

KAZANO^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Kazano

Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : Takeda

Forme : Comprimé

Teneurs : 12,5 mg – 500 mg, 12,5 mg – 850 mg et 12,5 mg – 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kazano^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé l'alogliptine et la metformine. L'alogliptine (Nesina^{MC}) est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). La metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques) représente le traitement pharmacologique oral de première intention du diabète de type 2. Cette association est indiquée « pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un diabète sucré de type 2 :

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine ou chez les patients qui sont déjà traités par l'association d'alogliptine et de metformine;
- en association avec la pioglitazone lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une bithérapie par la metformine et la pioglitazone ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec l'insuline, lorsque l'insuline et la metformine ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.»

Trois hypoglycémisants oraux, linagliptine/metformine (Jentadueto^{MC}), saxagliptine/metformine (Komboglyze^{MC}) et sitagliptine/metformine (Janumet^{MC}), sont présentement inscrits à la section des médicaments d'exception. L'alogliptine fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Kazano^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS reconnaît dans les présents travaux la valeur thérapeutique de l'alogliptine en association avec divers hypoglycémisants oraux ainsi qu'avec l'insuline sur la base des études de Bosi (2011), de Nauck (2009), de Pratley (février et octobre 2009) et de Rosenstock (2009). Les teneurs de chaque principe actif de Kazano^{MC} font partie des doses thérapeutiques déjà reconnues pour chacune de ses composantes.

De plus, l'essai de Pratley (2014) a été retenu afin d'évaluer directement l'efficacité et l'innocuité des comprimés de Kazano^{MC}. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Kazano^{MC} à celles de chacune de ses composantes. Cette étude inclut 784 personnes atteintes de diabète de type 2. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 8,5 % chez 60 % des sujets. Les sujets sont répartis dans

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'un des 7 groupes suivants : alogliptine 12,5 mg ou alogliptine 25 mg, metformine 500 mg ou metformine 1 000 mg, Kazano^{MC} 12,5 mg - 500 mg, Kazano^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg ou placebo. Les sujets peuvent recevoir une sulfonylurée à titre de traitement de secours. Le paramètre d'évaluation principal est la différence de la moyenne des moindres carrés de l'HbA1_c par rapport aux valeurs de base. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Pratley (2014) à la semaine 26

	Kazano ^{MC} 12,5 mg - 500 mg BID ^a (n = 111)	Kazano ^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg BID ^a (n = 114)	Alogliptine 12,5 mg BID ^a (n = 113)	Alogliptine 25 mg DIE ^b (n = 112)	Metformine 500 mg BID ^a (n = 114)	Metformine 1 000 mg BID ^a (n = 111)	Placebo (n = 109)
HbA1 _c ^c (valeur p) ^d	-1,22 % (p < 0,001)	-1,55 % (p < 0,001)	-0,56 %	-0,52 %	-0,65 %	-1,11 %	0,15 %
HbA1 _c < 7 % (valeur p) ^d	47,1 % (p < 0,01)	59,5 % (p < 0,01)	20,2 %	20,2 %	27,2 %	34,3 %	3,9 %
Hypoglycémie ^e	2	6	6	2	2	7	1

a Deux fois par jour

b Une fois par jour

c Différence de la moyenne des moindres carrés de l'hémoglobine glyquée par rapport aux valeurs de base exprimée en pourcentage de patients

d Traitements combinés comparativement aux monothérapies

e Nombre de patients ayant eu ≥ 1 épisode d'hypoglycémie, peu importe le degré de gravité

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate malgré l'absence de groupes recevant les comprimés d'alogliptine 12,5 mg associés aux comprimés de metformine 500 mg ou 1 000 mg, administrés deux fois par jour. Malgré cette limite, les experts concluent que Kazano^{MC} 12,5 mg - 500 mg et Kazano^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg administrés deux fois par jour entraînent un bénéfice clinique supérieur à celui de l'alogliptine ainsi qu'à celui de la metformine, aux doses quotidiennes correspondantes. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été constaté.

Besoin de santé

Trois associations médicamenteuses combinant un inhibiteur de la DPP-4 à la metformine sont déjà inscrites en médicament d'exception. Par conséquent, Kazano^{MC} ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire parmi ces associations. Il est à noter que ces 3 associations ne possèdent pas d'indications reconnues pour leur paiement aux listes de médicaments, en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline.

En conclusion, l'INESSS reconnaît dans les présents travaux la valeur thérapeutique de l'alogliptine en association avec la metformine, auxquelles s'ajoutent ou non la pioglitazone ou l'insuline, pour le traitement du diabète de type 2. Les teneurs de chaque principe actif de Kazano^{MC} font partie des doses thérapeutiques déjà reconnues pour chacun des constituants. Kazano^{MC} entraîne un bénéfice clinique supérieur à celui de ses composantes administrées en monothérapie. Ainsi, sa valeur thérapeutique est reconnue.

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).

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

Le prix d'un comprimé de Kazano^{MC}, quelle que soit la teneur, est de 1,15 \$; son coût mensuel de traitement est de 78 \$. Il est moins élevé que celui des 3 autres associations d'un inhibiteur de la DPP-4 avec de la metformine, soit linagliptine/metformine (79 \$), saxagliptine/metformine (85 \$) et sitagliptine/metformine (91 \$). De plus, il est moins élevé que le coût de traitement de la prise concomitante de ses composantes (84 \$ à 88 \$). Ces coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien.

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 pour toutes les indications demandées entre Kazano^{MC} et les autres associations regroupant un inhibiteur de la DPP-4 et la metformine. Seul le coût mensuel de traitement, qui inclut le coût en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, est pris en considération. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec le produit est [REDACTED] à celui des comparateurs retenus.

Analyse de minimisation des coûts comparant Kazano^{MC} aux autres associations constituées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine pour le traitement du diabète de type 2

	Coût de traitement mensuel ^a	
	Fabricant ^b	INESSS ^c
Kazano ^{MC} (alogliptine/metformine)	[REDACTED] \$	78 \$
Jentaduo ^{MC} (linagliptine/metformine)	[REDACTED] \$	79 \$
Komboglyze ^{MC} (saxagliptine/metformine)	[REDACTED] \$	85 \$
Janumet ^{MC} (sitagliptine/metformine)	[REDACTED] \$	91 \$
Pondéré des comparateurs	[REDACTED] \$ ^d	91 \$ ^e

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant

b Inclut le coût des services professionnels du pharmacien (8,35 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

c Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,62 \$)

d Coût moyen pondéré calculé à partir des réclamations de la base de données IMS-Brogan (3^e trimestre 2012 au 2^e trimestre 2013)

e Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014

Une analyse de minimisation des coûts est jugée adéquate puisque l'INESSS reconnaît que Kazano^{MC} possède une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres associations composées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine. Il ressort de cette comparaison que le coût de traitement mensuel avec le produit à l'étude est inférieur à celui de ses comparateurs. De plus, en tenant compte du coût des services professionnels du pharmacien, le coût mensuel du traitement avec Kazano^{MC} (78 \$) est moins élevé que celui correspondant à la prise concomitante des composantes séparées de l'association (84 \$ à 88 \$). Au regard de l'indication en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline, la comparaison de Kazano^{MC} avec les autres associations ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces dernières n'a pas été évaluée par l'INESSS. Ainsi, Kazano^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique, selon certaines conditions.

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'ajout du produit à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* se traduirait par des économies sur le budget de la RAMQ d'environ 125 000 \$ au cours des 3 premières années suivant son inscription, selon certaines conditions.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Kazano^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la 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

- **Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, et coll.** Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96.
- **Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):46-55.
- **Pratley RE, Fleck PR, Wilson CA.** Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7) :613-21.
- **Pratley, RE, Kipnes MS, Fleck PR, et coll.** Alogliptin Study. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009 feb;11(2):167-76.
- **Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cur. Med. Research and opinion* 2009 oct;25(10): 2361–71.
- **Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et coll.** Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia *Diabetes. Obesity and Metabolism* 2009;11(12):1145–1152.

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).