



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

JENTADUETO 2,5 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 266 606-8)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

linagliptine / metformine

Code ATC : A10BD11 (Association d'antidiabétiques oraux)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 20 juillet 2012

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

linagliptine / metformine

1.2. Indications thérapeutiques

« Traitement des patients adultes diabétiques de type 2 :

JENTADUETO est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients adultes déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine.

JENTADUETO est indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées. »

1.3. Posologie

« La posologie du traitement antihyperglycémiant par JENTADUETO doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 5 mg de linagliptine plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule, la dose initiale habituelle de JENTADUETO doit apporter la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) plus la metformine à la posologie déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la linagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la linagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par JENTADUETO doit être instauré aux doses de linagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie de JENTADUETO doit apporter la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque la linagliptine et le chlorhydrate de metformine sont utilisés en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Sujets âgés

La metformine étant éliminée par voie rénale, JENTADUETO doit être administré avec prudence chez les sujets âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 80 ans est limitée, la prudence est requise pour le traitement de cette population.

Insuffisance rénale

JENTADUETO ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) en raison de la présence de la substance active metformine (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

JENTADUETO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de la présence de la substance active metformine (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de JENTADUETO chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de JENTADUETO chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

JENTADUETO doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition adéquate de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Cependant, il ne doit pas prendre une dose double en une prise. Dans ce cas, la dose omise doit être sautée. »

1.4. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- acidocétose diabétique, pré-coma diabétique
- insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc
- insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

1.5. Principales mises en garde et précautions d'emploi majeures (cf RCP)

« Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Fonction rénale

La metformine est éliminée essentiellement par voie rénale. La créatininémie doit être contrôlée avant le début du traitement et régulièrement par la suite :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale

- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les patients âgés.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les sujets âgés. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Pancréatite

Depuis la commercialisation de la linagliptine, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après l'arrêt de la linagliptine. En cas de suspicion de pancréatite, JENTADUETO doit être arrêté. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

A : Voies digestives et métabolisme
 A10 : Médicaments du diabète
 A10B : Antidiabétiques, hors insuline
 A10BD : Association d'antidiabétiques oraux
 A10BD11 : linagliptine / metformine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

➤ les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), gliptines, indiqués en association à la metformine :

- JANUVIA/XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés (sitagliptine)
 SMR important, ASMR IV dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (Avis de la Commission de la transparence CT du 6 juin 2007 pour JANUVIA et du 19 décembre 2007 pour XELEVIA).
- GALVUS 50 mg, comprimés (vildagliptine)
 SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (Avis CT du 10 décembre 2008).
- ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés (saxagliptine)
 SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine (Avis CT du 2 décembre 2009).
- JALRA 50 mg, comprimés (vildagliptine)
 L'AMM de cette spécialité est une copie de celle de la spécialité GALVUS.
 SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (Avis CT du 7 septembre 2011).

- TRAJENTA 5 mg, comprimés pelliculés (linagliptine)
SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine¹. (Avis CT du 20 juin 2012).
- les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), gliptines, indiqués en association à la metformine et à un sulfamide :
 - JANUVIA/XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés (sitagliptine)
SMR important, ASMR V dans la prise en charge du diabète de type 2 en trithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine (Avis CT du 24 juin 2009)
 - TRAJENTA 5 mg, comprimés pelliculés (linagliptine)
SMR important, ASMR V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide (Avis CT du 20 juin 2012).
- les spécialités à base de metformine et leurs génériques :

GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg, 1 000 mg, comprimé, indiquées « dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique chez l'adulte (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux), chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent (en monothérapie ou en association à l'insuline). Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par le chlorhydrate de metformine en première intention, après échec du régime alimentaire. »

- les associations fixes gliptine/metformine :
 - JANUMET/VELMETIA 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg (sitagliptine/metformine) indiqué « chez les diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ; et en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »
SMR insuffisant pour le dosage 50 mg/850 mg
SMR important pour le dosage 50 mg/1 000 mg, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 29 avril 2009).
 - EUCREAS 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, (vildagliptine / metformine) indiqué « dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. »

¹ Pour rappel, le libellé de l'ASMR pour TRAJENTA (évaluation des associations libres en bithérapie et trithérapie) a été le suivant : « Le niveau de preuve des données chez les patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisamment optimal pour apprécier le bénéfice supplémentaire apporté par TRAJENTA dans ces populations. Il n'y a pas de données de niveau de preuve suffisant versus comparateurs actifs. L'efficacité semble être du même ordre de grandeur que les autres molécules de la classe et le profil de tolérance similaire. Aussi, la Commission de la transparence considère que TRAJENTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine et en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide. »

SMR insuffisant pour le dosage 50 mg/850 mg

SMR important pour le dosage 50 mg/1 000 mg, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 29 avril 2009).

- ICANDRA 50 mg/1 000 mg, (vildagliptine / metformine)
L'AMM de cette spécialité est une copie de celle de la spécialité EUCREAS.
SMR important, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 7 septembre 2011).
- KOMBOGLYZE 2,5 mg/1 000 mg, (saxagliptine/metformine) indiqué « chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. »
SMR important, ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément (Avis CT du 14 mars 2012).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En bithérapie orale en association à la metformine : chez les patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'un traitement oral à base de metformine en monothérapie :

- sulfamides hypoglycémiants,
- inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale : (acarbose - GLUCOR),
- répaglinide,
- analogues du GLP-1 par voie injectable : exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA)

- En trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale par metformine et sulfamides hypoglycémiants aux doses maximales tolérées :

- insulines,
- analogues du GLP-1 par voie injectable : exénatide (BYETTA) et liraglutide (VICTOZA)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement de JENTADUETO 2,5 mg/1 000 mg, association fixe linagliptine/metformine repose sur :

- une étude de pharmacocinétique (étude 1218.04) ayant démontré l'absence d'interaction entre la linagliptine² et la metformine,
- une étude (étude 1218.62) ayant démontré, après 12 semaines de traitement, chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule, la non infériorité, en association à la metformine, de l'administration de la linagliptine à la posologie de 2,5 mg 2 fois/jour à celle de 5 mg une fois par jour³,
- une étude ayant démontré la bioéquivalence entre l'association fixe linagliptine 2,5 mg/jour - metformine 1 000 mg/jour et l'association libre de chacun des principes actifs aux mêmes doses (étude 1288.1).

Les données d'efficacité clinique fournies par la firme sont celles relatives à l'association libre linagliptine - metformine et linagliptine – metformine - sulfamide. Ces données ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence⁴. Il s'agit de deux études de phase III, randomisées en double aveugle, versus placebo, réalisées en bithérapie en association à la metformine chez le patient insuffisamment contrôlé par la metformine seule (étude 1218.17) et en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine (étude 1218.18) et d'une étude de non infériorité versus comparateur actif, le glimépiride en association à la metformine (étude 1218.20).

Parmi les essais actuellement en cours, l'étude CAROLINA a pour objectif de démontrer la tolérance cardio-vasculaire de la linagliptine (comparaison de la linagliptine à un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, en termes de survenue d'événements cardio-vasculaires).

3.1. Données d'efficacité : rappel des conclusions de l'avis de la Commission pour la linagliptine à la posologie de 5 mg/j (TRAJENTA)

Pour le descriptif détaillé des données d'évaluation, se référer à l'avis TRAJENTA en date du 20 juin 2012.

« Une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c en faveur de la linagliptine par rapport au placebo a été observée :

- en bithérapie en association à la metformine à posologie non optimale (en moyenne de 1 900 mg/j) chez 701 patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/linagliptine et metformine/placebo est de -0,64% IC95% [-0,78 ; -0,50] $p < 0,0001$,

² Administrée à la posologie hors AMM de 10 mg/j

³ Cette étude, randomisée, en double aveugle, versus comparateur actif (hypothèse de non infériorité) et versus placebo, d'une durée de 12 semaines, a inclus 491 patients (44 dans le groupe placebo, 233 dans le groupe linagliptine 2,5 mg 2 fois/j et 224 dans le groupe linagliptine 5 mg 1 fois/j) insuffisamment contrôlés par metformine seule (71,3% des patients étaient précédemment traités par metformine), âgés en moyenne de 58,6 ans, à la limite de l'obésité (IMC moyen de 29,5 kg/m²) et avec un taux initial moyen d'HbA1c de 7,97%. Après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur des groupes de traitement par linagliptine (différence versus placebo de -0,74% IC95% [-0,97 ; -0,52] dans le groupe linagliptine 2,5 mg 2 fois/j, de -0,80% IC95% [-1,02 ; -0,58] dans le groupe linagliptine 5 mg 1 fois/j, $p < 0,0001$) a été observée en termes de réduction du taux d'HbA1c.

Dans la population per protocole, la borne supérieure de l'IC 95% de la différence en termes de réduction du taux d'HbA1c entre les groupes linagliptine (différence de 0,06% IC95% [-0,07 ; 0,19]) étant inférieure au seuil de non infériorité prédéfini (0,35%), la non infériorité de la linagliptine à la posologie de 2,5 mg 2 fois/j versus la linagliptine à la posologie de 5 mg/j a été démontrée.

⁴ Cf avis TRAJENTA du 20 juin 2012

- en trithérapie en association à un sulfamide et à la metformine chez 1 058 patients. En effet, après 24 semaines de traitement, la différence entre metformine/sulfamide/linagliptine et metformine/sulfamide/placebo est de -0,62% IC95% = [-0,73 ; -0,50%] p<0,0001.

Après 52 et 104 semaines de traitement, la non infériorité de l'association metformine/linagliptine a été établie par rapport à l'association metformine/sulfamide (glimépiride). Cependant, le niveau de preuve de cette non infériorité n'est pas optimal compte tenu des doses non maximales de glimépiride utilisées et des arrêts de traitement pour inefficacité plus fréquents dans le groupe metformine/linagliptine que dans le groupe metformine/glimépiride⁵.

En bithérapie, l'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%), a été atteint par 28,3% des patients du groupe linagliptine (n=513) et, 11,4% des patients du groupe placebo (n=175).

En trithérapie, le taux d'HbA1c < 7%, a été atteint par 31,2% des patients du groupe linagliptine (n=792) et 9,2% des patients du groupe placebo (n=263).

Le taux de patients répondeurs est faible.

Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez 133 patients en insuffisance rénale (sévère chez 92,6% patients du groupe linagliptine, 78,5 % des patients du groupe placebo), après 12 semaines de traitement, la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante avec linagliptine qu'avec placebo (différence de $-0,59 \pm 0,15\%$ IC 95% [-0,88, -0,29] p < 0,0001). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%) a été atteint par 18,2% des patients du groupe linagliptine, 9,7% des patients du groupe placebo. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec réserve pour les raisons suivantes :

- la majorité des patients était traitée par de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant alors que la linagliptine n'est pas indiquée en association à ces traitements
- la mesure de l'efficacité a été réalisée à 12 semaines
- l'ajustement des doses de traitements associés était autorisé après 12 semaines de traitement
- le nombre de patients évalués était faible (n=133)
- les arrêts de traitement étaient nombreux (environ 27% dans chaque groupe de traitement)
- Les patients atteints d'insuffisance rénale ont en général des antécédents de pathologie cardiovasculaire, or ce type de patients n'a pas été inclus dans l'étude.

Dans l'étude réalisée chez 241 patients âgés de plus de 70 ans, après 24 semaines de traitement, une diminution significative de 0,64% du taux d'HbA1c a été observée en faveur de la linagliptine comparée au placebo (IC95% [-0,81 ; -0,48%], p<0,0001). L'objectif thérapeutique (taux d'HbA1c < 7%) a été atteint par 41,9% des patients sous linagliptine et 11,5% des patients sous placebo. Néanmoins, la méthodologie de cette étude soulève quelques réserves (évaluation dans des situations qui ne sont pas celles de l'AMM, courte durée de l'étude, ajustement des doses de traitements associés, faible nombre de patients...). [...]

Globalement, l'effet de la linagliptine est conforme à la quantité d'effet observée au sein de la classe. Cet effet, en bithérapie et trithérapie, est modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c par rapport aux alternatives existantes⁶ mais du même ordre de grandeur que celui

⁵ Ces mêmes réserves ont été émises lors de l'évaluation de la sitagliptine (cf avis JANUVIA de la Commission de la transparence du 6 juin 2007).

⁶ Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- o -1 à -1,5% avec la metformine
- o -1 à -1,5% avec les sulfamides
- o -0,8% avec les glinides
- o -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases.

observé avec les autres gliptines^{7, 8, 9}. Les auteurs d'une méta-analyse ayant inclus 29 essais évaluant l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques ont conclu à une efficacité modeste de ces molécules (diminution du taux d'HbA1c par rapport au placebo de -0,74% IC 95% [-0,85 ; -0,62] pour les gliptines, non infériorité par rapport à des comparateurs actifs).

Il n'y a pas de comparaison directe entre linagliptine et saxagliptine en bithérapie ou trithérapie alors que les dates de développement l'auraient permis.

Aucune étude n'a montré une supériorité de la linagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence¹⁰. »

Il n'y a pas de données de morbi-mortalité mais deux études chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire ont été planifiées :

- CAROLINA (linagliptine versus glimépiride) chez 6 000 patients, évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires, est actuellement en cours ;
- CARMELINA (linagliptine versus placebo) chez environ 8 000 patients, évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires et rénaux, est actuellement en cours de préparation.

3.2. Données de tolérance

3.2.1. Rappel des conclusions de l'avis de la Commission pour la linagliptine à la posologie de 5 mg/j (TRAJENTA)

Pour le descriptif détaillé des données d'évaluation, se référer à l'avis TRAJENTA en date du 20 juin 2012.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables observés ont été des infections et des hypoglycémies (notamment dans les études réalisées en association à un sulfamide hypoglycémiant).

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend notamment le suivi des risques suivants : hypoglycémies, pancréatite, lésions cutanées (ulcération, érosion et nécrose cutanée) et réactions d'hypersensibilité sévères, infections opportunistes et dégradation de la fonction rénale.

3.2.2. Issues du RCP

« Les affections gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit et douleurs abdominales, apparaissent le plus souvent en début de traitement par JENTADUETO ou par la metformine et régressent spontanément dans la plupart des cas. A titre préventif, il est recommandé de prendre JENTADUETO en 2 doses quotidiennes pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale. [...]

En se basant sur l'expérience post-commercialisation de la linagliptine, par l'analyse des rapports des sources spontanées, l'angio-œdème (fréquence rare) et l'urticaire (fréquence rare) ont été identifiés comme effets indésirables additionnels. [...]

⁷ Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Renee E. Amori et al. JAMA 2007; 298 (2) : 194-206

⁸ Richter B. and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2

⁹ Don Dicker and al. DPP-4 inhibitors. Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care, 2011; 34, Supplement 2, 276-278

¹⁰ T. Karagiannis and al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

3.2.3. Issues des 2 premiers PSUR de TRAJENTA (périodes du 2 mai 2011 au 2 novembre 2011 et du 3 novembre 2011 au 2 mai 2012)

L'analyse de ces PSUR a mis en évidence 29 cas de pancréatite et 3 cas d'hypersensibilité. Le RCP doit faire l'objet d'une modification pour y ajouter les événements indésirables suivants : urticaire, angioedèmes.

3.3. Conclusion

Seules des études pharmacocinétiques ou relatives à l'évaluation des associations libres linagliptine – metformine et linagliptine – metformine – sulfamide sont disponibles.

On ne dispose pas d'étude clinique de méthodologie acceptable réalisée spécifiquement avec l'association fixe.

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie.

Il n'y a pas d'étude clinique comparative versus chacun des deux principes actifs ou versus d'autres bithérapies, notamment la bithérapie de référence metformine - sulfamide, ou des trithérapies permettant l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance comparatives de cette association fixe. Il est difficile de juger de l'intérêt de cette association fixe par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

Les dosages de metformine dans l'association fixe limitent les ajustements thérapeutiques. Cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été infections et hypoglycémies.

Le PGR européen de JENTADUETO, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend notamment le suivi des risques suivants : hypoglycémies, pancréatite, acidose lactique, lésions cutanées (ulcération, érosion et nécrose cutanée) et réactions d'hypersensibilité sévères, infections opportunistes et dégradation de la fonction rénale.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu en bithérapie et trithérapie

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

La spécialité JENTADUETO entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité effets/indésirables est, comme pour les associations libres metformine + linagliptine et metformine + sulfamide + linagliptine, important. Cependant, les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiaque, hépatique, pancréatique et cutané sont mal cernés.

JENTADUETO, association fixe linagliptine/metformine, est un traitement à utiliser en bithérapie et en trithérapie orale.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le fardeau correspondant à la sous population des patients relevant de l'indication de JENTADUETO en bi ou tri-thérapie est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹¹. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité JENTADUETO. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de JENTADUETO sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux bi ou tri-thérapies actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par JENTADUETO au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité JENTADUETO.

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par la spécialité JENTADUETO est important dans ses indications, en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité JENTADUETO 2,5 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 2,5 mg de linagliptine et de 1 000 mg de metformine, n'apporte pas d'amélioration du service médical

¹¹ Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique...).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodietétiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques a lieu lorsque les mesures hygiénodietétiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie.

La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5%, on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7%, on a recours à une trithérapie ou à l'insuline associée à la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision par la HAS. La place des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 reste à préciser.

Les dernières mises à jour des recommandations internationales présentent les orientations découlant des résultats des grands essais (VADT, ACCORD, ADVANCE et résultats du suivi à 10 ans d'UKPDS) et de la mise à dispositions des médicaments incrétinomimétiques.

Les recommandations du NICE¹² permettent notamment de positionner les inhibiteurs de la DPP4 existants en bithérapie ou en trithérapie. Elles suggèrent également que les traitements par les nouveaux médicaments ne puissent être continués que si une baisse significative du taux d'HbA1c est atteinte en 6 mois : -0.5% pour les inhibiteurs de la DPP4, -1% pour l'exénatide (analogue du GLP1).

Les dernières recommandations de l'ADA/EASD¹³ proposent également une adaptation de l'objectif cible d'HbA1c (7% pour réduire le risque microvasculaire). Ces recommandations mises à jour en 2012¹⁴ proposent désormais une approche centrée sur le patient avec individualisation des objectifs glycémiques. Elles établissent un guide décisionnel permettant au praticien d'adapter son traitement à la situation du patient.

¹² National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. <http://www.nice.org.uk/cg87>

¹³ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

¹⁴ Inzucchi S *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79

Les recommandations du SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹⁵, précisent une modulation des objectifs en HbA1c en fonction du profil du patient¹⁶, donnent l'estimation des quantités d'effet des inhibiteurs de la DPP4¹⁷ ou gliptines, positionnent les inhibiteurs de la DPP4 en bithérapie comme alternative aux sulfamides chez des patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids peuvent poser problème, reconnaissent en 3^{ème} ligne de traitement le passage d'une bithérapie à une autre bithérapie comme alternative à une escalade directe.

Place de JENTADUETO dans la stratégie thérapeutique

Il est rappelé que la Commission n'a pu situer l'apport de l'association libre metformine+linagliptine en l'absence de comparaison directe et de bon niveau de preuve versus d'autres bithérapies recommandées et qu'en l'absence de comparaisons directes avec les trithérapies validées et disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.

Il en est de même pour JENTADUETO, association fixe linagliptine/metformine, qui doit être utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou chez les patients déjà traités par l'association libre linagliptine/metformine aux mêmes doses (traitement de substitution) ou en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, n'a pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

4.4. Population cible

La population cible de JENTADUETO est représentée par les patients diabétiques de type 2 traités :

- par metformine lorsque régime alimentaire, exercice physique et metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (HbA1c >6,5%)
- par la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique (HbA1c >7%).

Le taux de prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) à 4,4 % en 2009¹⁸, soit 2,9 millions de personnes. Le taux de croissance annuel est estimé à 4.7% (taux calculé sur les données du seul régime général).

Compte tenu de la prévalence de 2009 et de sa progression, le nombre de patients diabétiques traités en 2010 serait de près de 3.03 millions de personnes.

Les données 2007-2010 de l'étude ENTRED apportent également de nouvelles précisions^{19,20, 21}.

¹⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

¹⁶ Une valeur cible de 7.0% pour l'HbA1c est un objectif raisonnable pour réduire le risque microvasculaire et macrovasculaire. Une valeur cible de 6.5% peut être pertinente au moment du diagnostic

¹⁷ En comparaison avec le placebo, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine ont respectivement diminué le taux d'HbA1c de 0.7%, 0.6% et 0.6%

¹⁸ Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? BEH 2010 ; 42-43 : 425-31

¹⁹ Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010 Diaporama : Caractéristiques des personnes diabétiques, risque vasculaire, complications et prise en charge médicale (mise à jour le 12 mars 2010).

http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm

²⁰ Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, Bourdel- Marchasson I, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, Paumier A, Eschwège E, pour le Comité scientifique d'Entred.

Parmi les patients diabétiques, 91.9% seraient des diabétique de type 2, soit environ 2.79 millions de personnes.

➤ Population de l'indication en bithérapie en association avec la metformine chez les patients insuffisamment contrôlés par metformine seule

Le nombre de patients traités par metformine seule peut être estimé à 557 000 sur la base des 83.2 % des patients diabétiques traités par ADO seuls sans insuline dont 24% sont traités par metformine seule.

Le nombre de patients ayant une HbA1c > 6.5% est estimé à 45% selon les dernières données d'ENTRED.

Ainsi les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et par un traitement correctement mené par la metformine représenteraient 250 000 personnes.

➤ Population de l'indication de trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide chez les patients insuffisamment contrôlés par cette bithérapie

Le nombre de patients traités en bithérapie par metformine et sulfamide en bithérapie est estimé à 24.6% des patients traités par ADOs seuls. Ceci conduit à une estimation de 571 000 patients.

Le nombre de patients ayant une HbA1c > 7% est estimé à 50% selon les dernières données d'ENTRED.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à 285 000 personnes.

Au total, la population cible totale de JENTADUETO est estimée au maximum à 535 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

La Commission de la transparence souhaite que l'étude de suivi, demandée pour TRAJENTA dans son avis du 20 juin 2012, soit étendue à la spécialité JENTADUETO.

Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. BEH 2009 ; 42-43 : 450-455

²¹ Fagot-Campagna A, Romon I et al (Institut de veille sanitaire) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf