

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

SÉMAGLUTIDE (OZEMPIC — NOVO NORDISK CANADA)

Indication : le traitement du diabète de type 2 afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du sémaglutide dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions du remboursement

Critère d'instauration du traitement

1. Chez l'adulte atteint de diabète de type 2 lorsque la maîtrise de la glycémie est insuffisante.

Critères d'administration

1. Combiné avec la metformine seule, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique couplés à la metformine à la dose maximale tolérée ne rétablissent pas l'équilibre glycémique.
2. Le sémaglutide ne devrait pas être remboursé en tant que traitement complémentaire à la metformine et à un autre antihyperglycémiant.

Condition relative au prix

1. Le coût du sémaglutide pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du médicament le moins cher remboursé dans le traitement du diabète de type 2 en appoint à la metformine lorsque celle-ci ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.

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

Version : Finale

Date de publication : Mai 2019

Longueur du rapport : 10 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.

SÉMAGLUTIDE (OZEMPIC — NOVO NORDISK CANADA)

Indication : le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du sémaglutide dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions du remboursement

Critère d'instauration du traitement

1. Chez l'adulte atteint de diabète de type 2 lorsque la maîtrise de la glycémie est insuffisante.

Critères d'administration

1. Combiné avec la metformine (MET) seule lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique couplés à la metformine à la dose maximale tolérée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.
2. Le sémaglutide ne devrait pas être remboursé en tant que traitement d'appoint à la MET et à un autre antihyperglycémiant.

Condition relative au prix

1. Le coût du sémaglutide pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du médicament le moins cher remboursé dans le traitement du diabète de type 2 en appoint à la MET lorsque celle-ci ne parvient pas à maîtriser la glycémie.

Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III en mode ouvert (SUSTAIN 7) démontre que le sémaglutide à la dose de 0,5 mg ou de 1 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine est statistiquement supérieur au dulaglutide dans l'amélioration de la maîtrise de la glycémie (variation du taux d'hémoglobine glyquée [HbA1c]) et dans la réduction du poids en 40 semaines dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la MET ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique. Les constatations d'analyses par sous-groupes rétrospectives de trois autres ECR de phase III (SUSTAIN 2, 3 et 4) abondent dans le même sens que celles de l'essai SUSTAIN 7 et indiquent que le sémaglutide à la dose de 0,5 mg ou de 1 mg en appoint à la MET est probablement non inférieur à la sitagliptine, à l'exénatide et à l'insuline glargine pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c et du poids.
2. Dans les essais SUSTAIN 2, 3 et 4, des analyses par sous-groupes exploratoires rétrospectives en fonction du traitement antidiabétique antérieur étudient l'effet du sémaglutide en traitement d'appoint à un antihyperglycémiant ou plus (c.-à-d. dans le traitement de troisième intention). Toutefois, en raison des limites inhérentes à cette méthode, dont le déséquilibre potentiel entre les sous-groupes sur le plan des caractéristiques initiales, la multiplicité des comparaisons et le risque d'amplification de l'erreur de type 1 et les interactions potentielles entre le traitement et la thérapie de fond, les conclusions que l'on pourrait en tirer seraient éminemment incertaines.
3. Le rapport coût/efficacité du sémaglutide n'a pu être évalué parce que l'analyse coût/utilité présentée par le fabricant comporte d'importantes limites et manque de transparence. Au prix indiqué par le fabricant de 195,06 \$ le stylo injecteur prérempli, le sémaglutide revient plus cher que toutes les autres options de traitement, à l'exception du liraglutide à raison de 1,8 mg par jour. D'après les données probantes cliniques transmises, l'on peut conclure que le sémaglutide exerce des effets similaires à ceux de certains antihyperglycémians remboursés actuellement dans le traitement de deuxième intention et que, pour cause d'information insuffisante, rien ne justifie un prix plus élevé que celui des médicaments remboursés à l'heure actuelle dans le traitement de deuxième intention.

Points de discussion

- Le sémaglutide est le cinquième agoniste du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ou analogue du GLP-1 d'usage autorisé dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie.
- Dans les essais cliniques SUSTAIN, le sémaglutide est comparé à d'autres analogues du GLP-1, à des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) et à l'insuline glargine, mais il n'y a pas de comparaisons directes entre lui et d'autres antihyperglycémians oraux (AHO). Le fabricant a fourni trois comparaisons de traitements indirectes (CTI) distinctes qui

comparent le sémaglutide à d'autres analogues du GLP-1, à des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et à des sulfonylurées (SU) dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la glycémie est insuffisamment maîtrisée par un antihyperglycémiant oral. Selon les résultats de ces CTI, le sémaglutide amène une baisse du taux d'HbA1c et du poids par rapport aux comparateurs; toutefois, le fait de s'en remettre à trois réseaux distincts, clairsemés, couvrant chacun une classe de médicaments plutôt qu'à un réseau global comprenant tous les médicaments pertinents dans la prise de décision et la piètre qualité méthodologique des CTI font que leurs résultats sont incertains.

- L'essai clinique SUSTAIN 6 sur les effets néfastes cardiovasculaires (CV) a été conçu pour démontrer l'innocuité du sémaglutide conformément aux exigences de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et d'autres organismes de réglementation. Il entend démontrer la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo quant au risque d'événements cardiaques indésirables graves. La mise à l'épreuve de la supériorité ne figure pas dans le plan statistique hiérarchique. Selon les résultats au terme de deux ans, la proportion de patients ayant subi un premier accident cardiaque grave (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral [AVC] non mortel) est plus basse dans le groupe du sémaglutide (6,6 %) que dans le groupe du placebo (8,9 %). Aussi, le sémaglutide, aux deux doses, est associé à un nombre moindre d'infarctus du myocarde non mortels et d'AVC non mortels, tandis que le nombre de décès d'origine CV est similaire dans les groupes de traitement. Le rapport des risques instantanés (RRI) estimé du premier accident cardiaque grave est de 0,74 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,58 à 0,95, en deçà de la marge de non-infériorité de 1,8 établie au préalable), ce qui illustre que le sémaglutide réduit, dans une mesure statistiquement significative, le risque de premier accident cardiaque grave de 26 % en présence d'une maladie CV, comparativement au placebo.
- À l'heure actuelle, un autre analogue du GLP-1 (liraglutide) et deux inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine et empagliflozine) sont d'usage autorisé par Santé Canada en appoint dans le traitement du diabète de type 2 en présence d'un haut risque d'accident CV. Bien que les résultats de l'essai clinique SUSTAIN 6 donnent à penser que le sémaglutide n'accroît pas le risque de certains accidents CV (p. ex., les accidents cardiaques graves) et peut réduire le risque d'accident CV comparativement au placebo, il importe de savoir que Santé Canada n'a pas autorisé son usage dans la réduction du risque CV ni précisément dans le traitement du diabète associé à un haut risque CV.
- Dans l'essai clinique SUSTAIN 6, les cas de néphropathie, d'apparition nouvelle ou s'aggravant, sont moins nombreux dans le groupe traité par le sémaglutide que dans le groupe du placebo. Toutefois, la proportion de patients manifestant des complications de rétinopathie diabétique est plus élevée dans les groupes du sémaglutide que dans les groupes du placebo (████ avec le sémaglutide à la dose de 0,5 mg, █████ avec le sémaglutide à la dose de 1 mg et environ █████ avec le placebo).
- Comme la réduction de prix du sémaglutide nécessaire est fonction du prix négocié des comparateurs, le prix devra peut-être baisser dans une plus grande mesure que celle prévue par le fabricant.

Contexte

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 sélectif à action prolongée; Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie, en association avec le régime alimentaire et l'exercice physique lorsque la MET est contraindiquée ou n'est pas tolérée, ou lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la MET à la dose maximale tolérée, la bithérapie comprenant la MET et une SU ou la MET et une insuline basale ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique. Le fabricant demande le remboursement du sémaglutide combiné avec la MET chez les patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la MET seulement (traitement de deuxième intention) ou combiné avec la MET et une SU chez les patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la MET et la SU (traitement de troisième intention).

La voie d'administration recommandée est l'injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. La posologie recommandée est d'une dose hebdomadaire initiale de 0,25 mg, qui passe à 0,5 mg quatre semaines plus tard. Après ce temps, si la glycémie n'est pas maîtrisée suffisamment, la dose peut passer à 1 mg chaque semaine, soit la dose maximale recommandée. Le sémaglutide est offert en stylos injecteurs multidoses préremplis à 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg par dose.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique de huit ECR sur le sémaglutide, une critique des CTI soumises par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le

traitement du diabète et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Diabète Canada et Patient Commando, ont transmis des commentaires au sujet de ce médicament. L'information sur le point de vue de patients provient de sondages en ligne, d'entrevues personnelles et de groupes de discussion, de réseaux sociaux, de récits parus sur un site Web et de personnes de la collectivité en réaction à un programme (l'un des groupes de défense). Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Le diabète de type 2 est une maladie chronique évolutive qui ne se guérit pas, qui se manifeste par divers symptômes et qui peut entraîner des complications. Outre les répercussions physiques, la maladie a une incidence sur l'état affectif du patient, sur sa vie sociale et sur son bien-être financier.
- La mauvaise maîtrise de la glycémie n'est pas à prendre à la légère, elle peut entraîner de graves affections concomitantes, dont la maladie cardiaque, la cécité, la maladie rénale et l'amputation d'un membre inférieur. Les deux groupes de défense des patients soulignent la complexité des modalités de traitement du diabète et la nécessité d'une surveillance et d'une autogestion constantes.
- Tandis qu'un groupe de défense des patients indique que l'atteinte des objectifs glycémiques s'est améliorée grâce au traitement actuel pour la majorité des répondants et que ceux-ci se disent « satisfaits » ou « très satisfaits » de leur traitement du diabète, l'autre groupe de défense des patients mentionne que les patients qui passent à l'insuline sont plus nombreux. Il ajoute que des facteurs compliquent l'accès au traitement, notamment la région géographique, les protocoles de l'établissement et l'accès à une équipe de spécialistes du traitement du diabète.
- Les deux groupes souhaitent ardemment l'offre de médicaments qui normalisent et stabilisent la glycémie et améliorent le taux d'HbA1c sans causer de gain de poids ou d'hypoglycémie, qui sont sûrs et abordables, dont l'administration est facile et ne perturbe pas le mode de vie, qui réduisent au minimum le risque de complications diabétiques, qui permettent d'éviter la polypharmacie et de réduire ou d'éliminer la nécessité de l'insulinothérapie. Ils mentionnent également la nécessité de combler les besoins généraux du patient en vertu d'une démarche holistique.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur huit ECR (SUSTAIN 1 à 7 et étude Seino) menés auprès de patients atteints de diabète de type 2 (N = 308 à 3 297).

Ces essais cliniques évaluent l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide aux doses de 0,5 mg et de 1 mg une fois par semaine, seul ou combiné à un antihyperglycémiant oral (AHO) comme la MET, la MET et une SU ou une insuline basale, comparativement au placebo ou à un traitement de référence dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la glycémie n'est pas maîtrisée par un traitement de fond. Les trois essais cliniques comparatifs avec placebo (SUSTAIN 1, 5 et 6) et un essai clinique comparatif avec traitement de référence (SUSTAIN 2) comprennent une période de traitement à double insu avec répartition aléatoire des patients; les autres essais cliniques comparatifs avec un traitement de référence ont un devis ouvert (SUSTAIN 3, 4 et 7, et étude SEINO). Le principal objectif des essais cliniques retenus consiste à comparer l'effet du sémaglutide administré à une fréquence hebdomadaire sur le taux d'HbA1c à celui des comparateurs, sauf dans l'essai SUSTAIN 6 où le temps écoulé de la randomisation au premier accident cardiaque grave représente le principal critère d'évaluation et dans l'étude Seino où l'occurrence d'événements indésirables apparus au traitement constitue le principal résultat d'intérêt. L'occurrence de complications diabétiques (macrovasculaires et microvasculaires) est également mesurée dans le seul essai clinique sur les résultats CV (SUSTAIN 6). Tous les essais cliniques évaluent la variation du poids, de l'indice de masse corporelle et de la pression artérielle ainsi que le profil lipidique. Tous les essais, à l'exception de SUSTAIN 1 et de l'étude Seino, évaluent la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Quatre essais cliniques SUSTAIN (2, 3, 4 et 7) évaluent la non-infériorité du sémaglutide par rapport aux traitements de référence sous l'angle de la maîtrise de la glycémie. L'essai clinique SUSTAIN 6 évalue la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo quant à l'augmentation des événements CV chez les patients ayant des antécédents de maladie CV ou atteints d'une maladie CV. Les essais cliniques SUSTAIN 2, 3, 4, 6 et 7 mettent à l'épreuve la supériorité du sémaglutide sur le placebo ou le traitement de référence sur le plan de la variation du taux d'HbA1c ou du poids si la non-infériorité du point de vue du principal critère d'évaluation est démontrée. La durée du traitement dans les essais cliniques retenus va de 30 à 104 semaines.

Les principales limites des essais cliniques relèvent de l'incertitude dans l'interprétation de données ayant trait à des indicateurs de résultats ne figurant pas dans le plan d'analyse statistique hiérarchique, mis en place pour contenir le risque d'amplification de l'erreur de type 1, de l'absence d'une marge de non-infériorité précise selon le sous-groupe, de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité dans les analyses par sous-groupes, des données manquantes dans la plupart des essais et de la question du caractère approprié du regroupement dans une analyse de patients dont la glycémie était maîtrisée par deux AHO et de patients dont la glycémie était maîtrisée par un AHO. Les essais SUSTAIN 2, 3 et 4 où le sémaglutide est utilisé en traitement de deuxième ou de troisième intention effectuent des analyses par sous-groupes en fonction du traitement antidiabétique antérieur. Toutefois, ce sont des analyses rétrospectives et de nature exploratoire; donc, l'interprétation des résultats est difficile en raison du possible déséquilibre entre les sous-groupes sur le plan des caractéristiques initiales des patients, de la complexité de l'analyse de l'effet de l'interaction et de l'incohérence entre la signification statistique et l'importance clinique. Aucune des études examinées n'a été conçue précisément pour évaluer l'effet du sémaglutide qui vient s'ajouter à deux antihyperglycémiants. SUSTAIN 7 est la seule étude qui a admis des patients dont le traitement de fond était constitué d'un AHO et où le sémaglutide est utilisé en traitement de deuxième intention.

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 maîtrise de la glycémie (la variation du taux d'HbA1c)
- Le poids (la variation du poids)
- Le risque d'accident CV chez les patients atteints d'une maladie CV
- La QVLS selon un questionnaire général et un questionnaire adapté au diabète
- Les EI, les EI graves, les EI à l'origine d'un abandon de traitement prématuré et les effets néfastes notables

La variation du taux d'HbA1c initial représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans tous les essais cliniques retenus sauf dans l'essai SUSTAIN 6 et dans l'étude Seino. Le temps écoulé de la randomisation au premier accident cardiaque grave constitue le principal résultat d'intérêt dans l'essai SUSTAIN 6, alors que l'occurrence d'EI est le principal résultat d'intérêt de l'étude Seino.

Efficacité

Maîtrise de la glycémie

Le sémaglutide en première, deuxième ou troisième intention est associé à une réduction statistiquement significative du taux d'HbA1c en 30 à 56 semaines comparativement au placebo ou à un traitement de référence. Le sémaglutide à la dose de 1 mg a tendance à produire une plus grande réduction du taux d'HbA1c qu'il ne le fait à la dose de 0,5 mg, quoiqu'aucun des essais cliniques ne compare statistiquement les deux doses. Les résultats des essais SUSTAIN 2, 3, 4 et 7, qui évaluent la non-infériorité, donnent à penser que le sémaglutide est non inférieur et supérieur aux traitements de référence pour ce qui est de la variation du taux d'HbA1c d'après les marges de non-infériorité établies au préalable de 0,3 % ou de 0,4 %. Le clinicien expert consulté par le PCEM estime que la variation du taux d'HbA1c comparativement au placebo ou à un traitement de référence est d'importance clinique.

Traitement de première intention (en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique) :

- Par comparaison avec le placebo, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c va de -1,43 % à -1,53 % (SUSTAIN 1)

Traitement de deuxième intention (s'ajoute à la MET) :

- Par comparaison avec la sitagliptine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 2).
- Par comparaison avec l'exénatide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 3).
- Par comparaison avec l'insuline glargine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 4).

