

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Insuline humaine (Entuzity KwikPen)

Indication : Pour améliorer la maîtrise de la glycémie des adultes et des enfants diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour.

Promoteur : Eli Lilly

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

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'un tribunal 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 d'Entuzity KwikPen?

L'ACMTS recommande le remboursement d'Entuzity KwikPen par les régimes d'assurance médicaments publics pour améliorer la maîtrise de la glycémie des adultes et des enfants diabétiques, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement à Entuzity KwikPen ne doit être remboursé que s'il est amorcé par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'insulinorésistance grave et si son coût n'excède pas celui de la combinaison la moins coûteuse d'insuline basale et d'insuline en bolus (stylos ou cartouches).

Quels sont les patients admissibles?

Le traitement à Entuzity KwikPen ne doit être remboursé que chez les patients diabétiques dont la maîtrise de la glycémie est inacceptable et qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour, avec ou sans autres traitements.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent qu'Entuzity KwikPen est associé à un taux d'hémoglobine glyquée (hémoglobine A1c) réduit lorsqu'il est utilisé deux ou trois fois par jour, et que les patients qui utilisent Entuzity KwikPen se donnent un nombre d'injections dans l'ensemble inférieur à celui qu'ils se donnent dans le cadre d'un traitement standard à l'insuline.
- Il n'existe pas de données probantes laissant croire qu'Entuzity KwikPen est plus efficace que d'autres insulines basales ou en bolus utilisées dans la prise en charge du diabète. Pour qu'Entuzity KwikPen soit considéré comme une option rentable, son coût ne doit donc pas être supérieur à celui de la combinaison la moins coûteuse d'insuline basale et d'insuline en bolus (stylos ou cartouches).
- Le nombre d'injections que doivent se donner les patients diabétiques qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour représente un lourd fardeau. L'Entuzity KwikPen a le potentiel d'alléger le fardeau porté par cette population de patients.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement d'Entuzity KwikPen pourrait représenter pour les régimes d'assurance médicaments publics une économie d'environ 7,1 millions de dollars sur une période de trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le diabète?

Le diabète survient lorsque l'organisme n'utilise pas adéquatement l'insuline ou n'en produit pas assez, ce qui entraîne des taux élevés de glucose dans le sang. Les symptômes courants sont une fatigue extrême, une soif inhabituelle, une miction fréquente et une variation du poids corporel. En 2020, le Canada comptait environ 3,8 millions de personnes diabétiques; environ 90 % des patients sont atteints de diabète de type 2.

Besoins non comblés dans la prise en charge du diabète

Les patients ayant besoin de doses quotidiennes d'insuline élevées doivent chaque jour se donner de nombreuses injections, lesquelles peuvent causer un inconfort. Bien qu'il existe plusieurs traitements dans la prise en charge du diabète, certains patients ne parviennent pas à maîtriser la maladie et ont besoin d'autres options thérapeutiques.

Combien coûte Entuzity KwikPen?

Le traitement à Entuzity KwikPen devrait coûter environ 3,16 \$ pour 100 UI d'insuline. En calculant une dose quotidienne moyenne de 339,1 unités par patient, le coût annuel de l'insuline U-500R Entuzity KwikPen est de 3 911 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'insuline humaine régulière, 500 unités/ml (ci-après appelée « insuline U-500R »), pour améliorer la maîtrise de la glycémie des adultes et des enfants diabétiques qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

L'étude IBHC (N = 325), un essai randomisé ouvert de non-infériorité de 24 semaines, a été réalisée auprès de patients vivant avec le diabète de type 2 (DT2) et ayant besoin d'un traitement de doses élevées d'insuline (de 201 à 600 unités par jour). Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes parallèles. Le premier groupe a reçu un traitement intensifié à l'insuline U-500R à raison de trois fois par jour (n = 162) et le deuxième, à raison de deux fois par jour (n = 163). Au terme des 24 semaines, les résultats n'indiquaient aucune différence, selon la méthode des moindres carrés, entre les moyennes des taux d'hémoglobine A1c des deux groupes (trois fois par jour : moyenne de 7,53 % et écart-type de 1,1 %; deux fois par jour : moyenne de 7,41 % et écart-type de 1,0 %). Cette moyenne a toutefois baissé dans les deux groupes par rapport au début de l'étude (trois fois par jour : 1,12 %; deux fois par jour : 1,22 %). La différence entre les deux groupes pour ce qui est de l'écart entre le début de l'étude et la 24^e semaine était de -0,10 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,33 % à 0,12 %). L'IC à 95 % pour la différence entre les deux groupes respectait la marge de non-infériorité préétablie à 0,4 %. Une réduction du nombre quotidien d'injections a également été observée par rapport aux valeurs enregistrées au début de l'étude avec le traitement standard à l'insuline U-100 (réduction de deux injections par jour pour le groupe recevant le traitement trois fois par jour et de trois injections par jour pour celui le recevant deux fois par jour). L'étude démontre que l'insuline U-500R peut être intégrée à des protocoles de traitement pour augmenter l'apport en insuline dans le cadre de la prise en charge du diabète.

Selon un groupe de défense des intérêts des patients, l'expert clinique consulté par l'ACMTS et un groupe de cliniciens externes, le nombre d'injections nécessaires et leur volume sont susceptibles de représenter un fardeau pour les patients diabétiques qui ont besoin d'une dose totale quotidienne (DTQ) d'insuline supérieure à 200 unités. L'insuline U-500R a le potentiel d'alléger le fardeau porté par cette population de patients.

L'insuline U-500R (3 911 \$ par patient, par année, selon le prix présenté par le promoteur) est moins coûteuse que la plupart des combinaisons d'insulines basales et en bolus (de 2 577 \$ à 6 026 \$ par patient, par année, selon les prix accessibles au public). Dans l'optique où les insulines sont aussi efficaces l'une que l'autre, une comparaison des coûts a démontré que l'insuline U-500R ne devrait être plus coûteuse que la combinaison la moins coûteuse de stylos et de cartouches d'insulines basales et en bolus qui sont actuellement remboursés pour les patients diabétiques qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Les patients diabétiques dont la maîtrise de la glycémie est inacceptable et qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour, avec ou sans autres traitements.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le cadre de l'étude IBHC, menée auprès de patients vivant avec le DT2 et ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour, l'insuline U-500R a réduit le taux d'hémoglobine A1c sur une période de 24 semaines tant dans le groupe recevant le traitement deux fois par jour que dans celui le recevant trois fois par jour. Entre le début et la fin de l'étude (P < 0,001), le taux d'hémoglobine A1c a été réduit dans le groupe recevant le traitement trois fois par jour (1,12 %) ainsi que dans celui le recevant deux fois par jour (1,22 %), mais aucune différence entre les traitements (trois fois par jour moins deux fois par jour) n'a été observée (-0,10 %; IC à 95 % de -0,33 % à 0,12 %). • Il n'y a aucune raison de nature biologique de croire que l'insuline U-500R serait moins efficace que l'insuline U-100 chez les patients vivant avec d'autres types de diabète. • Selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS, un groupe de défense des intérêts des patients et un groupe de cliniciens externes, l'insuline U-500R répond à un besoin non comblé des patients qui requièrent une DTQ d'insuline élevée et pour qui le nombre d'injections qu'ils doivent se donner et l'inconfort associé au volume des injections peuvent représenter un fardeau.
Prescription	
<p>1. Le traitement doit être amorcé par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'insulinorésistance grave.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le comité d'experts de Diabète Canada et l'expert clinique consulté par l'ACMTS recommandent que les patients ayant besoin d'une DTQ d'insuline élevée soient encadrés par un spécialiste prescripteur.
Prix	
<p>1. Le coût de l'insuline U-500R ne doit pas être supérieur à celui de la combinaison la moins coûteuse d'insuline basale et d'insuline en bolus (stylos ou cartouches).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comme aucun essai ne semble avoir été réalisé pour comparer le traitement à l'insuline U-500R au traitement à l'insuline basale ou en bolus chez les personnes diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour, le rapport coût/efficacité est inconnu. • Les données probantes sont insuffisantes pour justifier de déboursier plus d'argent pour l'insuline U-500R que pour la combinaison la moins coûteuse d'insuline basale et d'insuline en bolus (stylos ou cartouches).

DT2 = diabète de type 2; DTQ = dose totale quotidienne

Points de discussion

- Chez les patients ayant besoin de doses quotidiennes d'insuline élevées, l'insuline U-500R aurait pour principal avantage de répondre aux besoins non comblés que sont la réduction du volume des injections et de l'inconfort associé à celui-ci, et la réduction du nombre quotidien d'injections. L'insuline U-500R permettrait également d'accroître l'intensification du traitement à l'insuline dans le but d'améliorer la maîtrise de la glycémie (taux d'hémoglobine A1c). Cependant, la synthèse des données probantes présentée par le promoteur contient peu d'indications que la satisfaction des patients et leur qualité de vie liée à la santé augmenteraient significativement.
- L'essai clinique présenté visait à comparer deux schémas d'administration de l'insuline U-500R (deux fois par jour et trois fois par jour), mais ne donne aucune information sur sa pertinence dans la pratique ou sur la façon dont il se compare aux autres traitements, notamment les insulines U-200 et U-300, qui pourraient également réduire le volume de certaines injections.
- Selon l'expert clinique, de nombreux patients qui requièrent 200 unités par jour n'ont pas besoin de l'insuline U-500R. Une injection d'insuline administrée avec un stylo peut comprendre de 60 à 80 unités d'insuline U-100, de 120 à 140 unités d'insuline U-200 ou 160 unités d'insuline U-200 ou U-300. L'insuline U-500R a un profil pharmacocinétique qui rend son dosage plus difficile à ajuster avec précision que d'autres insulines couramment utilisées.
- Le groupe de défense des intérêts des patients insiste sur les difficultés que vivent les patients qui ont besoin d'une DTQ de plus de 200 unités, qui doivent se donner un grand nombre d'injections, parfois de grands volumes, pour maîtriser leur glycémie. Plus le patient nécessite une DTQ d'insuline élevée pour maîtriser sa glycémie, plus ses besoins non comblés sont grands.
- Les données probantes existantes ne tiennent compte ni des patients vivant avec le diabète de type 1 (DT1) ni des enfants (patients âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et l'innocuité de l'insuline U-500R pour les patients qui vivent avec le DT1 et qui ont besoin d'une DTQ supérieure à 200 unités d'insuline sont donc inconnues. En revanche, il n'y a aucune raison de nature biologique de croire que l'insuline humaine serait inadéquate pour les patients vivant avec le DT1 ou d'autres types de diabète.
- Le prix unitaire soumis est inférieur aux prix courants accessibles au public pour les formules U-200 et U-300 d'analogues de l'insuline de marque.

Contexte

L'insuline U-500R (Entuzity) est une insuline humaine biosynthétique régulière à concentration de 500 unités/ml; elle a été mise à l'essai pour le traitement de patients diabétiques insulino-résistants qui ont besoin d'une dose élevée d'insuline (plus de 200 unités par jour). L'insuline U-500R a une indication approuvée par Santé Canada dans l'amélioration de la maîtrise de la glycémie des adultes et des enfants diabétiques qui ont besoin d'une DTQ de plus de 200 unités d'insuline (insuline basale et insuline en bolus confondues). Ce traitement est réservé à cette population de patients. Chaque KwikPen contient 1 500 unités d'insuline et permet d'administrer de 5 à 300 unités par injection.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen de la synthèse d'essais pivots présentée par le promoteur qui comptait notamment un essai randomisé ouvert de non-infériorité avec groupes de traitement parallèles mené auprès de patients vivant avec le DT2 et ayant besoin d'une DTQ d'insuline de plus de 200 unités;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : Diabète Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des agences du cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste possédant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du diabète;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens externes : section professionnelle de Diabète Canada;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

La présente section synthétise les points de vue exprimés par les groupes qui ont répondu à l'appel d'observations des patients, par l'expert clinique consulté par l'ACMTS aux fins de l'examen, par le groupe de cliniciens externes qui a répondu à l'appel d'observations des cliniciens et par les régimes d'assurance médicaments publics qui participent aux examens en vue du remboursement de l'ACMTS.

Observations des patients

Les observations des patients ont été fournies par Diabète Canada, un organisme national de bienfaisance en santé qui défend les intérêts des Canadiens vivant avec le diabète ou le prédiabète (www.diabetes.ca). L'organisme a mené, du 29 janvier au 12 février 2021, un sondage en ligne pancanadien auprès de Canadiens de tous les âges vivant avec le DT1 ou le DT2 et de leurs aidants afin de recueillir leur point de vue sur la maladie, sur le médicament évalué (insuline U-500R) et sur leurs attentes en matière de nouveaux traitements médicamenteux au Canada. En tout, 48 personnes ont répondu au sondage : 26 personnes ayant le DT1, 19 personnes ayant le DT2 et 3 aidants (1 pour un patient ayant le DT1 et 2 pour des patients ayant le DT2).

La majorité des patients ont exprimé à quel point la vie avec le diabète est exigeante, préoccupante, chronophage et angoissante. Ils ont qualifié la maladie de fardeau nécessitant leur attention 24 heures par jour et 365 jours par année, sans répit. Les patients qui doivent prendre des doses quotidiennes élevées d'insuline se sont dits préoccupés par la fréquence des injections et l'inconfort causé par les injections de grands volumes.

L'objectif le plus important pour les patients qui ont répondu au sondage de Diabète Canada est de maintenir une glycémie adéquate tout en évitant l'hypoglycémie. Ces patients tiennent également à réduire les complications. Dix patients (21 % des répondants) ont dit avoir

essayé le médicament évalué. En général, leur expérience avec l'insuline U-500R s'est avérée positive : comparativement à l'insuline U-100 régulière, elle est plus facile à utiliser, elle n'exige pas de mesurer sa glycémie aussi souvent, elle agit plus rapidement et elle est efficace plus longtemps.

Observations des cliniciens

Selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS, les patients insulino-résistants qui ont besoin de grandes doses d'insuline doivent s'injecter des bolus volumineux devant possiblement être répartis en deux injections ou plus à la fois lorsqu'ils utilisent l'insuline U-100 standard. Ainsi, les patients ayant besoin de doses importantes d'insuline quatre fois par jour sont susceptibles de devoir se donner au moins huit injections par jour. Pour ces patients, l'insuline U-500R pourrait être utilisée seule ou associée à d'autres traitements non insulino-actifs tels que les médicaments oraux. L'insuline U-500R sert à améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients diabétiques qui présentent une insulino-résistance grave. Les patients vivant avec le DT2 qui ont besoin d'un traitement à l'insuline ont généralement d'abord essayé d'autres formes de traitements telles que les changements au mode de vie et la médication. L'insuline U-500R serait utilisée comme insulinothérapie principale ou de remplacement chez les patients devant prendre plus de 200 unités par jour d'insuline basale ou d'insulines basales et de bolus combinées.

Groupes de cliniciens

Dans le cadre de cet examen en vue du remboursement, un exposé d'observations des cliniciens a été soumis par la section professionnelle de Diabète Canada. Ces observations vont dans le même sens que celles de l'expert clinique consulté par l'ACMTS; elles sont détaillées plus loin dans le document.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments publics ont abordé la mesure dans laquelle les données probantes peuvent être généralisées aux patients vivant avec le DT1 et l'absence de comparateurs dans les études cliniques.

Données probantes cliniques

Description de l'étude

L'examen clinique mené par l'ACMTS est fondé sur la synthèse des données probantes cliniques présentée par le promoteur aux fins de l'examen adapté de l'ACMTS, et il porte principalement sur l'étude pivot B5K-US-IBHC (IBHC). L'étude IBHC, un essai randomisé ouvert de non-infériorité de 24 semaines, a été réalisée auprès de patients vivant avec le DT2 et ayant besoin d'un traitement de doses élevées d'insuline (de 201 à 600 unités par jour). Les participants ont été répartis aléatoirement dans deux groupes parallèles. Le premier groupe devait prendre un traitement à l'insuline U-500R à raison de trois fois par jour et le deuxième, à raison de deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée en fonction du lieu, du taux d'hémoglobine A1c au début de l'étude, de la DTQ et de l'utilisation de pioglitazone. Le principal objectif de cet essai était de comparer les variations du taux d'hémoglobine A1c

entre le début de l'étude et la fin des 24 semaines de traitement dans deux algorithmes de traitement à objectif quantifié avec l'insuline U-500R (trois fois par jour ou deux fois par jour) chez des sujets adultes qui vivent avec le DT2 et qui ne sont pas arrivés à maîtriser adéquatement leur glycémie avec des doses élevées d'insulines U-100 ou d'analogues de l'insuline avec ou sans la prise d'agents antidiabétiques oraux.

Au total, 325 patients adultes vivant avec le DT2 ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes (162 dans le groupe de trois fois par jour et 163 dans celui de deux fois par jour). L'âge moyen des participants était de 55,4 ans (écart-type de 9,8 ans), et plus de la moitié (n = 172; 52,9 %) étaient de sexe masculin. Les participants étaient principalement de race blanche (n = 266; 81,8 %) ou noire (n = 40; 12,3 %); le principal groupe ethnique était composé de personnes hispaniques (n = 62; 19,1 %). En tout, 260 participants (80,0 %) se sont rendus jusqu'à la fin de l'étude; 132 participants sur 162 (81,5 %) ont reçu le traitement trois fois par jour jusqu'à la fin, et 128 participants sur 163 (78,5 %) ont reçu le traitement deux fois par jour jusqu'à la fin. Les interruptions ont été le plus souvent dues à un bris de protocole (n = 27; 8,3 %) ou à la décision du participant (n = 17; 5,2 %). Huit participants (2,5 %) ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables (EI) et un participant (0,3 %) n'a pu terminer l'étude (décès). Il n'y a pas de différence significative entre les pourcentages de participants dans un groupe ou dans l'autre ayant interrompu leur participation à l'étude, toutes raisons confondues. Au début de l'étude, les patients prenaient une quantité moyenne de 287 unités d'insuline, effectuaient un nombre médian de 5 injections par jour (extrêmes = 2 et 10) et affichaient un taux d'hémoglobine A1c moyen de 8,7 % (écart-type = 1,0 %). Dans le cadre de leur traitement, les patients ont été en mesure d'augmenter leur dose d'insuline (de 51 à 55 unités par jour) et de réduire leur nombre d'injections tout en améliorant significativement la maîtrise de leur glycémie à l'aide d'algorithmes de traitement à objectif quantifié.

Efficacité

Après 24 semaines de traitement, la moyenne des taux d'hémoglobine A1c calculée selon la méthode des moindres carrés était semblable pour les deux groupes (trois fois par jour : moyenne de 7,53 % et écart-type de 1,1; deux fois par jour : moyenne de 7,41 % et écart-type de 1,0). Cette moyenne a toutefois baissé dans les deux groupes par rapport au début de l'étude (trois fois par jour : 1,12 %, écart-type de 0,08; deux fois par jour : 1,22 %, écart-type de 0,08). La différence entre les deux groupes pour ce qui est de l'écart entre le début de l'étude et la 24^e semaine était de -0,10 % (IC à 95 % de -0,33 % à 0,12 %). L'IC à 95 % pour l'écart entre les deux groupes respectait la marge de non-infériorité préétablie à 0,4 %. Une réduction du nombre quotidien d'injections a également été observée par rapport aux valeurs de départ avec le traitement standard à l'insuline U-100 (réduction de deux injections par jour pour le groupe recevant le traitement trois fois par jour et de trois injections par jour pour celui le recevant deux fois par jour).

Innocuité

Les événements indésirables graves (EIG) qui sont survenus durant cet essai étaient dus à l'état avancé de la maladie chez ces patients, qui sont diabétiques depuis longtemps et qui avaient un grand nombre d'affections comorbides au moment d'amorcer le traitement. La fréquence des EIG et des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) était comparable entre les deux groupes. Les seuls EIAT qui variaient de façon importante sont la douleur aux membres (trois fois par jour : n = 3, soit 1,9 %; deux fois par jour : n = 10, soit 6,1 %) et l'arthralgie (trois fois par jour : n = 7, soit 4,3 %; deux fois par jour : n = 1, soit 0,6 %). Le nombre d'EI ayant nécessité l'interruption de l'administration d'insuline U-500R était

également équilibré (dans chaque groupe : n = 4, soit 2,5 %). Aucun EI associé à une erreur d'administration de l'insuline U-500R avec des seringues d'insuline U-100 n'a été signalé. Le traitement à l'insuline U-500R et les algorithmes d'ajustement de la dose se sont avérés surs pour les patients qui n'avaient pas réussi à maîtriser leur glycémie par un traitement de doses élevées ou volumineuses d'insuline U-100. Aucune différence significative n'a été observée quant au nombre d'épisodes hypoglycémiques graves entre les deux groupes, mais les cas d'épisodes hypoglycémiques non graves et de prise de poids étaient plus courants dans le groupe recevant le traitement deux fois par jour que dans celui le recevant trois fois par jour. Entre le début du traitement et la fin des 24 semaines, les doses d'insuline ont augmenté (DTQ augmentée de 41,4 % pour le groupe recevant le traitement trois par jour et de 34,5 % pour celui le recevant deux fois) et une prise de poids accompagnée d'une réduction du taux d'hémoglobine A1c (0,47 kg par tranche de 1 % de réduction du taux d'hémoglobine A1c dans le groupe recevant le traitement trois fois par jour, et 1,31 kg par tranche de 1 % du taux d'hémoglobine A1c dans celui le recevant deux fois) a également été observée. Un décès est survenu dans le groupe recevant le traitement deux fois par jour. Ce participant aurait connu un long épisode d'hypoglycémie grave qui l'aurait mené à un coma, puis à la mort.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix présenté pour un emballage de deux stylos préremplis de 3 ml (94,79 \$) représente un cout de 3,16 \$ pour 100 unités d'insuline U-500R. Pour une dose moyenne quotidienne de 339,1 unités par patient, l'insuline U-500R représente un cout annuel de 3 911 \$ par patient. Le promoteur a présenté une comparaison des couts entre l'insuline U-500R et, dans un ratio de 1 pour 1, des combinaisons de 50 % d'analogues d'insulines basales et de 50 % d'un cout moyen pondéré d'analogues d'insulines en bolus, avec et sans le cout des aiguilles. L'insuline U-500R a également été comparée à des combinaisons de 50 % d'insuline humaine en bolus et de 50 % d'insuline humaine basale.

L'ACMTS a relevé les limites suivantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- La présomption de similarité clinique avec les autres insulines sur le marché est incertaine.
- La dose totale quotidienne d'insuline a augmenté durant l'essai clinique de l'insuline U-500R, mais dans son calcul des couts, le promoteur a comparé l'insuline U-500R et l'insuline U-100 dans un ratio de 1 unité pour 1 unité.
- La comparaison des couts n'a pas tenu compte d'une nouvelle insuline qui fait l'objet de remboursements (insuline lispro de marque Admelog).
- Le prix indiqué pour les aiguilles était surestimé et pas nécessairement pertinent.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a tenu compte des doses quotidiennes d'insulines U-100 comparables au début de l'étude IBHC et des doses quotidiennes d'insuline U-500R au terme des 24 semaines, a comparé toutes les combinaisons d'insulines basales et en bolus plutôt qu'une moyenne globale pondérée d'analogues d'insulines en bolus, et a inclus l'insuline lispro de marque Admelog. L'insuline U-500R s'est avérée moins couteuse que la plupart des insulines U-100 en bolus et des analogues d'insulines basales (cout annuel variant entre 4 277 \$ et 6 026 \$ par patient), mais plus couteuse que la combinaison des insulines ajoutées à la comparaison, soit l'insuline lispro de marque Admelog et l'insuline glargine de

marque Basaglar (cout annuel de 3 771 \$ par patient) et que les combinaisons d'insulines humaines (cout annuel variant entre 2 577 \$ et 3 415 \$ par patient). Les régimes publics qui remboursent le cout des aiguilles pourraient voir de faibles réductions de cout additionnelles en raison du nombre réduit d'injections quotidiennes avec l'insuline U-500R.

Selon le prix présenté et la dose moyenne au terme des 24 semaines de l'essai pivot IBHC, le cout annuel de l'insuline U-500R est de 3 911 \$ par patient. Selon le dosage des comparateurs au début de l'essai pivot, l'insuline U-500R serait moins couteuse que les combinaisons d'analogues d'insulines basales et en bolus non génériques, mais plus couteuse que les combinaisons d'insulines humaines et les deux analogues de l'insuline ajoutés à la comparaison. Il faudrait que le prix présenté pour l'insuline U-500R soit réduit de 3,6 % pour que le cout annuel équivaille à celui de la combinaison la moins couteuse d'analogues de l'insuline, et de 14 % et 34 % pour qu'il équivaille à celui de la combinaison la moins couteuse d'insulines humaines en cartouches et en fioles, respectivement. Les couts de l'insuline U-500R et les économies potentielles sont incertains en raison du manque de données probantes cliniques comparatives sur les traitements à l'insuline basale et en bolus. De plus, les économies et les couts marginaux sont calculés selon les listes de prix accessibles au public et ne correspondent pas nécessairement aux prix réels payés par les régimes d'assurance médicaments publics canadiens.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que le remboursement de l'insuline U-500R donnera lieu à des économies marginales de 6 900 122 \$ sur trois ans. L'ACMTS a observé des lacunes dans l'analyse d'impact budgétaire présentée et a fait ses propres réanalyses, en arrivant plutôt à des économies marginales de 7 155 636 \$ sur trois ans. L'ACMTS a remarqué que l'impact budgétaire dépend du nombre de patients admissibles; plus il y a de patients, plus il y a d'économies, mais ces économies sont moindres dès que les doses quotidiennes d'insuline U-550R doivent être augmentées par rapport aux insulines ayant des concentrations inférieures.

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 réunion : Le 16 juin 2021

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.