

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

INSULINE DÉGLUDEC (TRESIBA — NOVO NORDISK CANADA)

Indication : le diabète de type 1 ou de type 2

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'insuline dégludec en injection univoquotidienne dans le traitement du diabète chez l'adulte afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- La rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux analogues de l'insuline à action prolongée remboursés dans le traitement du diabète.
- Le cout global du traitement par l'insuline dégludec pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le cout du traitement par l'analogue de l'insuline à action prolongée le moins couteux remboursé dans le traitement du diabète.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
 d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Décembre 2017

Longueur du rapport : 8 pages

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, par là, 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, 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.

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 à des fins non commerciales est autorisée 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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

INSULINE DÉGLUDEC (TRESIBA — NOVO NORDISK CANADA)

Indication : le diabète de type 1 ou de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'insuline dégludec en injection unique quotidienne dans le traitement du diabète chez l'adulte pour améliorer la maîtrise de la glycémie, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions :

- La rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux analogues de l'insuline à action prolongée remboursés dans le traitement du diabète.
- Le coût global du traitement par l'insuline dégludec pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'analogue de l'insuline à action prolongée le moins coûteux remboursé dans le traitement du diabète.

Motif de la recommandation :

Dans un essai clinique comparatif randomisé, à double insu, opposant l'insuline dégludec à l'insuline glargine dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients également atteints d'une maladie cardiovasculaire (DEVOTE, N = 7 637), l'insuline dégludec se révèle non inférieure à l'insuline glargine du point de vue du critère d'évaluation composite des accidents cardiovasculaires majeurs englobant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. Dix-neuf autres études, dont les études SWITCH et BEGIN, sont unanimes à démontrer que l'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine sous l'angle de la variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 16, 26 ou 52 semaines, et il n'y a pas de différences notables entre l'insuline dégludec et l'insuline glargine ou l'insuline détémir quant aux résultats sur la glycémie à jeun et la variabilité de la glycémie.

À souligner :

Les analyses du modèle coût/utilité soumis par le fabricant effectuées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) font ressortir que l'insuline dégludec, au prix indiqué par le fabricant, est rentable dans le traitement du diabète de type 1 comparativement à l'insuline glargine. Toutefois, pour ce qui est du diabète de type 2, l'insuline dégludec entraînera vraisemblablement des coûts supplémentaires pour plusieurs groupes de patients, comme l'illustre son rapport coût/utilité différentiel qui va de 73 000 \$ à plus d'un million de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) selon le groupe de patients atteints de diabète de type 2.

Points de discussion :

- Dans l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant et les analyses du PCEM, le prix unitaire de l'insuline glargine (Basaglar) est de 78,92 \$ pour 1 500 unités, ce qui correspond au prix du produit au moment de la demande d'examen du médicament. Au moment des délibérations du CCEM, le prix de Basaglar était plus bas, soit 69,64 \$ pour 1 500 unités. Cette baisse de prix de Basaglar aura vraisemblablement une incidence sur le rapport coût/efficacité de l'insuline dégludec et sur la réduction de prix nécessaire afin que cette insuline soit rentable comparativement à l'insuline glargine.
- Pour ce qui est de l'innocuité, l'hypoglycémie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, est un enjeu important pour les groupes de défense des intérêts de patients. Ces groupes insistent sur l'importance de traitements capables de réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie et, selon eux, l'insuline dégludec est efficace sur ce plan. Cependant, le CCEM note que les résultats présentés dans les essais cliniques examinés sont disparates. Il y a une réduction statistiquement significative du risque d'hypoglycémie grave dans l'essai clinique DEVOTE et les études SWITCH, quoique la différence proportionnelle entre les groupes traversant un épisode d'hypoglycémie soit relativement mince. Les essais cliniques BEGIN n'offrent pas de données probantes homogènes de la supériorité de l'insuline dégludec sur l'insuline glargine ou sur l'insuline détémir pour ce qui est de l'hypoglycémie confirmée.

- En vertu des caractéristiques pharmacodynamiques de l'insuline et des constatations des études Flex T1 et T2, l'insuline dégludec peut être administrée à n'importe quel moment de la journée et le moment de l'injection peut varier sans danger pour la maîtrise de la glycémie ou l'innocuité. Ainsi, cette possibilité d'adapter le moment de l'injection aux besoins du patient pourrait permettre d'améliorer l'adhésion à l'insulinothérapie basale; cependant, rien de probant ne confirme que cet avantage se traduit par une amélioration de la qualité de vie.
- Bien que la métaanalyse en réseau et l'analyse pharmacoéconomique présentées par le fabricant comparent l'insuline dégludec à l'insuline isophane (NPH), le CCEM, précisant que l'insuline dégludec est un analogue de l'insuline à action prolongée, estime qu'il est approprié de limiter les conditions de remboursement aux comparaisons avec cette classe d'insulines (p. ex., insuline glargine et insuline détémir).

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de l'insuline dégludec dans le traitement du diabète chez l'adulte pour améliorer la maîtrise de la glycémie. C'est un analogue de l'insuline basale qui a une très longue durée d'action (42 heures) et qui s'administre par injection sous-cutanée. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose initiale de 10 unités dans le traitement du diabète de type 2 et d'une dose adaptée aux besoins métaboliques du patient dans le traitement du diabète de type 1.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés sur l'insuline dégludec, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients :

Trois groupes de défense des intérêts de patients ont répondu à l'appel de commentaires de patients du PCEM (Type 1 Together, Patient Commando et Diabetes Canada). Voici le résumé de l'information communiquée par ces groupes :

- L'hypoglycémie est ce qui préoccupe le plus les patients, qui voient la maîtrise de la glycémie comme un important indicateur prévisionnel de l'hypoglycémie. La variabilité de la glycémie est non seulement une source de grand stress à propos du risque d'hypoglycémie, mais peut également faire en sorte que le patient doive interrompre sa nuit pour la surveiller. Les patients insistent sur l'équilibre à établir entre la stricte maîtrise de la glycémie pour son effet bénéfique sur la morbidité et le risque d'hypoglycémie.
- Bien que les traitements offerts à l'heure actuelle, et leur mode d'administration, aient permis d'améliorer la maîtrise de la glycémie, des problèmes perdurent, notamment l'observance thérapeutique, la variabilité de la glycémie de jour en jour, la maîtrise des effets secondaires et des symptômes de la maladie, les complications graves à long terme, ainsi que le stress et la frustration que génère la gestion de régimes thérapeutiques stricts.
- Les patients souhaitent avoir accès à un traitement qui maîtrise la glycémie de façon constante durant une période plus longue. Ce traitement devrait non seulement exercer un effet stable, mais comporter un risque moindre de gain de poids. Les patients espèrent améliorer l'observance thérapeutique tout en allégeant les répercussions émotionnelles de la prise en charge de leur état. Ils espèrent également des régimes publics d'assurance médicaments un meilleur accès, une couverture plus étendue et des coûts moindres.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur 15 essais cliniques comparatifs randomisés et 5 études de prolongation examinant l'insuline dégludec dans le traitement du diabète.

Le plus vaste essai clinique, DEVOTE (N = 7 637), dont les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'insuline dégludec et de l'insuline glargine et où la durée de traitement moyenne est de 24 mois, est une étude de non-infériorité sous l'angle des résultats cardiovasculaires, centrée sur des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire.

Les deux études SWITCH comparent l'insuline dégludec et l'insuline glargine selon un plan en chassé-croisé chez des patients atteints de diabète de type 1 (SWITCH-1) ou de diabète de type 2 (SWITCH-2). Leur effectif est beaucoup moins nombreux que celui de l'essai clinique DEVOTE (SWITCH-1 : N = 501; SWITCH-2 : N = 721), et la période de traitement est de 32 semaines.

Les études DEVOTE et SWITCH sont des essais cliniques comparatifs randomisés à double insu, tandis que les autres études à l'exception d'une se déroulent en mode ouvert. Ces études en mode ouvert font partie du programme BEGIN, axé sur quatre sous-groupes de patients distincts :

- Des patients atteints de diabète de type 1 : études 3770 (N = 493), 3585 (N = 456) et 3583 (N = 629); elles comportent toutes une phase de prolongation.
- Des patients atteints de diabète de type 2 jamais traités par de l'insuline : études 3579 (N = 1 030) avec phase de prolongation, 3580 (N = 458), 3672 (N = 460), 3586 (N = 435), 3587 (N = 833) et 3944 (N = 346).
- Des patients atteints de diabète de type 2 traités par une insuline basale : études 3668 (N = 687) et 3943 (N = 145).
- Des patients atteints de diabète de type 2 traités par une insuline en bolus : étude 3582 (N = 1 006) avec phase de prolongation.

