus cher que Jentaduo<sup>MC</sup>, celui-ci est moins cher que Janumet<sup>MC</sup> de 6 \$ par mois. Il est également moins cher que l'association libre de ses constituants d'environ 5 \$ à 9 \$ 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 Komboglyze<sup>MC</sup> est moins coûteux d'environ 5 \$ par mois par rapport à l'usage actuel de l'association libre de ses constituants. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que Komboglyze<sup>MC</sup> 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 Komboglyze<sup>MC</sup> 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 des inhibiteurs de la DPP-4 consécutive à l'arrivée de Komboglyze<sup>MC</sup>. L'analyse est fondée sur [REDACTED] et le [REDACTED]. 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] utilisées en fonction des doses 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 Komboglyze<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			\$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			\$
INESSS <sup>a</sup>	RAMQ	-131 763 \$	-1 099 265 \$	-1 423 510 \$	-2 654 538 \$

a 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 l'association libre de la saxagliptine et de la metformine, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les constats et hypothèses suivants :

- des parts de marché basées sur la proportion des ordonnances de saxagliptine utilisée en concomitance avec la metformine selon les données de facturation de la RAMQ pour la période d'avril 2012 à mars 2013;
- l'évolution des parts de marché basées sur l'expérience à la suite de l'inscription de Janumet<sup>MC</sup>.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 2,7 M\$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription de Komboglyze<sup>MC</sup>.

### 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 associés 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 saxagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS.
- Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Komboglyze<sup>MC</sup> comparativement à l'association libre de ses constituants.
- Malgré que la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Komboglyze<sup>MC</sup> est plus cher que Jentaduo<sup>MC</sup>, celui-ci est moins cher que Janumet<sup>MC</sup> de 6 \$ par mois.
- De plus, l'analyse du coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine indique que Komboglyze<sup>MC</sup> est moins coûteux d'environ 5 \$ 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 l'ajout de Komboglyze<sup>MC</sup> 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;

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).

- et
- lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois;

**PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE**

- **DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et coll.** The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1649-55.

*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).