- Par comparaison avec le dulaglutide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c va de – 0,40 % à –0,41 % (SUSTAIN 7).

Traitement de troisième intention (s'ajoute à la MET et une SU ou à la MET et une thiazolidinedione) :

- Par comparaison avec la sitagliptine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 2).
- Par comparaison avec l'exénatide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 3).
- Par comparaison avec l'insuline glargine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la réduction du taux d'HbA1c est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 4).

Poids

Le sémaglutide en première, deuxième ou troisième intention est également associé à une réduction statistiquement significative du poids en 30 à 56 semaines comparativement au placebo ou à un traitement de référence. Le sémaglutide à la dose de 1 mg a tendance à produire une plus grande réduction du poids qu'il ne le fait à la dose de 0,5 mg. Le clinicien expert consulté par le PCEM estime que la variation du poids comparativement au placebo ou à un traitement de référence est d'importance clinique.

Traitement de première intention (en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique) :

- Par comparaison avec le placebo, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids va de –2,75 kg à –3,56 kg (SUSTAIN 1).

Traitement de deuxième intention (s'ajoute à la MET) :

- Par comparaison avec la sitagliptine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution du poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 2).
- Par comparaison avec l'exénatide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 3).
- Par comparaison avec l'insuline glargine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 4).
- Par comparaison avec le dulaglutide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids va de –2,26 kg à –3,55 kg (SUSTAIN 7).

Traitement de troisième intention (s'ajoute à la MET et une SU ou à la MET et une thiazolidinedione) :

- Par comparaison avec la sitagliptine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution du poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 2).
- Par comparaison avec l'exénatide, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 3).
- Par comparaison avec l'insuline glargine, la différence entre les groupes pour ce qui est de la diminution de poids est de [REDACTED] (données d'un sous-groupe de l'essai SUSTAIN 4).

Risque d'accidents cardiovasculaires chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire

L'essai clinique SUSTAIN 6 examine le risque d'événements CV chez les patients atteints d'une maladie CV. Selon les résultats, la proportion de patients subissant un premier accident cardiaque grave (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortel et AVC non mortel) est plus basse dans le groupe du sémaglutide (6,6 %) que dans le groupe du placebo (8,9 %). Aux deux doses, le sémaglutide est associé à un nombre moindre d'infarctus du myocarde non mortels et d'AVC non mortels, tandis que le nombre de décès de cause CV est similaire dans les groupes. Le rapport des risques instantanés estimé est de 0,74 (IC à 95 % de 0,58 à 0,95, au-dessous de la marge de non-infériorité de 1,8), indiquant que le sémaglutide réduit dans une mesure statistiquement significative le risque d'accidents cardiaques graves de 26 % comparativement au placebo chez les patients atteints d'une maladie CV. Les cas de revascularisation, d'angine instable nécessitant l'hospitalisation et d'hospitalisation sur le motif d'une insuffisance cardiaque sont également moindres avec le sémaglutide qu'avec le placebo.

Qualité de vie liée à la santé (QVLS)

La QVLS s'améliore dans tous les groupes de traitement des essais cliniques, mais il n'y a pas toujours une différence statistiquement significative entre les groupes.

Effets néfastes (innocuité)

Le profil d'EI du sémaglutide s'apparente à celui d'autres analogues du GLP-1, et les essais cliniques retenus ne soulèvent aucune nouvelle préoccupation quant à l'innocuité du sémaglutide. La fréquence globale des EI est similaire dans les groupes de traitement des essais cliniques. Dans les essais cliniques comparatifs avec placebo, à l'exception de l'essai SUSTAIN 6, 56 % à 69 % des patients traités par le sémaglutide et 54 % à 58 % des patients prenant un placebo rapportent des EI. Dans les essais cliniques comparatifs avec traitement de référence, 68 % à 75 % des patients traités par le sémaglutide et 62 % à 76 % des patients traités par un autre médicament font état d'EI.

Des EI graves sont rapportés par 4 % à 7 % des patients prenant un placebo, 5 % à 9 % des patients traités par le sémaglutide (2 % à 3 % de ces EI graves sont des troubles gastro-intestinaux) et 2 % à 8 % des patients traités par d'autres médicaments. Les EI motivant un abandon de traitement vont de 4 % à 7 % dans le groupe du placebo, de 3 % à 10 % dans le groupe du sémaglutide et de 1 % à 7 % dans les groupes d'autres médicaments. Les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents avec le sémaglutide qu'avec le placebo ou un traitement de référence comme la sitagliptine ou l'insuline, mais pas un analogue du GLP-1. La fréquence de l'hypoglycémie est la plus élevée dans le groupe de l'insuline glargine de l'essai clinique SUSTAIN 4 (39,4 %). Le risque d'hypoglycémie avec le sémaglutide est semblable au risque associé à d'autres analogues du GLP-1 (comme l'exénatide et le dulaglutide), et il est plus bas qu'avec la sitagliptine et l'insuline glargine. L'hypoglycémie grave est rare dans les essais cliniques retenus.

La fréquence des EI est plus grande dans l'essai SUSTAIN 6 que dans les autres essais cliniques SUSTAIN. L'incidence des EI va de 88 % à 89 %. Les taux d'EI graves sont respectivement de 32,1 %, 29,3 % et 34,9 % chez les patients des groupes du sémaglutide à la dose de 0,5 mg, du sémaglutide à la dose de 1 mg et du placebo. Le taux d'EI motivant un abandon de traitement prématuré va de 11,5 % à 14,5 % dans les groupes du sémaglutide et il est de 6,7 % dans les groupes du placebo. Par ailleurs, les cas de néphropathie nouvelle ou s'aggravant sont moins nombreux avec le sémaglutide qu'avec le placebo, alors que les cas de rétinopathie diabétique sont plus nombreux avec le sémaglutide qu'avec le placebo : ■■■■ avec le sémaglutide 0,5 mg, ■■■■ avec le sémaglutide 1 mg, ■■■■ avec le placebo 0,5 mg et ■■■■ avec le placebo 1 mg.

Comparaisons de traitements indirectes

Le fabricant a soumis trois comparaisons de traitements indirectes (CTI) distinctes au sujet des patients dont la glycémie est mal maîtrisée par un AHO; elles comparent le sémaglutide à d'autres analogues du GLP-1, à des inhibiteurs du SGLT2 et à des SU. Les résultats de ces CTI donnent à penser que le sémaglutide amène une réduction du taux d'HbA1c et du poids par rapport aux comparateurs; toutefois, la prudence est de mise dans l'interprétation des données en raison du recours à des réseaux distincts pour chaque classe de médicaments plutôt qu'à un réseau global comprenant tous les médicaments pertinents dans la prise de décision au sujet de l'ensemble de comparateurs et de la piètre qualité relative des CTI.

La CTI qui examine la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par des analogues du GLP-1, des inhibiteurs de la DPP4 ou des inhibiteurs du SGLT2 indique que le risque de mortalité chez les patients traités par le sémaglutide est similaire à celui chez les patients traités par d'autres médicaments, à l'exception de l'empagliflozine. Ces données doivent être interprétées avec circonspection, car l'hétérogénéité des devis et des caractéristiques des patients des études retenues n'est pas prise en compte de manière appropriée par la CTI.

Coût et rapport coût/efficacité

Le sémaglutide est offert en stylos injecteurs multidoses préremplis jetables qui contiennent la solution dans une cartouche de 1,5 ml ou de 3 ml, équivalant à 2 mg ou à 4 mg de sémaglutide. La dose d'attaque est de 0,25 mg par semaine; au terme de quatre semaines, la dose devrait passer à 0,5 mg par semaine. Quatre semaines plus tard, la dose peut augmenter à 1 mg par semaine. Au prix indiqué par le fabricant de 195,06 \$ le stylo prérempli, le coût annuel du traitement par patient est de 2 544 \$.

Le fabricant a présenté une analyse coût/utilité s'inscrivant dans un horizon temporel de 40 ans et adoptant la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. L'analyse couvre deux populations de patients : un groupe dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine (MET) (sémaglutide en traitement de deuxième intention) et un groupe dont la glycémie n'est pas

maitrisée par la MET et une sulfonylurée (SU) (sémaglutide en traitement de troisième intention). L'analyse du traitement de deuxième intention compare le sémaglutide aux doses de 0,5 mg et de 1 mg par semaine à des régimes thérapeutiques administrés à une fréquence hebdomadaire (dulaglutide 1,5 mg par semaine et exénatide à libération prolongée 2 mg par semaine) et à des régimes thérapeutiques administrés quotidiennement (liraglutide 1,2 mg, liraglutide 1,8 mg, lixisénatide 20 µg, sitagliptine 100 mg, insuline glargine 0,53 UI/kg, canagliflozine 300 mg, dapagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg et glyburide 15 mg). L'analyse du traitement de troisième intention porte sur les mêmes comparateurs, à l'exception du glyburide. Le modèle incorpore divers états de santé ayant trait aux complications microvasculaires et macrovasculaires importantes du diabète, à l'incidence des épisodes hypoglycémiques et à l'effet des complications et des événements sur la mortalité.

Dans l'analyse du fabricant portant sur le traitement de deuxième intention, le glyburide est l'option au coût et au nombre d'années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) les plus bas. Par rapport au glyburide, les traitements les plus efficaces sont d'abord la canagliflozine, puis le sémaglutide à la dose de 1 mg. Selon le fabricant, le coût différentiel de l'AVAQ gagnée (rapport coût/utilité différentiel [RCUD]) de la canagliflozine par rapport au glyburide s'élève à 10 827 \$ et le RCUD du sémaglutide à la dose de 1 mg par rapport à la canagliflozine s'élève à 714 488 \$. Dans l'analyse du traitement de troisième intention, la canagliflozine est associée au coût le plus bas. Après la canagliflozine, le sémaglutide à la dose de 1 mg est le traitement le plus efficace. Le fabricant rapporte que le RCUD du sémaglutide à la dose de 1 mg par rapport à la canagliflozine s'élève à 136 653 \$.

Voici les principales limites cernées par l'ACMTS :

- Les données cliniques utilisées pour renseigner le modèle économique soulèvent une préoccupation importante. Une métaanalyse en réseau étendue comprenant toutes les options de traitement et tous les résultats cliniques est nécessaire pour évaluer pleinement l'efficacité relative de chaque option de traitement. Dans le cas qui nous occupe, les données probantes à l'appui des traitements sont incompatibles. Par exemple, plutôt que d'offrir une seule métaanalyse en réseau comparant tous les traitements de deuxième intention, trois métaanalyses en réseau distinctes sont présentées, chacune couvrant un groupe particulier de traitements de deuxième intention. Pour certains traitements, des données issues d'essais cliniques sont utilisées, alors que pour d'autres, les données d'une métaanalyse en réseau sont utilisées. Par conséquent, les analyses ne couvrent pas un ensemble de comparateurs uniforme et les comparaisons sont de fait établies en fonction de comparaisons indirectes naïves, méthode inappropriée.
- L'équipe de l'examen clinique note que les métaanalyses en réseau sur lesquelles s'appuie l'analyse économique du traitement de troisième intention ne sont pas représentatives de la population de patients, car elles ne portent pas précisément sur les patients dont la glycémie n'est pas maitrisée par la MET et une SU; ces métaanalyses ne sont donc pas appropriées pour cette analyse.
- Le modèle présenté n'est pas transparent et la modélisation de l'évolution du diabète comporte des problèmes d'ordre conceptuel. Il n'a pas été possible de vérifier le code du modèle, et l'incohérence des résultats présentés par le fabricant soulève des préoccupations.
- Le fabricant a prévu une désutilité relative à l'indice de masse corporelle. Rien de certain ne dit que les paliers de dégression de l'utilité relative au gain de poids correspondant à de grands écarts de poids (13 kg à 30 kg) peuvent s'appliquer de manière proportionnelle aux petits écarts de poids observés dans la métaanalyse des traitements de deuxième intention.

L'ACMTS souligne que des limites importantes de l'analyse économique soumise n'ont pu être corrigées. L'Agence conclut ainsi que l'évaluation économique du fabricant n'est pas appropriée pour évaluer le rapport coût/efficacité du sémaglutide. Le fabricant indique que si le prix du sémaglutide diminuait de 28 %, le rapport coût/efficacité différentiel du médicament par rapport à la canagliflozine serait inférieur à 50 000 \$.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 10 avril 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun