

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Liraglutide (Saxenda)

Indication : Comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obésité);
- 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un trouble comorbide lié au poids (p. ex. hypertension artérielle, diabète de type 2 ou dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.

Promoteur : Novo Nordisk Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Saxenda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Saxenda dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes provenant de trois essais montrent que Saxenda est associé à une réduction statistiquement significative du poids corporel comparativement au placebo après 56 semaines de traitement.
- Aucune conclusion ne peut être tirée sur les bénéfices à long terme, particulièrement sur l'amélioration d'importance clinique des troubles comorbides jugés prioritaires par les patients, comme le diabète, l'apnée du sommeil, l'arthrose et les complications cardiovasculaires.
- Les patients mentionnent le besoin de traitements qui améliorent les troubles comorbides potentiels liés à l'obésité, comme le diabète, l'apnée du sommeil, l'arthrose et les complications cardiovasculaires. On ne sait pas avec certitude si Saxenda répond à ces besoins.

Renseignements additionnels

Qu'est-ce que le surpoids et l'obésité?

On considère qu'une personne présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² est en surpoids et que celle présentant un IMC supérieur à 30 kg/m² est obèse. L'obésité est associée à une augmentation des risques de tout un éventail de maladies et de problèmes de santé chroniques, dont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les calculs biliaires, le reflux gastro-œsophagien, le cancer, ainsi que les troubles psychologiques et psychiatriques. On estime que 67 % des Canadiens et 54 % des Canadiennes sont en surpoids ou obèses.

Besoins non comblés en contexte de surpoids ou d'obésité

Chez les patients en surpoids ou obèses, un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques qui améliorent les troubles comorbides liés au poids (p. ex., diabète, complications cardiovasculaires, apnée du sommeil et douleurs articulaires), font perdre du poids, présentent un profil d'effets secondaires acceptable et procurent un bénéfice à long terme.

Combien coûte Saxenda?

Le traitement par Saxenda coûterait environ 4 389 \$ par patient la première année et 4 564 \$ par patient les années subséquentes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le liraglutide comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte.

Justification

Le CCEM a examiné quatre essais cliniques randomisés de phase III, menés à double insu contre placebo, portant sur le liraglutide à la posologie de 3 mg une fois par jour en appoint à un traitement de base comprenant un régime alimentaire et de l'exercice physique chez des patients en surpoids atteints de troubles comorbides ou obèses. Trois essais montrent qu'après 56 semaines de traitement, le liraglutide à la dose de 3 mg est associé à une perte de poids statistiquement significative comparativement au placebo (différence entre les groupes pour l'essai 1839 : -5,39 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -5,82 à -4,95; $P < 0,0001$; pour l'essai 1922 : -3,97 %; IC à 95 % de -4,84 à -3,11; $P < 0,0001$; pour l'essai 1923 : -6,06 %; IC à 95 % de -7,50 à -4,62; $P < 0,0001$). Toutefois, l'importance clinique des pertes de poids observées est incertaine.

Les données disponibles ne montrent aucune amélioration d'importance clinique en ce qui concerne d'autres troubles comorbides potentiels liés à l'obésité jugés importants par les patients, tels que le diabète, l'apnée du sommeil, l'arthrose et les complications cardiovasculaires. Dans la phase de prolongation de l'essai 1839, le traitement par le liraglutide est associé à une apparition plus tardive du diabète de type 2 chez les patients déjà prédiabétiques au début de l'essai comparativement au traitement par le placebo sur la base d'une analyse de Weibull qui montre un taux d'incidence annualisé du diabète de type 2 de 0,8 événement par 100 patients-années d'exposition dans le groupe du liraglutide à la dose de 3 mg et de 3,2 événements par 100 patients-années d'exposition dans celui du placebo. Toutefois, l'analyse de l'apparition du diabète de type 2 ne fournit aucune évaluation de la précision de l'ajustement du modèle de Weibull par rapport aux données; par conséquent, on ne connaît pas le risque de biais des résultats attribuable aux hypothèses de ce modèle. En outre, le taux d'apparition du diabète de type 2 est faible ($\leq 1,1$ %) dans les deux groupes à l'étude au cours de l'essai de 56 semaines; il passe à 1,8 % dans le groupe du liraglutide et à 6,2 % dans celui du placebo à la semaine 160 de la phase de prolongation. Bien que le traitement par le liraglutide semble diminuer le nombre d'événements d'apnée selon l'index apnées-hypopnées (IAH) chez les patients atteints d'apnée obstructive du sommeil (AOS) dans l'essai 3970, on ne constate aucune différence relative au pourcentage de patients parvenant à une rémission de l'AOS après 32 semaines de traitement. Les troubles comorbides cardiovasculaires liés au poids sont évalués en tant que critères d'évaluation secondaires dans tous les essais, mais ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Par conséquent, on ne sait pas si la perte de poids observée entraîne une amélioration d'autres critères d'évaluation importants (p. ex., réduction des complications cardiovasculaires ou de la mortalité).

Le Comité considère que l'absence de données sur l'efficacité après 56 semaines, en particulier en ce qui a trait à l'amélioration d'importance clinique des troubles comorbides jugés prioritaires par les patients, constitue une limite importante, car les patients en surpoids ou obèses pourraient poursuivre le traitement indéfiniment étant donné la nature chronique

du problème de santé. Bien que l'on constate une différence de pourcentage du poids corporel entre le groupe du liraglutide et celui du placebo après 160 semaines dans la phase de prolongation de l'essai 1839, cette différence est moins importante que celle constatée après 56 semaines de traitement; par conséquent, le bénéfice clinique pour les patients est incertain.

Points de discussion

- Le clinicien expert et les patients indiquent que la diminution du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) seulement est moins importante sur le plan clinique que l'amélioration des troubles comorbides liés au poids (p. ex., hypertension artérielle, dyslipidémie, AOS), l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la survie, la prévention de la progression des affections précliniques (p. ex., ralentissement de la progression de la préhypertension vers l'hypertension artérielle), la diminution du nombre d'événements cardiovasculaires et rénaux et l'atténuation des symptômes de l'arthrose. Ces critères d'évaluation sont également jugés importants d'après les observations transmises à l'ACMTS par les groupes de défense des intérêts des patients. Toutefois, le CCEM n'est pas en mesure de savoir si le traitement par le liraglutide répond à ces besoins étant donné que, dans les essais examinés, aucun de ces critères d'évaluation n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.
- Le nombre de patients qui développent le diabète de type 2 dans l'essai 1839 est faible. Seulement 26 des 1 472 patients (1,8 %) du groupe du liraglutide et 46 des 738 patients (6,2 %) du groupe du placebo ont développé le diabète de type 2. Par conséquent, une grande proportion de patients prédiabétiques (93,8 %) seraient traités et ne retireraient aucun bénéfice relatif à la prévention du diabète. Cette différence est également modeste étant donné que les effets bénéfiques connus du liraglutide sur le métabolisme du glucose ne sont pas liés à la masse corporelle. Par conséquent, l'ampleur réelle du bénéfice clinique demeure incertaine. En outre, il n'existe aucune comparaison directe avec d'autres traitements connus pour ralentir la progression du prédiabète vers le diabète.
- Aucune donnée probante comparative directe sur le liraglutide et d'autres traitements pharmacologiques chez les patients en surpoids ou obèses n'est disponible dans le cadre de cet examen. Bien que des données probantes indirectes provenant d'une métaanalyse en réseau (MR) pourraient laisser entendre que les patients traités par le liraglutide à la dose de 3 mg sont plus susceptibles d'obtenir une perte de 5 % à 10 % de leur poids corporel comparativement à ceux traités par l'orlistat, la confiance à l'égard de ces résultats est minée par une hétérogénéité importante et des taux élevés d'attrition dans tous les principaux essais retenus et par des limites importantes touchant la qualité des principaux essais et la rigueur méthodologique.
- L'ampleur de la perte de poids observée dans les essais est d'une importance clinique incertaine. Le clinicien expert indique qu'en général, la perte de poids associée au traitement pharmacologique pour la gestion du poids est de l'ordre de 5 % à 10 % du poids corporel, ce qui serait jugé suffisant pour améliorer les troubles comorbides liés au poids comme le diabète de type 2 et l'arthrose. Toutefois, la diminution en pourcentage du poids corporel observée dans les essais se situe à la limite inférieure de cet intervalle et les données probantes étayant un lien entre cette diminution du poids corporel et l'amélioration des troubles comorbides sont limitées.

- Les observations des patients transmises dans le cadre de cet examen soulignent les répercussions de l'obésité sur la santé mentale; toutefois, le traitement par le liraglutide ne démontre aucune amélioration d'importance clinique de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans les essais examinés. La QVLS est un critère d'évaluation secondaire dans chacun de ces essais, mais les résultats manquent de cohérence entre les mesures et entre les essais.
- D'après les commentaires du clinicien expert, le liraglutide pourrait être prescrit aux patients présentant déjà des troubles comorbides dans le cadre d'une stratégie visant à réduire l'effet des troubles comorbides sur la santé à long terme. Par ailleurs, il est difficile de comparer le traitement par le liraglutide à d'autres méthodes qui ciblent directement des troubles comorbides liés à l'obésité, comme le traitement renforcé par des antihypertenseurs, des hypolipidémiants et des hypoglycémifiants.
- En fonction de la réponse des patients au traitement après 28 semaines, il est permis de recalculer les portions alimentaires dans les essais. Cette situation contribue à l'incertitude des résultats des essais étant donné que l'on ne précise pas en détail la fréquence de ces ajustements alimentaires ni s'ils ont lieu de manière équilibrée entre les groupes de traitement. L'apport en calories a une importance cruciale dans la gestion du poids, et un déséquilibre dans cette composante de la co-intervention peut biaiser les résultats à l'avantage d'un groupe par rapport à l'autre.
- La population de patients des essais cliniques à l'examen peut ne pas être représentative des patients qui sont en surpoids ou obèses au Canada. Les critères d'exclusion ne permettent pas la participation de certains patients, comme ceux qui prennent des médicaments provoquant une prise de poids et ceux qui reprennent du poids après avoir subi une chirurgie bariatrique, qui constitueraient une population de patients pertinente sur le plan clinique lorsqu'il est question de gestion du poids à long terme par un traitement pharmacologique.
- Le clinicien expert indique que les traitements pharmacologiques s'avèrent les plus efficaces lorsqu'ils sont combinés à des changements de comportement et de mode de vie, mais qu'il n'y a pas de programme normalisé de modification du mode de vie utilisé dans la pratique clinique canadienne. Par conséquent, il est à la discrétion du patient et du fournisseur de soins de déterminer les modifications appropriées à apporter au mode de vie en combinaison avec la pharmacothérapie.
- Les programmes de modification du mode de vie ne sont pas largement accessibles dans la pratique clinique au Canada. Ce fait a été souligné dans le *Bulletin sur l'accès des adultes au traitement de l'obésité au Canada (2019)* d'Obésité Canada, qui mentionne qu'« on manque gravement d'équipes interdisciplinaires pour prendre en charge l'obésité au Canada », malgré leurs avantages reconnus dans les lignes directrices relatives au traitement de l'obésité.

Contexte

Le liraglutide à la dose de 3 mg (Saxenda) est approuvé par Santé Canada comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obésité);

- 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un trouble comorbide lié au poids (p. ex. hypertension artérielle, diabète de type 2 ou dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (peptide-1 de type glucagon) humain qui agit comme un agoniste du récepteur du GLP-1 pour réguler l'appétit en augmentant les sensations de plénitude et de satiété tout en diminuant les sensations de faim et de consommation alimentaire prévue. Il est offert sous forme de solution injectable à 6 mg/ml dans un stylo injecteur prérempli; la posologie d'entretien approuvée par Santé Canada chez l'adulte présentant un IMC initial de 27 kg/m² ou plus est de 3 mg par jour. Le traitement par le liraglutide à la dose de 3 mg commence par une posologie de 0,6 mg par jour pendant une semaine, suivie d'une augmentation progressive de la dose à raison de 0,6 mg par semaine sur une période de quatre semaines pour atteindre la posologie d'entretien recommandée.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique portant sur quatre essais cliniques randomisés de phase III menés contre placebo chez 5 358 patients au total qui sont en surpoids ou obèses;
- des observations de patients recueillies par trois groupes canadiens de défense des intérêts des patients : Obésité Canada, Diabète Canada et la Société gastro-intestinale;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste possédant une expertise dans la gestion du poids à long terme;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Observations des patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, à savoir Obésité Canada, Diabète Canada et la Société gastro-intestinale, ont transmis des observations dans le cadre de cette demande. Les observations proviennent de différentes sources, dont des sondages, des entrevues et des études publiées. En voici le résumé :

- En plus d'augmenter les risques d'apparition d'autres maladies, l'obésité entraîne des inégalités sur le plan de l'accès à l'emploi, aux soins de santé et à l'éducation en raison de la forte stigmatisation qui y est associée. Les personnes obèses expriment également leur frustration par rapport aux répercussions de cette maladie chronique et souvent mal comprise sur leur qualité de vie en général.
- À l'heure actuelle, la plupart des Canadiens obèses ont recours au régime alimentaire et à l'exercice physique, aux médicaments ou à la chirurgie bariatrique pour lutter contre cette maladie. Beaucoup de personnes qui suivent un régime alimentaire et font de l'exercice physique ont de la difficulté à soutenir leurs efforts ou à trouver un programme qui répond à leurs besoins, ce qui peut provoquer une dépression, un sentiment de désespoir et une prise de poids supplémentaire. Malgré l'accessibilité à des traitements pharmacologiques approuvés, les patients mentionnent que ces traitements entraînent des effets indésirables

ou qu'ils ne sont pas efficaces, et ils soulèvent de nombreuses préoccupations au sujet de l'obtention et du paiement de l'ordonnance de ces médicaments.

- De nombreux patients souhaiteraient un traitement qui est efficace à long terme et abordable, et qui présente peu ou pas d'effets secondaires. Les groupes de patients espèrent que le liraglutide à la dose de 3 mg peut aider les patients à mieux gérer leur poids et possiblement retarder ou prévenir l'apparition de troubles comorbides comme le passage du prédiabète au diabète de type 2. Par ailleurs, lorsqu'ils sont interrogés sur les résultats à prendre en considération, les patients mentionnent qu'ils attachent moins d'importance à la perte de poids qu'à une amélioration des troubles comorbides liés au poids (p. ex., diabète, hypertension artérielle et apnée du sommeil) ainsi qu'aux résultats liés à la vie quotidienne, comme la productivité, le niveau d'énergie, le sommeil, l'activité et la santé mentale.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments demandent des éclaircissements concernant la population de patients potentiellement visée et la durée prévue du traitement par le liraglutide. Le clinicien expert considère qu'il serait acceptable d'envisager une pharmacothérapie chez le patient présentant un IMC entre 27 kg/m² et 30 kg/m² et qui ne présente aucun trouble comorbide comme traitement de deuxième intention après des changements au mode de vie, bien qu'il s'agirait d'une utilisation hors du cadre autorisé par Santé Canada. Il estime que les patients reprendraient le poids qu'ils ont perdu si le traitement pharmacologique pour la gestion du poids devait cesser; par conséquent, de tels traitements devraient se poursuivre à long terme, même chez le patient dont l'IMC a chuté sous la barre des 30 kg/m² (ou 27 kg/m² chez le patient présentant des troubles comorbides liés au poids). Les régimes d'assurance médicaments demandent également des éclaircissements concernant le retraitement si les patients ont repris du poids ou si le liraglutide à la dose de 3 mg devient inefficace au fil du temps après une réponse désirée initiale. Le clinicien expert indique que si un médicament pour la perte de poids ne procure aucun bénéfice après un premier essai chez un patient, il est peu probable que la réponse au traitement soit meilleure plus tard. Par conséquent, il est peu probable que ce médicament soit prescrit de nouveau pour la même indication chez ce patient.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique porte sur quatre essais cliniques randomisés de phase III (essai 1839, essai 1922, essai 1923 et essai 3970) qui évaluent l'efficacité du liraglutide à la dose de 3 mg pour réduire et maintenir le poids chez des adultes en surpoids ou obèses. L'essai 1839 et l'essai 1923 sont menés chez des patients non diabétiques (N = 3 731 et 422), tandis que l'essai 1922 est mené chez des patients diabétiques de type 2 (N = 846) et l'essai 3970 est mené chez des patients atteints d'AOS (N = 359). Tous les essais sont multicentriques, comparatifs avec placebo, à double insu, en groupes parallèles et menés dans plusieurs pays (au moins deux), dont le Canada.

Dans tous les essais, les patients sont répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant des injections sous-cutanées de liraglutide à raison de 3 mg une fois par jour et l'autre recevant le placebo de la même façon, et tous les participants reçoivent des conseils généraux sur les modifications à apporter au mode de vie comprenant la réduction de l'apport en calories et l'augmentation de l'activité physique. La durée des essais est de 32 semaines pour l'essai 3970 et de 56 semaines pour l'essai 1839, l'essai 1922 et l'essai 1923. En plus de sa phase principale de 56 semaines, l'essai 1839 comporte une phase de prolongation de 104 semaines à laquelle participent les patients qui ont reçu un diagnostic de prédiabète lors de l'évaluation initiale. Par conséquent, dans cet essai, la durée totale du traitement chez ces patients est de 160 semaines. Dans l'ensemble, les groupes de traitement de tous les essais retenus sont bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et autres de départ.

Les taux globaux d'abandon du traitement dans l'essai 1839 (phase principale), l'essai 1922 et l'essai 1923 varient de 23,4 % à 28,1 % parmi les patients recevant le liraglutide et de 20,7 % à 34,0 % parmi ceux recevant le placebo. Dans l'essai 3970, le taux d'abandon du traitement est de 25,6 % pour le groupe du liraglutide et de 20,7 % pour celui du placebo. Les taux correspondants pour la phase de prolongation de l'essai 1839 sont de 47,4 % pour le groupe du liraglutide et de 55,0 % pour celui du placebo. Dans l'ensemble, les événements indésirables (EI) sont la principale cause d'abandon du traitement par le liraglutide, bien que dans l'un des essais, le retrait du consentement vienne avant les EI. Pour ce qui est du groupe du placebo, les principaux motifs d'abandon du traitement sont le retrait du consentement, l'inefficacité du traitement et les EI.

Les principales limites des données probantes examinées sont la sous-représentation des patients présentant des troubles comorbides et l'absence d'un groupe de traitement de référence dans les essais.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné les critères d'évaluation principaux que voici :

- la variation en pourcentage du poids corporel à jeun du début de l'essai à la semaine 56;
- la proportion de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids à jeun (patients répondeurs 5 %) après 56 semaines;
- la proportion de patients ayant perdu plus de 10 % de leur poids à jeun (patients répondeurs 10 %) après 56 semaines;
- le pourcentage de patients ayant maintenu leur perte de poids survenue pendant la période de rodage après 56 semaines;
- le délai d'apparition du diabète de type 2 chez les patients prédiabétiques à la semaine 160;
- la variation de la gravité de l'AOS du début de l'essai à la semaine 32;
- la variation de la QVLS des patients.

La variation de la gravité de l'AOS depuis le début de l'essai est un critère d'évaluation principal distinct dans l'essai 3790. Les autres critères d'évaluation figurent parmi les trois premiers critères principaux des autres essais (phase principale de l'essai 1839, essai 1922 et essai 1923). La variation en pourcentage du poids corporel à jeun et la proportion de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids à jeun (patients répondeurs 5 %) sont des critères d'évaluation principaux dans les trois essais. Le troisième critère d'évaluation

principal est la proportion de patients ayant perdu plus de 10 % de leur poids à jeun (patients répondeurs 10 %) dans deux des essais (phase principale de l'essai 1839 et essai 1922) et le pourcentage de patients ayant maintenu leur perte de poids survenue pendant la période de rodage dans l'essai 1923. Le délai d'apparition du diabète de type 2 est un critère d'évaluation principal de la phase de prolongation de l'essai 1839 seulement, menée chez les patients ayant reçu un diagnostic de prédiabète au moment de l'évaluation initiale.

Le poids corporel initial est utilisé pour évaluer les critères d'évaluation fondés sur le poids, comme la variation en pourcentage du poids corporel à jeun, la proportion de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids et la proportion de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids initial après une durée de traitement prédéterminée.

Toutes les mesures du poids corporel sont effectuées à jeun.

La présence du diabète de type 2 est déterminée en évaluant les paramètres liés à la maîtrise de la glycémie. Le délai d'apparition du diabète de type 2 est considéré comme le taux d'incidence annualisé, défini comme étant le nombre de nouveaux cas de diabète de type 2 par 100 patients-années d'exposition.

La gravité de l'AOS est évaluée à l'aide de l'IAH, défini comme étant le nombre d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil détecté par polysomnographie. La gravité de l'AOS est classée comme suit :

- Aucune ou minime : IAH inférieur à 5 à l'heure;
- Légère : IAH de 5 à moins de 15 à l'heure;
- Modérée : IAH de 15 à moins de 30 à l'heure;
- Grave : IAH de 30 ou plus à l'heure.

Efficacité

Variation en pourcentage du poids corporel depuis le début de l'essai

Les résultats de l'analyse primaire de la phase principale de l'essai 1839 montrent que le liraglutide à la dose de 3 mg est supérieur au placebo pour ce qui est de la perte de poids en pourcentage du début de l'essai à la semaine 56 du traitement, la différence entre les traitements étant de -5,39 % (IC à 95 % de -5,82 à -4,95; $P < 0,0001$). Les autres essais montrent des résultats qui concordent avec ceux de la phase principale de l'essai 1839 comme le montrent les différences estimées entre les traitements suivantes :

- Phase de prolongation de l'essai 1839 : différence = -4,32 % (IC à 95 % de -4,94 à -3,70; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité);
- Essai 1922 : différence = -3,97 % (IC à 95 % de -4,84 à -3,11; $P < 0,0001$);
- Essai 1923 : différence = -6,06 % (IC à 95 % de -7,50 à -4,62; $P < 0,0001$);
- Essai 3970 : différence = -4,15 % (IC à 95 % de -5,21 à -3,09; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité).

Patients répondeurs 5 %

Les résultats de l'analyse primaire de la phase principale de l'essai 1839 montrent que le liraglutide à la dose de 3 mg est supérieur au placebo en ce qui concerne la probabilité d'obtenir une perte d'au moins 5 % du poids corporel du début de l'essai à la semaine 56 du

traitement (rapport de cotes [RC] = 4,80; IC à 95 % de 4,12 à 5,60; $P < 0,0001$). Les résultats des autres essais vont dans le même sens :

- Phase de prolongation de l'essai 1839 : RC = 3,22 (IC à 95 % de 2,63 à 3,94; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité);
- Essai 1922 : RC = 6,81 (IC à 95 % de 4,34 à 10,68; $P < 0,0001$);
- Essai 1923 : RC = 3,86 (IC à 95 % de 2,44 à 6,09; $P < 0,0001$);
- Essai 3970 : RC = 3,92 (IC à 95 % de 2,41 à 6,38; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité).

Patients répondeurs 10 %

Les résultats de l'analyse primaire de la phase principale de l'essai 1839 montrent que le liraglutide à la dose de 3 mg est supérieur au placebo pour ce qui est de la probabilité d'obtenir une perte d'au moins 10 % du poids corporel du début de l'essai à la semaine 56 du traitement (RC = 4,34; IC à 95 % de 3,54 à 5,32; $P < 0,0001$). Les autres essais montrent des résultats qui concordent avec ceux de l'essai pivot :

- Phase de prolongation de l'essai 1839 : RC = 3,09 (IC à 95 % de 2,35 à 4,05; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité);
- Essai 1922 : RC = 7,10 (IC à 95 % de 3,48 à 14,48; $P < 0,0001$);
- Essai 1923 : RC = 5,30 (IC à 95 % de 2,79 à 10,08; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité);
- Essai 3970 : RC = 18,96 (IC à 95 % de 5,69 à 63,14; sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité).

Maintien de la perte de poids à jeun survenue pendant la période de rodage

Les résultats de l'analyse primaire de l'essai 1923 montrent que le liraglutide à la dose de 3 mg est supérieur au placebo en ce qui concerne la probabilité de maintenir la perte de poids survenue pendant la période de rodage après 56 semaines de traitement (RC = 4,82; IC à 95 % de 3,01 à 7,71; $P < 0,0001$). Aucun des autres essais ne mesure ce critère d'évaluation.

Délai d'apparition du diabète de type 2

L'analyse primaire d'un seul essai (phase de prolongation de l'essai 1839) montre que le délai d'apparition du diabète de type 2 chez les patients déjà prédiabétiques au début de l'essai est près de trois fois plus long chez les patients traités par le liraglutide à la dose de 3 mg que chez ceux traités par le placebo. L'estimation thérapeutique (fondée sur une analyse de Weibull) est de 2,681 (IC à 95 % de 1,856 à 3,872; $P < 0,0001$) à l'avantage du liraglutide.

Variation de la gravité de l'AOS

L'analyse primaire d'un essai (essai 3970) montre qu'après 32 semaines de traitement, les patients traités par le liraglutide à la dose de 3 mg obtiennent une réduction de la gravité de l'AOS plus importante (différence statistiquement significative) que ceux traités par un placebo. La différence estimée entre les traitements sur le plan de l'IAH est de -6,10 événements/heure (IC à 95 % de -11,0 à -1,19; $P = 0,0150$) à l'avantage du liraglutide.

Retarder l'apparition du diabète de type 2 et réduire la gravité de l'AOS comptent parmi les améliorations des troubles comorbides liés au poids auxquelles les patients s'attendent des traitements contre le surpoids et l'obésité.

Variation de la QVLS

Les essais retenus font également état de critères d'évaluation relatifs à la QVLS des patients, évalués à l'aide de divers outils validés, dont le questionnaire Impact of Weight on Quality of Life-Lite, le formulaire abrégé (36) de l'enquête sur la santé, le questionnaire Treatment Related Impact Measure-Weight et le questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction. Toutefois, la QVLS est un critère d'évaluation secondaire dans tous les essais qui a été analysé sans faire l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Par conséquent, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant l'efficacité du liraglutide à la dose de 3 mg à améliorer la QVLS chez les patients en surpoids ou obèses.

Effets néfastes (innocuité)

Les taux globaux d'EI varient de 80,1 % à 94,7 % pour le liraglutide à la dose de 3 mg et de 69,3 % à 89,4 % pour le placebo. Les EI les plus fréquents (c.-à-d. survenus chez au moins 5 % des patients) dans les essais retenus sont la nausée (de 26,7 % à 47,6 % pour le liraglutide contre de 6,7 % à 17,1 % pour le placebo), la diarrhée (de 16,5 % à 25,6 % pour le liraglutide contre de 7,7 % à 14,3 % pour le placebo) et la constipation (de 11,9 % à 26,9 % pour le liraglutide contre de 6,7 % à 12,4 % pour le placebo).

Les taux d'évènements indésirables graves (EIG) varient de 3,4 % à 15,1 % pour le liraglutide à la dose de 3 mg et de 2,4 % à 12,9 % pour le placebo. Les EIG les plus fréquents avec le liraglutide (c.-à-d. survenus chez au moins 1 % des patients) sont les troubles hépatobiliaires (taux atteignant 2,5 %, uniquement dans l'essai 1839) et les infections et infestations (2,3 %, uniquement dans l'essai 1839). La fréquence des tumeurs (bénignes, malignes et non précisées) est de 1,7 % dans l'essai 1922, de 1,9 % dans l'essai 1923 et de 2,1 % dans la phase de prolongation de l'essai 1839.

Dans tous les essais, le pourcentage de patients qui ont cessé le traitement prématurément pour cause d'EI est plus élevé pour le liraglutide à la dose de 3 mg que pour le placebo. Le taux d'abandon attribuable aux EI varie de 8,6 % à 13,3 % dans les groupes recevant le liraglutide comparativement à de 3,3 % à 11,1 % dans ceux recevant le placebo.

Dans la phase principale de 56 semaines de l'essai 1839, un décès est survenu dans le groupe du liraglutide à la dose de 3 mg contre deux décès dans celui du placebo. À la fin de la phase de prolongation de l'essai 1839 (160 semaines), deux décès au total sont survenus dans chaque groupe, correspondant à un taux de mortalité de 0,1 % dans le groupe du liraglutide et de 0,3 % dans celui du placebo. Les deux décès survenus dans le groupe du liraglutide et un des deux décès survenus dans celui du placebo sont d'origine cardiovasculaire, et l'autre décès survenu dans le groupe du placebo est attribuable à une fibrose pulmonaire. Dans l'essai 1923, un patient du groupe du placebo est décédé d'une insuffisance cardiaque. Aucun décès n'est survenu au cours de l'essai 1922 et de l'essai 3970.

Données probantes indirectes

Une recherche documentaire ciblée a été réalisée pour trouver des données probantes indirectes sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du liraglutide à la dose de 3 mg, étant donné l'absence d'essais comparatifs directs entre le liraglutide et des traitements de référence pertinents qui satisfont les critères du protocole de l'examen de l'ACMTS en vue du remboursement de Saxenda. Une revue systématique avec MR comparant cinq médicaments pour la perte de poids a été retenue et incluse dans l'examen en vue du remboursement. Cette revue systématique a été publiée en 2016 et porte sur des essais cliniques randomisés (ECR)

qui évaluent le liraglutide à la dose de 3 mg et l'orlistat (tous deux pertinents à l'examen en vue du remboursement). Les autres médicaments à l'étude sont un comprimé à libération prolongée renfermant du chlorhydrate de naltrexone à la dose de 8 mg et du chlorhydrate de bupropion à la dose de 90 mg, la lorcasérine et l'association médicamenteuse phentermine-topiramate. Au total, la MR porte sur 29 ECR pertinents, dont 1 ECR comportant trois groupes qui compare l'orlistat et le liraglutide contre un placebo, 3 ECR comparant le liraglutide à un placebo et 16 ECR comparant l'orlistat à un placebo. Les autres sont des essais menés contre placebo qui portent sur l'association médicamenteuse naltrexone-bupropion (quatre essais), la lorcasérine (trois essais) et l'association phentermine-topiramate (deux essais). Dans le cadre de cet examen, seulement les comparaisons entre le liraglutide et l'orlistat sont pertinentes.

La MR a été réalisée à l'aide d'un modèle bayésien à effets aléatoires avec des méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients présentant une perte de poids d'au moins 5 % du début de l'essai à un an. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité sont la proportion de patients présentant une perte de poids d'au moins 10 % et la variation progressive du poids à partir du début de l'essai par rapport au placebo après un an de suivi. Le seul critère d'évaluation de l'innocuité évalué est la proportion de patients ayant abandonné le traitement pour cause d'EI.

Dans l'ensemble, les résultats de la MR donnent à penser que les patients traités par le liraglutide à la dose de 3 mg sont plus susceptibles d'obtenir une perte de poids de 5 % et de 10 % que ceux traités par l'orlistat. Le liraglutide entraîne plus d'abandons du traitement pour cause d'EI que l'orlistat. Toutefois, la confiance à l'égard de ces résultats est minée par une hétérogénéité importante, des taux élevés d'attrition dans tous les essais primaires retenus et des limites importantes touchant la qualité des essais primaires et la rigueur méthodologique.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le liraglutide est offert en injection sous-cutanée de 3 mg par jour. La dose initiale du liraglutide est de 0,6 mg, laquelle est augmentée toutes les semaines pour atteindre la dose de 3 mg. Le médicament est offert dans un emballage de cinq stylos injecteurs préremplis pour un contenu total de 90 mg de liraglutide. Sur la base du cout unitaire d'un emballage (375,10 \$), le cout annuel par patient est de 4 389 \$ la première année et de 4 564 \$ par la suite.

Un modèle de cohorte de Markov à multiétats a été élaboré pour simuler la progression des adultes qui soit reçoivent le liraglutide comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à de l'activité physique ou ne reçoivent pas le liraglutide (régime alimentaire et exercice physique seulement). Le modèle estime l'effet des traitements sur les couts à long terme et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) en évaluant les variations temporelles de divers facteurs de risque (IMC, état glycémique et facteurs de risque cardiométaboliques) associés aux complications et aux événements liés au poids (syndrome coronarien aigu, AVC, cancer, apnée du sommeil et arthroplastie du genou). La probabilité que les patients connaissent ces complications et ces événements est calculée à partir des modèles de prévision du risque sauf dans le cas de la probabilité de renversement temporaire

du prédiabète, qui est calculée à partir des résultats de l'essai 1839. Le risque de décès tout au long du modèle est lié au risque d'évènements mortels, au risque accru de décès après des évènements non mortels et à la mortalité sous-jacente propre au sexe et à l'âge de la population. L'efficacité du traitement est modélisée indirectement par l'intermédiaire des variations de l'IMC et des facteurs de risque cardiométaboliques et directement par l'intermédiaire de l'effet sur la progression vers le diabète et le renversement temporaire du prédiabète. On suppose que tous les patients cessent le traitement après un an dans le cas de l'indication approuvée par Santé Canada et après trois ans dans le cas de la population visée par la demande. On suppose que les patients qui cessent le traitement retournent à leurs valeurs initiales sur une période de trois ans. Dans le cas des patients qui ne répondent pas au traitement par le liraglutide, on suppose que leur cheminement thérapeutique correspond à celui des patients qui suivent seulement un régime alimentaire et un programme d'exercice physique. L'horizon temporel du scénario de référence est de 40 ans, le but étant de représenter l'espérance de vie maximale des patients qui commencent le traitement, et un taux d'actualisation annuel de 1,5 % est utilisé pour les coûts et les effets.

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- La durée du traitement dans le modèle ne peut être modifiée. L'analyse du promoteur concernant l'indication complète de Santé Canada ne permet pas le recours au traitement par le liraglutide au-delà d'un an. Le clinicien expert de l'ACMTS estime que les patients qui répondent au traitement poursuivraient leur traitement au-delà d'un an s'ils continuaient à perdre du poids. Bien que la durée maximale du traitement par le liraglutide soit établie à trois ans pour les patients visés par la demande de remboursement, le clinicien expert de l'ACMTS estime que les patients ayant obtenu une réponse positive au traitement par le liraglutide pourraient le poursuivre au-delà de trois ans.
- Le clinicien expert s'attend à ce qu'après deux ans d'arrêt du traitement, les facteurs de risque (p. ex., poids) et les résultats soient les mêmes chez les patients recevant les soins usuels et le liraglutide. Toutefois, le promoteur suppose des bénéfices tout au long de la vie associés à une perte de poids à court terme.
- Le promoteur fait état de bénéfices associés au liraglutide sur le plan de critères d'évaluation pour lesquels il n'y a pas suffisamment de données probantes dans l'essai 1839, comme les arthroplasties du genou et l'AVC.
- Le promoteur suppose que les patients prédiabétiques au début de l'essai qui reviennent temporairement à une glycémie normale n'entraîneraient aucun coût au système de santé. Le clinicien expert de l'ACMTS estime qu'il n'y aurait probablement aucun changement radical apporté au traitement chez ces patients.
- On suppose que les patients qui ne répondent pas au liraglutide, définis comme étant ceux qui ne parviennent pas à perdre 5 % de leur poids initial, ont les mêmes résultats à long terme que les patients qui ne reçoivent que les soins usuels. Toutefois, plus de 20 % des patients de l'essai qui n'ont reçu que les soins usuels ont obtenu une réponse. Par conséquent, le promoteur suppose que les patients qui ne connaissent aucune perte de poids en prenant le liraglutide affichent de meilleurs résultats que ceux qui ne perdent pas de poids en suivant seulement le régime alimentaire et le programme d'exercice physique.
- Le modèle est très complexe, et le guide d'utilisation fourni ne donne pas suffisamment de détails sur son fonctionnement. Cela a réduit la marge de manœuvre de l'ACMTS quant aux modifications qu'elle a pu apporter au modèle.

L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses pour pallier les limites de la demande du promoteur; elle a apporté les modifications suivantes : supposer qu'il n'y a aucun bénéfice

plus de deux ans après l'arrêt du traitement, retirer de l'analyse les complications autres que le diabète, appliquer des couts aux patients présentant un « renversement temporaire du diabète de type 2 » et se concentrer seulement sur la population visée par la demande de remboursement. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier la limite associée à la durée maximale du traitement et n'a pu explorer que comme analyse de scénario les résultats limités chez les patients qui ne répondent pas au liraglutide. Le rapport cout/efficacité relatif à l'indication complète de Santé Canada n'a pu être déterminé en raison de l'incertitude importante concernant l'utilisation à long terme du liraglutide et de l'incapacité d'explorer cet aspect dans le modèle soumis par le promoteur. Dans le scénario de référence de l'ACMTS qui repose sur la population visée par la demande de remboursement, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du liraglutide est de 196 876 \$ par AVAQ comparativement aux soins usuels (régime alimentaire et exercice physique). Toutefois, ce RCED repose sur la supposition que les patients recevant le liraglutide qui ne connaissent aucune perte de poids affichent de meilleurs résultats que ceux suivant le régime alimentaire et le programme d'exercice physique qui ne perdent pas de poids. Dans une analyse de scénario, l'ACMTS suppose que les patients qui ne parviennent pas à perdre 5 % de leur poids obtiennent des résultats similaires, qu'ils aient reçu le liraglutide ou suivi seulement un régime alimentaire et un programme d'exercice physique; cette analyse en arrive à un RCED de 346 556 \$ par AVAQ. Pour obtenir une rentabilité à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, le prix du liraglutide devrait être réduit d'au moins 62 % ou d'au moins 74 % si l'on tient compte des résultats pour les patients qui ne répondent pas au traitement. Ces résultats supposent que le traitement est arrêté à trois ans. Si le traitement par le liraglutide se poursuit plus longtemps, le RCED augmentera probablement, et une réduction de prix plus importante sera nécessaire.

Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire différentiel du remboursement du liraglutide à 488 093 354 \$ sur trois ans pour l'indication complète de Santé Canada et à 222 587 425 \$ pour la population visée par la demande de remboursement. L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse soumise et effectué de nouvelles analyses qui estiment l'impact budgétaire différentiel du remboursement du liraglutide à 590 820 493 \$ sur trois ans pour l'indication complète de Santé Canada et à 315 238 245 \$ pour la population visée par la demande de remboursement.

Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la première réunion : Le 19 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion de reconsidération : Le 18 août 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.