

JANUMET^{MC} XR – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Janumet XR

Dénomination commune : Sitagliptine/metformine

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé Longue Action

Teneur : 50 mg – 1 000 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

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 pré-mélangée, 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) sont déjà inscrites à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions : linagliptine/metformine (Jentadueto^{MC}), sitagliptine/metformine (Janumet^{MC}) et saxagliptine/metformine (Komboglyze^{MC}). De plus, l'association alogliptine/metformine (Kazano^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Seule de la metformine IR est inscrite aux listes. Un avis de conformité a été émis pour 3 teneurs de Janumet^{MC} XR, soit 50 mg – 500 mg, 50 mg – 1 000 mg et 100 mg – 1 000 mg. Cependant, le fabricant a demandé l'inscription uniquement pour le comprimé de 50 mg – 1 000 mg. Il s'agit de la première évaluation de Janumet^{MC} XR 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 sitagliptine, seule ou en association avec la metformine IR, pour le traitement du diabète de type 2. Puisque la metformine à libération prolongée (XR) n'a jamais été évaluée, l'INESSS doit procéder à son évaluation ainsi qu'à l'analyse des études de bioéquivalence non publiées soumises par le fabricant afin de pouvoir statuer sur la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR.

Metformine XR

Parmi les publications analysées, celle de Schwartz (2006) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la metformine XR commercialisée sous le nom de Glumetza^{MC}. Il s'agit d'une étude de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée

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).

de 24 semaines. Elle compare l'efficacité et l'innocuité chez 3 groupes recevant de la metformine XR à celles chez un groupe recevant de la metformine IR :

- metformine XR 1 500 mg une fois par jour;
- metformine XR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour (500 mg le matin et 1 000 mg le soir);
- metformine XR 2 000 mg une fois par jour;
- metformine IR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour (500 mg le matin et 1 000 mg le soir).

Tous les patients ont commencé leur traitement avec une dose de 1 000 mg de metformine par jour, qui a été titrée par la suite sur une période de 2 à 3 semaines jusqu'à l'atteinte de leur dose attitrée. L'objectif principal est la différence moyenne d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), entre la semaine 24 et la valeur de base, pour les groupes recevant la metformine XR comparativement à celui recevant la metformine IR. Pour que la metformine XR soit considérée comme non inférieure à la metformine IR, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,4 % de la différence des groupes ne doit pas être plus grande que 0,4 %. Les principaux résultats sont les suivants :

- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 1 500 mg une fois par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,03 % (IC98,4 % : -0,32 % à 0,26 %; p = 0,013).
- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,04 % (IC98,4 % : -0,33 % à 0,25 %; p = 0,013).
- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 2 000 mg une fois par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,36 % (IC98,4 % : -0,65 % à -0,06 %; p = 0,013).
- Plus de nausées sont rapportées dans le groupe recevant la metformine IR comparativement aux groupes recevant la metformine XR durant la première semaine de titration (p = 0,05).
- La proportion des effets indésirables est similaire dans tous les groupes, les problèmes gastro-intestinaux étant les événements les plus fréquemment rapportés.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable. À 24 semaines, la non-infériorité de la metformine XR aux 3 posologies étudiées comparativement à la metformine IR à une dose quotidienne de 1 500 mg est démontrée. De plus, son profil d'innocuité est semblable à celui de la formulation IR. Toutefois, l'étude ne vient pas appuyer l'avantage que devrait présenter la formulation à libération prolongée de metformine. En effet, la matrice de la metformine XR, en libérant de façon prolongée le médicament, devrait permettre une absorption plus proportionnelle à la dose comparativement à la metformine IR. Cela pourrait laisser croire que lors d'un transfert de la metformine IR vers la metformine XR, une plus faible dose de metformine XR serait nécessaire pour obtenir le même effet ou pour éviter des effets indésirables. Or, les conséquences cliniques d'une absorption augmentée liée à la libération prolongée de la metformine XR ne concordent pas avec ce qui a été vu dans cette étude.

En résumé, les données de cette étude montrent que la metformine XR est non inférieure à la metformine IR. Toutefois, certaines préoccupations demeurent concernant la dose à utiliser lors du transfert de la metformine IR vers la metformine XR puisque l'étude clinique n'a pas évalué cet aspect.

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).

Janumet^{MC} XR

Les résultats des études de bioéquivalence soumises portent sur la comparaison de Janumet^{MC} XR avec une administration concomitante de Januvia^{MC} et de Glumetza^{MC}. L'avis de conformité de Santé Canada a été émis sur la base de ces études. Bien que la bioéquivalence ait été reconnue par ce dernier, l'INESSS est préoccupé par certains résultats. Ceux-ci concernent l'aire sous la courbe et la concentration maximale (Cmax) entre la metformine XR contenue dans Janumet^{MC} XR et dans Glumetza^{MC}. En effet, certaines valeurs obtenues frôlent et même dépassent la borne supérieure de l'intervalle de confiance établie pour déterminer la bioéquivalence. Cela laisse présager que, lors d'un transfert de la metformine IR vers Janumet^{MC} XR, une plus faible dose de metformine XR pourrait être nécessaire pour obtenir le même effet ou pour éviter des effets indésirables compte tenu des résultats obtenus avec Glumetza^{MC}.

Pertinence

Le fabricant a soumis une seule teneur de son produit, soit le 50 mg – 1 000 mg. La posologie quotidienne usuelle de la sitagliptine est de 100 mg et celle de la metformine varie entre 500 mg et 2 550 mg, divisée en 1 à 3 prises. Au regard de la teneur soumise de Janumet^{MC} XR, une administration de 2 comprimés 1 fois par jour est nécessaire pour respecter la dose quotidienne de sitagliptine. Cela implique une administration de 2 000 mg de metformine XR. Cette utilisation n'est pas adaptée à la posologie usuelle de la metformine. En effet, selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2014, il ressort qu'environ 15 % des ordonnances de metformine IR correspondraient à une dose quotidienne de 2 000 mg. De plus, 42 % à 60 % des ordonnances pour une association combinant la metformine IR et un inhibiteur de la DPP-4 correspondraient à une dose quotidienne de 2 000 mg de metformine. Par conséquent, l'INESSS se questionne sur la pertinence d'avoir une seule teneur disponible pour le traitement d'une maladie chronique qui nécessite des ajustements posologiques.

En conclusion, l'INESSS ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR puisqu'il est préoccupé par plusieurs éléments. Tout d'abord, certaines inquiétudes demeurent concernant la dose à utiliser lors du transfert de la metformine IR vers la metformine XR puisque l'étude clinique n'a pas évalué cet aspect. De plus, certaines valeurs de bioéquivalence obtenues frôlent et même dépassent la borne supérieure de l'intervalle de confiance établie et l'effet clinique de cette différence ne peut pas être évalué. Finalement, la demande d'inscription est seulement pour la teneur de 50 mg – 1 000 mg, ce qui est peu adapté au traitement du diabète de type 2, une maladie chronique et évolutive qui nécessite des ajustements posologiques.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Janumet^{MC} XR sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **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 <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).
--