Du lot des essais cliniques BEGIN, l'étude 3943 dure 16 semaines, les études 3583, 3579 et 3582 durent 52 semaines, alors que les autres études durent 26 semaines (sans phase de prolongation). Dans les 12 essais cliniques BEGIN, le comparateur le plus courant est l'insuline glargine (9 études); l'insuline détémir, le placebo et la sitagliptine sont les comparateurs dans une étude chacun. Aucune des études ne compare l'insuline dégludec à l'insuline NPH.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La morbidité et la mortalité cardiovasculaires : à compter de la randomisation, le délai de première occurrence d'un événement indésirable cardiovasculaire majeur, terme désignant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel ou l'AVC non mortel, confirmé par un comité d'examen des événements.
- L'hypoglycémie : épisode d'hypoglycémie confirmée, y compris l'hypoglycémie grave et l'hypoglycémie légère où la glycémie est < 3,1 mmol/l. L'hypoglycémie est dite nocturne si l'épisode se produit dans la plage horaire allant de 0 h 1 à 5 h 59 (ces deux moments inclus). L'hypoglycémie grave s'entend d'un épisode où l'aide de quelqu'un est nécessaire pour administrer des glucides ou du glucagon ou entreprendre d'autres mesures de réanimation.
- La qualité de vie liée à la santé : l'évolution de la qualité de vie liée à la santé des patients et l'incidence des épisodes d'hypoglycémie légère, liés au traitement, sur le fonctionnement quotidien et le bien-être du patient, évaluée pour la première selon la version 2 du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36v2) et pour la seconde selon le questionnaire Treatment-Related Impact Measure for Hypoglycemic Events (TRIM-HYPO).
- La glycémie : la variation de l'HbA1c, la glycémie à jeun et la variabilité du taux de glucose.

L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs constitue le principal critère d'évaluation de l'étude DEVOTE. Le principal critère d'évaluation des études SWITCH est l'incidence des épisodes d'hypoglycémie grave ou attestée par la glycémie, tandis que la variation du taux d'HbA1c du moment de référence au terme du traitement représente le principal critère d'évaluation de tous les essais cliniques BEGIN.

En général, les études retenues évaluent la qualité de vie en tant que paramètre exploratoire sans procéder à un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples; l'étude DEVOTE, la plus vaste, ne l'évalue pas.

Dans leurs observations, les patients mentionnent la crainte de l'hypoglycémie comme étant une inquiétude constante. L'hypoglycémie est évaluée à titre de principal indicateur de résultat dans les deux études SWITCH et en tant que résultat secondaire important dans l'étude DEVOTE. Les patients sont également préoccupés par la variabilité de la glycémie en ce qu'elle a trait à l'hypoglycémie et, bien que ce paramètre figure parmi les principaux indicateurs de résultat secondaires dans les essais cliniques retenus, il se situe loin dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique et, souvent, il n'est donc pas évalué.

Efficacité

En vertu du principal critère d'évaluation, un regroupement d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs, l'insuline dégludec se révèle non inférieure à l'insuline glargine après le traitement d'une durée moyenne de 24 mois dans l'étude DEVOTE. Pour ce qui est de plusieurs indicateurs de résultats secondaires ayant trait aux évènements cardiovasculaires, tels l'infarctus du myocarde ou l'AVC, ainsi que pour ce qui est de la mortalité globale ou cardiovasculaire, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'insuline dégludec et l'insuline glargine. Les épisodes d'hypoglycémie grave sont également évalués à titre de résultat secondaire, et le risque d'hypoglycémie grave est moindre avec l'insuline dégludec qu'avec l'insuline glargine; la différence est statistiquement significative.

Dans les études SWITCH, les évènements d'hypoglycémie grave ou attestée par la glycémie constituent le principal critère d'évaluation et, dans les deux études, l'insuline dégludec est supérieure à l'insuline glargine de ce point de vue. Ces études ont un devis en chassé-croisé selon lequel chaque période de traitement s'étend sur 32 semaines. Il n'y a pas de différence de proportion de participants aux prises avec un incident indésirable cardiovasculaire majeur entre les deux interventions, quoique ces évènements soient peu fréquents dans les deux études.

Les autres essais cliniques retenus sont les essais cliniques BEGIN, dont le principal critère d'évaluation est la variation du taux initial d'HbA1c. Toutes les études qui comparent l'insuline dégludec à une autre insuline basale (insuline glargine : neuf études; insuline détémir : une étude) démontrent la non-infériorité de l'insuline dégludec sous l'angle du principal critère d'évaluation, alors que deux études à double insu, l'une comparant l'insuline dégludec à la sitagliptine, l'autre au placebo, constatent la supériorité de l'insuline dégludec. Les participants de ces deux études sont des adultes atteints de diabète de type 2 jamais traités par de l'insuline. Les critères d'évaluation secondaires analysés aux fins de confirmation dans les études BEGIN comprennent la variation de la glycémie à jeun, la variabilité du glucose sanguin, les évènements hypoglycémiques confirmés et les épisodes d'hypoglycémie nocturne confirmés; il est rare que l'insuline dégludec soit supérieure à l'insuline glargine ou à l'insuline détémir sous ces aspects. Il n'y a pas de différence constante entre l'insuline dégludec et les comparateurs pour les aspects de la qualité de vie liée à la santé mesurés par le questionnaire SF-36v2 ou Treatment-Related Impact Measure for Diabetes (TRIM-D) ni par les échelles TRIM-HYPO.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Toutes études confondues, il n'y a pas de différence constante entre l'insuline dégludec et les comparateurs pour ce qui est de la proportion de patients subissant un incident indésirable ou un incident indésirable grave, ou abandonnant le traitement pour cause d'effet indésirable.

L'hypoglycémie, grande inquiétude des patients selon leurs commentaires, est souvent évaluée en tant qu'indicateur de résultat secondaire de confirmation et, dans les études DEVOTE et SWITCH, le risque d'hypoglycémie grave ou attestée par la glycémie est moindre avec l'insuline dégludec qu'avec l'insuline glargine. Toutefois, dans les essais cliniques BEGIN, rien de probant n'appuie la supériorité de l'insuline dégludec sur l'insuline glargine ou l'insuline détémir pour ce qui est des épisodes d'hypoglycémie confirmée, à l'exception de l'étude 3582 menée auprès de personnes atteintes de diabète de type 2 et où le comparateur est l'insulinothérapie basale et prandiale.

Métaanalyse en réseau

Le PCEM a passé en revue trois métaanalyses en réseau : une présentée par le fabricant et deux recensées à la recherche documentaire systématique. La métaanalyse en réseau soumise par le fabricant se limite à trois traitements (insuline dégludec, insuline glargine et insuline NPH) et se concentre sur les évènements hypoglycémiques comme principal résultat d'intérêt. Les deux autres portent sur toutes les insulines basales d'intérêt dans le cadre de la présente revue systématique du PCEM et examinent des indicateurs d'efficacité (p. ex., HbA1c, poids) ainsi que l'hypoglycémie. Les données probantes issues de comparaisons directes entre l'insuline dégludec et l'insuline glargine illustrent l'absence de différence statistiquement significative entre les deux insulines pour ce qui est du taux d'hypoglycémie grave ou de la variation du taux d'HbA1c chez les patients atteints de diabète de type 1. Les données probantes issues des comparaisons indirectes indiquent elles aussi l'absence de différence statistiquement significative ou cliniquement importante entre l'insuline dégludec et l'insuline glargine, l'insuline détémir ou l'insuline NPH pour ce qui est du taux

d'hypoglycémie ou de la variation du taux d'HbA1c. Quant au diabète de type 2, les résultats des métaanalyses en réseau divergent; un rapport publié fait état d'une diminution du risque d'hypoglycémie nocturne, mais d'une augmentation du risque d'hypoglycémie symptomatique avec l'insuline dégludec par comparaison avec l'insuline glargine, différences statistiquement significatives. Pour sa part, l'analyse soumise par le fabricant souligne la réduction de l'hypoglycémie nocturne statistiquement significative avec l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine et à l'insuline NPH; cependant, l'analyse de l'hypoglycémie en général ne peut être interprétée, les auteurs affirmant que tant le modèle à effets fixes que le modèle à effets aléatoires se révèlent mal adaptés comme en témoignent les valeurs élevées de déviance résiduelle. La portée de toutes les analyses est limitée par la qualité des études qui font l'objet des métaanalyses.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué par le fabricant de 125,28 \$ pour 1 500 unités, l'insuline dégludec (7,19 \$ par jour) coute la même chose que l'insuline détémir (7,12 \$ par jour), mais plus cher que l'insuline glargine (6,19 \$ par jour) ou que Basaglar (5,26 \$ par jour).

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine (Lantus) chez des adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 dans le cadre d'une insulinothérapie basale-prandiale ou d'un régime thérapeutique basal-oral. L'analyse porte sur quatre groupes de patients : personnes atteintes de diabète de type 1 traitées par insulinothérapie basale-prandiale (population 1); des personnes atteintes de diabète de type 2 qui amorcent l'insulinothérapie avec une insuline basale et qui sont traitées également par des antidiabétiques oraux (population 2); des personnes atteintes de diabète de type 2 qui sont traitées déjà par une insuline basale et des antidiabétiques oraux (population 3); des personnes atteintes de diabète de type 2 chez qui l'insulinothérapie doit être intensifiée selon un régime basal-prandial (population 4). Une analyse secondaire compare l'insuline dégludec à l'insuline NPH. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an et adopte la perspective du payeur public canadien. Le modèle économique est axé exclusivement sur le risque, les couts et les répercussions de l'hypoglycémie sur la qualité de vie, car les résultats au sujet de l'HbA1c sont les mêmes pour tous les régimes thérapeutiques. L'efficacité relative en ce qui a trait aux épisodes d'hypoglycémie et les rapports de dose proviennent des essais cliniques SWITCH-1 et SWITCH-2 et deux métaanalyses du fabricant. Quant à la comparaison entre l'insuline dégludec et l'insuline NPH, les données sur l'efficacité relative du point de vue des épisodes d'hypoglycémie sont tirées de la métaanalyse en réseau du fabricant.

Le fabricant rapporte que, dans son analyse de référence, l'insuline dégludec domine (moins couteuse et procurant un plus grand gain d'AVAQ) l'insuline glargine chez les patients atteints de diabète de type 1 (population 1) et chez les patients atteints de diabète de type 2 avec un RCUd de 5 564 \$ l'AVAQ (population 2), de 20 887 \$ l'AVAQ (population 3) et de 95 155 \$ l'AVAQ (population 4). Dans la comparaison entre l'insuline dégludec et l'insuline NPH, l'insuline dégludec domine l'insuline NPH dans les populations 1 et 2 et s'accompagne d'un RCUd allant de 9 256 \$ à 164 361 \$ l'AVAQ dans les populations 3 et 4.

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant :

- Le modèle économique d'un an ne prend en considération que l'hypoglycémie. Le risque relatif d'hypoglycémie et d'autres résultats cliniques à long terme est inconnu. Le RCUd pourrait s'élever dans les années subséquentes si l'effet de l'insuline dégludec sur l'hypoglycémie change au fil du temps.
- Dans le modèle, l'efficacité relative en ce qui a trait aux épisodes d'hypoglycémie provient d'une métaanalyse et d'une métaanalyse en réseau parrainées par le fabricant. Les deux analyses sont marquées de limites.
- Les doses relatives d'insuline dégludec et d'insuline glargine ou d'insuline NPH sont éminemment incertaines en l'absence de comparaisons directes.
- Les taux d'hypoglycémie observés dans les essais cliniques chez les populations à l'étude donnent à penser que ces populations présentent un plus grand risque d'hypoglycémie que la population dont il est question dans la demande de remboursement.

Dans l'analyse de référence plausible du PCEM (insuline dégludec comparativement à insuline glargine) qui tient compte du risque relatif d'hypoglycémie provenant d'essais cliniques comparatifs directs et de métaanalyses, où le rapport de doses entre l'insuline dégludec et l'insuline glargine est de 1 et qui incorpore l'analogue de l'insuline à longue action au coût le plus bas (Basaglar au prix de 94,06 \$ pour 1 500 unités) :

- dans la population 1 (diabète de type 1), l'insuline dégludec est dominante (moins coûteuse et plus efficace) par rapport à l'insuline glargine;
- dans la population 2 (diabète de type 2, insuline basale + antidiabétiques oraux), le RCUD dépasse le million de dollars par AVAQ;
- dans la population 3 (diabète de type 2, déjà traités par insuline basale et antidiabétiques oraux), le RCUD est de 73 000 \$ l'AVAQ;
- dans la population 4 (diabète de type 2, insuline basale-prandiale), le RCUD est de 150 000 \$ l'AVAQ.

Dans l'analyse coût/efficacité, les gains d'AVAQ différentiels sont minimes et ils varient selon le taux d'hypoglycémie de référence. En conséquence, les estimations du rapport coût/efficacité comparatif de l'insuline dégludec et de l'insuline glargine sont relativement instables.

Pour que l'insuline dégludec soit associée à un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à l'insuline glargine, son prix devrait baisser dans une proportion allant de 10 % à plus de 25 %.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Le 18 octobre 2017

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun