

NESINA^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Nesina

Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')

Fabricant : Takeda

Forme : Comprimé

Teneurs : 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alogliptine est un antidiabétique oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Son effet sur la glycémie résulte du prolongement de l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. Elle est indiquée pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète de type 2 :

- En monothérapie, comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients auxquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.
- En association avec la metformine, une sulfonyleurée, la pioglitazone, l'association metformine et pioglitazone ou l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime alimentaire et l'activité physique et ces derniers ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement du diabète de type 2, dont 3 inhibiteurs de la DPP-4 : la linagliptine (Trajenta^{MC}), la saxagliptine (Onglyza^{MC}) et la sitagliptine (Januvia^{MC}). De plus, une association alogliptine/metformine (Kazano^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Nesina^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais de DeFronzo (2008), de Nauck (2009), de Pratley (février 2009, octobre 2009), de Rosenstock (2009) et de White (2013) ont été retenus. De plus, une méta-analyse en réseau (Craddy 2014) a été considérée.

Monothérapie

L'étude de DeFronzo est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à la teneur de 12,5 mg à celles de la teneur de 25 mg ainsi qu'au placebo chez 329 personnes diabétiques de type 2. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ est de 7,9 %. À 26 semaines, les résultats sont les suivants :

- L'HbA_{1c} est diminuée, respectivement, de 0,56 %, 0,59 % et 0,02 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine est comparée au placebo.

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).

- La proportion de sujets présentant au moins une hypoglycémie varie de 2 % à 3 % dans les 3 groupes. Aucune hypoglycémie grave n'a été constatée.

La méthodologie de l'étude est jugée acceptable. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'usage de l'alogliptine en monothérapie permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement au placebo, sans provoquer d'hypoglycémie grave. Toutefois, l'ampleur de ces résultats est jugée modeste.

Association avec la metformine

L'étude de Nauck est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine aux teneurs de 12,5 mg et de 25 mg, à celles du placebo chez 527 personnes diabétiques de type 2. Les sujets reçoivent au moins 1 500 mg de metformine par jour. L'HbA_{1c} moyenne au départ varie de 7,9 % à 8 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- La moyenne des moindres carrés de l'HbA_{1c} est diminuée de 0,6 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg et 25 mg comparativement à une diminution de 0,1 % chez ceux recevant le placebo, $p < 0,001$.
- La proportion de sujets présentant des hypoglycémies légères à modérées est faible et comparable dans les 3 groupes. Aucune hypoglycémie grave n'a été constatée.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'ajout de l'alogliptine à la metformine permet de réduire de façon cliniquement significative l'HbA_{1c}, sans provoquer d'hypoglycémie grave.

Association avec une sulfonylurée

L'étude de Pratley (février 2009) est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à celles du placebo chez 500 sujets diabétiques de type 2. Ces sujets n'ont pas atteint un contrôle glycémique adéquat (HbA_{1c} < 7 %) avec une sulfonylurée, soit le glyburide à une dose quotidienne médiane de 10 mg. Par la suite, les sujets ont été répartis pour recevoir l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg ou un placebo, en association avec le glyburide. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 8,1 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- La moyenne des moindres carrés de l'HbA_{1c} est diminuée, respectivement, de 0,39 % et de 0,53 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg et l'alogliptine 25 mg tandis qu'elle est augmentée de 0,1 % chez les sujets recevant le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine aux 2 teneurs est comparée au placebo.
- La proportion de sujets présentant au moins un épisode d'hypoglycémie est, respectivement, de 16 %, 10 % et 11 % chez les sujets qui reçoivent l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. Seuls les sujets qui reçoivent le placebo ou l'alogliptine 12,5 mg présentent un épisode d'hypoglycémie grave, soit une proportion de 1 % des sujets dans ces 2 groupes.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'utilisation de l'alogliptine 12,5 mg et 25 mg en association avec une sulfonylurée permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative sans augmenter le risque d'hypoglycémie grave.

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).

Association avec l'insuline

L'étude de Rosenstock est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine aux teneurs de 12,5 mg et de 25 mg à celles du placebo chez 390 sujets diabétiques de type 2. Ces sujets n'ont pas atteint un contrôle glycémique avec l'insuline (environ 55 unités par jour) associée ou non avec la metformine. Les doses d'insuline et de metformine sont stables tout au long de l'étude. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 9,3 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- L'HbA_{1c} est diminuée respectivement de 0,63 %, 0,71 % et 0,13 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine aux 2 teneurs est comparée au placebo.
- La proportion de sujets présentant au moins un épisode d'hypoglycémie est de 27 % dans les groupes recevant l'alogliptine 12,5 mg et l'alogliptine 25 mg, alors qu'elle est de 24 % dans le groupe recevant le placebo.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Cependant, l'INESSS déplore le manque de détail concernant le type d'insuline utilisé. À noter que le devis de l'étude ne permettait pas la titration de l'insuline, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique, mais facilite la comparaison entre les groupes. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'utilisation de l'alogliptine en association avec l'insuline, avec ou sans metformine, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative.

Association avec la pioglitazone

L'étude de Pratley (octobre 2009) est un essai dont le devis est semblable à celui des études présentées précédemment. L'association alogliptine et pioglitazone, avec ou sans metformine, est évaluée. Les principaux résultats à 26 semaines démontrent que l'ajout de l'alogliptine à la pioglitazone permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative sans provoquer davantage d'épisodes d'hypoglycémie. Quelques événements cardiaques sont signalés avec l'association. Les bénéfices sur la glycémie s'appliquent également à l'association alogliptine/metformine/pioglitazone évaluée pendant 52 semaines (Bosi 2011). Toutefois, dans cette étude aucun événement cardiovasculaire n'est signalé.

Comparaison avec l'ensemble des inhibiteurs de la DPP-4

Une méta-analyse en réseau (Craddy) compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à celles notamment de la linagliptine, de la saxagliptine et de la sitagliptine, en monothérapie ou administrées en association avec d'autres hypoglycémisants oraux ou avec l'insuline. Les données proviennent de 83 études contrôlées, à répartition aléatoire. Les résultats ne démontrent pas de différences significatives entre les inhibiteurs de la DPP-4 pour ce qui est de la différence moyenne d'HbA_{1c} ou de poids, par rapport aux valeurs de base. Plusieurs limites méthodologiques sont identifiées, telle une hétérogénéité importante quant à la durée des études, aux valeurs de base de l'HbA_{1c} et aux agents comparateurs utilisés. Néanmoins, les experts considèrent que les résultats de cette méta-analyse viennent appuyer leur avis, soit que l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine semblent comparables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4.

Pertinence des teneurs de 6,25 mg et de 12,5 mg

Les personnes atteintes de type 2 présentent fréquemment au cours de leur vie une néphropathie (CDA 2013). Or, à mesure que la fonction rénale décroît, les options thérapeutiques destinées à améliorer le contrôle glycémique se font plus rares. Deux études

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).

pharmacocinétiques non publiées ont montré que pour maintenir une exposition systémique à l'alogliptine semblable à celle observée chez les personnes dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 6,25 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. La teneur de 12,5 mg est destinée aux personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée et celle-ci fait l'objet d'une évaluation dans les études cliniques.

Mortalité et morbidité cardiovasculaires

Plusieurs organismes de réglementation exigent une évaluation globale du risque cardiovasculaire pour tous les nouveaux hypoglycémifiants. L'étude de non infériorité de White évalue le risque de l'alogliptine chez 5 380 personnes diabétiques de type 2 ayant présenté un infarctus du myocarde aigu ou de l'angine instable ayant nécessité une récente hospitalisation. Les principaux résultats à 18 mois (durée médiane) démontrent que le risque combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire-cérébral non mortel) est semblable entre les diabétiques qui reçoivent l'alogliptine et ceux qui reçoivent un placebo. Toutefois la courte durée de l'étude ne permet pas d'évaluer le risque cardiovasculaire de l'alogliptine à long terme.

Besoin de santé

L'alogliptine serait le quatrième inhibiteur de la DPP-4 à être inscrit aux listes de médicaments. Les données portent à croire que son efficacité et son innocuité sont comparables à celles des autres produits de cette classe pharmacologique. Par conséquent, l'alogliptine ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique. Il est à noter que les 3 autres inhibiteurs de la DPP-4 ne possèdent pas d'indication reconnue pour leur paiement aux listes de médicaments, en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'alogliptine en monothérapie ou en association avec des hypoglycémifiants oraux ou avec l'insuline. Les résultats des études démontrent que l'alogliptine permet d'améliorer de façon modeste le contrôle glycémique, sans causer d'épisodes d'hypoglycémie majeure. Afin de correspondre aux pratiques cliniques, l'étude de l'association metformine/sulfonylurée/alogliptine aurait été d'intérêt. Les experts considèrent que les résultats de la méta-analyse viennent appuyer leur avis, soit que l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine semblent comparables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4.

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

Le prix d'un comprimé d'alogliptine, quelle que soit la teneur, est de 2,10 \$; son coût mensuel de traitement est de 63 \$. Il est moins élevé que celui de la linagliptine (68 \$), de la saxagliptine (69 \$) et de la sitagliptine (79 \$). Cependant, il est supérieur à celui de la metformine et des sulfonylurées (5 \$ à 23 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle est basée sur un profil d'efficacité et d'innocuité jugé similaire pour toutes les indications demandées entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4. 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 l'alogliptine est [REDACTED] à celui des comparateurs retenus.

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 l'alogliptine aux autres inhibiteurs de la DPP-4 pour le traitement du diabète de type 2

	Coût de traitement mensuel ^a	
	Fabricant ^b	INESSS ^c
Alogliptine	\$	63 \$
Linagliptine	\$	68 \$
Saxagliptine	\$	69 \$
Sitagliptine	\$	79 \$
Pondéré des comparateurs	\$ ^d	73 \$ ^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 Exclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
d Coût moyen pondéré calculé à partir des réclamations de la base de données IMS-Brogan pour la période allant du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 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 l'alogliptine possède une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4. Il ressort de cette comparaison que le coût de traitement mensuel avec le produit à l'étude est inférieur à celui de ses comparateurs, lorsque tous sont administrés en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée ou la metformine. Au regard des autres indications, soit en association avec l'insuline ou avec la pioglitazone, la comparaison entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces derniers n'a pas été évaluée par l'INESSS. Ainsi, Nesina^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'il est utilisé en monothérapie, en association avec la metformine ou en association avec une sulfonylurée.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'alogliptine, le fabricant a présenté une analyse basée sur des données historiques d'ordonnances des inhibiteurs de la DPP-4. Il est estimé qu'environ ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché seraient détenues par ce médicament au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient des ■■■■.

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

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles				■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées				■■■ \$
INESSS	RAMQ	-60 812 \$	-137 371 \$	-211 974 \$	-410 157 \$	

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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).

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, une modification a été apportée au regard de l'évolution du marché des inhibiteurs de la DPP-4 actuellement inscrits. Dans son scénario, l'INESSS a extrapolé les parts de marché à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 mars 2014; ceci a un effet considérable sur les coûts totaux comparativement au scénario du fabricant. Sur cette base, il ressort que des économies de près de 410 000 \$ au budget de la RAMQ seraient anticipées au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'alogliptine.

RECOMMANDATION

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

- L'alogliptine en monothérapie ou en association avec des hypoglycémifiants oraux ou avec l'insuline améliore le contrôle glycémique sans causer d'épisode d'hypoglycémie grave.
- L'alogliptine a une activité hypoglycémifiante semblable à celle des autres inhibiteurs de la DPP-4.
- Le coût de traitement mensuel avec l'alogliptine (63 \$) est inférieur à celui des autres inhibiteurs de la DPP-4 (68 \$ à 79 \$). Cela permet de reconnaître son efficacité en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonurée.
- Au regard de l'indication en association avec l'insuline ou avec la pioglitazone, la comparaison entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces derniers n'a pas été évaluée par l'INESSS.
- 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 410 000 \$ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Nesina^{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 :
 - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonurée sont contre-indiquées ou non tolérées;
 - ou
 - en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - ou
 - en association avec une sulfonurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

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.
- **Canadian Diabetes Association (CDA).** Chronic Kidney Disease Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl1): 227p. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2014] <http://guidelines.diabetes.ca/fullguidelines>.
- **Craday P, Palin HJ, Johnson KI et coll.** Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014 Jun;5(1):1-41.

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).

- **DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31(12):2315-7.
- **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, 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.
- **White WB, Cannon CP, Heller SR, et coll.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.

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).