

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

INSULINE DÉGLUDEC ET LIRAGLUTIDE (XULTOPHY — Novo Nordisk Canada)

Indication : En traitement d'appoint (prise univoquotidienne) à des modifications du mode de vie chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine et avec ou sans sulfonyleurée, quand ces médicaments (pris en combinaison avec une dose d'insuline basale inférieure à 50 unités par jour ou une dose de liraglutide égale ou inférieure à 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande que l'association insuline dégludec avec liraglutide (IDegLira) soit remboursée en traitement d'appoint à des modifications du mode de vie, en prise univoquotidienne, chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine (MET) et avec ou sans sulfonyleurée (SU), quand ces médicaments, pris en combinaison avec une dose d'insuline basale de 20 à 50 unités par jour, ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate, sous réserve des conditions suivantes :

Conditions de remboursement

Critères d'arrêt

- Le traitement par IDegLira doit cesser si la glycémie n'atteint pas le niveau souhaité malgré une dose maximale (50 unités d'insuline dégludec [IDeg] et 1,8 mg de liraglutide) après 26 semaines de traitement.

Condition relative au prix

- Le cout pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser les couts de l'analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (analogue du GLP-1) et de l'insuline basale les moins couteux, en association ou en combinaison.

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

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 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 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 ou d'un tiers ayant fourni des renseignements.

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 et liraglutide (Xultophy — Novo Nordisk Canada)

Indication : En traitement d'appoint (prise unquotidienne) à des modifications du mode de vie chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine et avec ou sans sulfonylurée, quand ces médicaments (pris en combinaison avec une dose d'insuline basale inférieure à 50 unités par jour ou une dose de liraglutide égale ou inférieure à 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande que l'association insuline dégludec avec liraglutide (IDegLira) soit remboursée en traitement d'appoint à des modifications du mode de vie, en prise unquotidienne, chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine (MET) et avec ou sans sulfonylurée (SU), quand ces médicaments, pris en combinaison avec une dose d'insuline basale de 20 à 50 unités par jour, ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate, sous réserve des conditions suivantes :

Conditions de remboursement

Critères d'arrêt

- Le traitement par IDegLira doit cesser si la glycémie n'atteint pas le niveau souhaité malgré une dose maximale (50 unités d'insuline dégludec [IDeg] et 1,8 mg de liraglutide) après 26 semaines de traitement.

Condition relative au prix

- Le coût pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser les coûts de l'analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (analogue du GLP-1) et de l'insuline basale les moins coûteux, en association ou en combinaison.

Motifs de la recommandation

- Dans le cadre de l'essai DUAL VII, un essai clinique randomisé (ECR) ouvert mené chez des patients ayant une maîtrise glycémique inadéquate avec un traitement combiné par l'insuline glargine (IGlar) à une dose quotidienne se trouvant entre 20 et 50 unités (inclusivement) et la MET, le traitement IDegLira s'avère non inférieur au traitement combiné par IGLar et l'insuline aspartate prandiale (IAsp), les deux groupes recevant également de la MET, en ce qui concerne l'évolution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après 26 semaines de traitement, d'après une marge de non-infériorité de 0,3 % (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : -0,02; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,16 à 0,12). Des trois ECR de phase III portant sur des patients atteints de diabète de type 2 ayant une maîtrise glycémique inadéquate avec un traitement combiné d'insuline basale et d'hypoglycémifiants oraux, l'essai DUAL VII est le plus pertinent au contexte canadien en raison du comparateur utilisé, soit les injections pluriquotidiennes d'insuline.
- Dans le cadre d'un autre ECR ouvert de phase III (DUAL III), mené chez des patients jamais traités par l'insuline ayant une maîtrise glycémique inadéquate avec une combinaison de la dose maximale recommandée (ou tolérée) d'un analogue du GLP-1 (Victoza [liraglutide] ou Byetta [exénatide]) et de la MET, avec ou sans pioglitazone, avec ou sans SU, le traitement combiné par IDegLira et la MET donne lieu à des taux d'HbA1c significativement plus bas après 26 semaines de traitement comparativement au traitement de référence. La DMMC est de -0,94 (IC à 95 % de -1,11 à -0,78).
- Dans la pratique clinique, l'amorce d'un traitement par IDegLira chez des patients ayant déjà été stables avec le liraglutide pourrait donner lieu à une dose d'entretien par le liraglutide inférieure; il se pourrait ainsi que IDegLira n'engendre pas d'autres avantages que la maîtrise glycémique. Aussi, le CCEM ne recommande pas le remboursement d'IDegLira chez le patient atteint de diabète de type 2 ayant une maîtrise glycémique inadéquate avec un traitement combiné par la MET (avec ou sans SU) et le liraglutide.
- Le Comité ne sait pas avec certitude à quel point IDegLira constitue une option de traitement rentable chez les patients pour qui le remboursement est recommandé, et ce, en raison de plusieurs limites des données probantes cliniques et économiques concernant les comparateurs et les résultats cliniques pertinents.

Points de discussion

- La place d'IDegLira dans la prise en charge du diabète de type 2 demeure incertaine. Dans les essais examinés, les sujets devaient avoir une mauvaise maîtrise glycémique; cet état est défini, mais on n'explique pas pourquoi les doses d'insuline de 20 à 40 unités (DUAL II) ou de 20 à 50 unités (DUAL V et DUAL VII), des doses relativement faibles, ne peuvent pas être augmentées. Cette limite ainsi que l'exclusion des patients ayant un indice de masse corporelle élevé pourraient restreindre la possibilité de généraliser les données probantes aux personnes atteintes de diabète de type 2 au Canada.
- Le traitement IDegLira se veut un traitement de commodité, qui attirera probablement les patients qui ont besoin de plusieurs injections par jour. Les essais cliniques examinés fournissent toutefois très peu de données probantes indiquant que cette apparente commodité serait associée à des améliorations notables de la satisfaction des patients ou de la qualité de vie liée à la santé, ou que les patients préféreraient ce produit relativement peu flexible à proportion fixe à l'administration quotidienne des composantes séparées ou au recours à plusieurs préparations d'insuline.
- Il n'y a pas de données pouvant servir à évaluer l'efficacité ou l'innocuité d'IDegLira à des doses supérieures à 50 unités d'IDeg et de 1,8 mg de liraglutide, même si ces doses pourraient être administrées à l'aide du stylo injecteur. La dose maximale de liraglutide recommandée dans la prise en charge glycémique est de 1,8 mg par jour. Si la maîtrise glycémique n'est pas possible à la dose maximale d'IDegLira, il faut cesser le traitement et le remplacer par un schéma plus flexible où des doses d'insuline supérieures peuvent être administrées.
- L'indication de Santé Canada quant à IDegLira, en remplacement du liraglutide chez les patients atteints de diabète de type 2 suivant un traitement combiné et ayant une maîtrise glycémique inadéquate, pourrait donner lieu à des difficultés de mise en œuvre. Rien n'indique qu'il serait possible de prédire quels patients auraient besoin de moins de 50 unités par jour d'insuline basale pour garder une maîtrise glycémique adéquate. De plus, il est difficile de recommander IDegLira chez un patient qui commence à prendre de l'insuline; l'unique avantage serait vraisemblablement une légère réduction du nombre d'injections sous-cutanées quotidiennes, et encore vu qu'un analogue du GLP-1 à administration hebdomadaire vient d'arriver sur le marché.
- La diminution du poids corporel moyen constatée dans les groupes IDegLira par rapport aux groupes recevant un traitement combiné par l'insuline basale et des hypoglycémiantes oraux (différence de 2,5 kg à 3,5 kg en 26 semaines) représentait un bénéfice clinique à long terme incertain. Notons en outre qu'on ignore la pertinence clinique de la différence entre les traitements quant aux épisodes d'hypoglycémie confirmés, et que les cas d'hypoglycémie grave sont trop rares pour qu'on puisse déceler des différences importantes à cet égard.
- La durée des essais DUAL, soit 26 semaines, est relativement courte; dans le contexte d'une maladie chronique exigeant un traitement progressif, on ne connaît pas la durabilité de l'efficacité clinique d'IDegLira.

Contexte

IDegLira est une association à administration sous-cutanée unique quotidienne contenant un rapport fixe d'IDeg et d'un analogue du GLP-1, le liraglutide. Il est homologué par Santé Canada comme traitement d'appoint à des modifications du mode de vie chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine, et avec ou sans sulfonylurée, quand ces médicaments, pris en combinaison avec l'insuline basale (dose inférieure à 50 unités par jour) ou le liraglutide (dose égale ou inférieure à 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate. IDegLira est offert sous forme de stylo injecteur prérempli contenant 3 ml, soit 300 unités, d'IDeg et 10,8 mg de liraglutide. Une unité contient une unité d'IDeg et 0,036 mg de liraglutide, et le stylo injecteur peut administrer de 1 à 50 unités par injection.

La dose de départ recommandée est de 16 unités (16 unités d'IDeg et 0,58 mg de liraglutide) par voie sous-cutanée une fois par jour. La dose est ensuite ajustée de deux unités à la hausse ou à la baisse tous les trois ou quatre jours, selon les besoins métaboliques du patient, la glycémie et l'objectif glycémique, jusqu'à l'atteinte de la glycémie à jeun souhaitée. La dose quotidienne maximale est de 50 unités d'IDegLira (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide), et le patient ayant besoin d'une dose constamment inférieure à 16 unités ou supérieure à 50 unités devrait recevoir un autre traitement.

Résumé des données probantes prises 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 d'ECR sur IDegLira, une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le fabricant pour chaque population pertinente et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un clinicien expert dans le traitement du diabète de type 2 et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Diabète Canada et Type 2 Diabetes Experience Exchange, ont transmis des commentaires au sujet de ce médicament. Ils ont recueilli le point de vue des patients au moyen de sondages en ligne, d'entrevues, de discussions de groupe dirigées et de fils de conversation sur les réseaux sociaux. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Le diabète de type 2 requiert une autogestion non négligeable, qui comprend une bonne alimentation, la pratique régulière d'activité physique, le maintien d'un poids santé, la prise de médicaments (oraux ou injectables) selon les consignes, la surveillance de la glycémie et la gestion du stress.
- Le diabète affecte tous les aspects de la vie du patient, qu'on pense à l'alimentation, à l'exercice, au travail ou à la vie sociale. Les patients vivent de l'anxiété, craignent les complications, et se heurtent à des préjugés. Diverses affections concomitantes sont associées au diabète, et les patients disent souvent souffrir de multiples complications même s'ils sont assidus dans leur prise en charge.
- Environ les deux tiers des patients se disent satisfaits ou très satisfaits du ou des médicaments qu'ils prennent.
- Certains facteurs sont considérés comme plutôt ou très importants par les répondants dans le choix d'une médication, notamment le fait de maintenir la glycémie à un niveau satisfaisant, d'éviter l'hypoglycémie et la prise de poids, de faciliter la perte de poids, de réduire le risque de problèmes cardiaques et d'éviter les problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleur) et les infections urinaires ou à levure.
- Les patients veulent de nouveaux traitements qui favorisent la perte de poids et améliorent les résultats sur la santé à prix abordable. Ils veulent des traitements faciles à administrer qui perturbent le moins possible leurs habitudes de vie et leur laissent une certaine flexibilité dans le choix et la quantité des aliments. Ils veulent des médicaments grâce auxquels ils pourront éviter la polypharmacie et les nombreuses injections tout en réduisant au minimum le risque d'effets secondaires à court terme causés par le traitement ou d'effets secondaires à long terme causés par la maladie.

Essais cliniques

La revue systématique a porté sur quatre ECR de phase III (DUAL II, DUAL V, DUAL VII et DUAL III). L'essai DUAL II (N = 413) est un essai de supériorité randomisé mené à double insu chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la maîtrise glycémique est inadéquate avec l'insuline basale (entre 20 et 40 unités par jour) et la MET, avec ou sans SU ou glinides; il compare l'efficacité et l'innocuité d'IDegLira à prise quotidienne à celles de l'insuline dégludec (IDeg) à prise quotidienne, les deux groupes recevant également de la MET. L'essai DUAL V (N = 557) est un essai de non-infériorité ouvert randomisé comparant l'efficacité et l'innocuité d'IDegLira à prise quotidienne à celles de l'insuline glargine (IGlar) à prise quotidienne chez des patients atteints de diabète de type 2 avec une maîtrise glycémique inadéquate avec IGlar à une dose quotidienne de 20 à 50 unités, inclusivement, les deux groupes recevant également de la MET. L'essai DUAL VII (N = 506) est un essai de non-infériorité ouvert randomisé comparant l'efficacité et l'innocuité d'IDegLira à prise quotidienne à celles d'un schéma basal-prandial (IGlar une fois par jour et insuline asparte [IAsp] prandiale) chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une combinaison d'IGlar à une dose quotidienne entre 20 et 50 unités, inclusivement, et de MET, les deux groupes de traitement recevant également de la MET. L'essai DUAL III (N = 438) est un essai de supériorité ouvert randomisé comparant IDegLira à la poursuite d'un traitement par un analogue du GLP-1 dans la maîtrise de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline et dont la glycémie était mal maîtrisée par la dose maximale tolérée ou recommandée de l'analogue qu'ils prenaient (Victoza [liraglutide] ou Byetta [exénatide injectable]) combinée à la MET, avec ou sans pioglitazone, avec ou sans SU. Les essais se penchent sur des indicateurs de substitution à court terme (26 semaines) comme l'HbA1c, le poids et la pression artérielle.

Les essais à l'étude sont assortis de plusieurs limites. Premièrement, les essais DUAL V, DUAL VII et DUAL III ont un devis ouvert, de sorte qu'ils comportent un risque de biais dans le signalement de résultats subjectifs, comme les effets indésirables (EI) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Deuxièmement, dans les essais DUAL V et DUAL VII, bien que les critères d'évaluation secondaires concernant l'évolution du poids corporel par rapport au début de l'étude et le nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmés apparus au traitement fassent l'objet d'un ajustement visant à tenir compte des analyses multiples, ce n'est pas le cas des autres critères d'évaluation secondaires. De même, aucun des critères d'évaluation secondaires des essais DUAL II et DUAL III ne font l'objet de ce type d'ajustement. Ainsi, l'interprétation des résultats aux critères d'évaluation non ajustés, comme le poids corporel (DUAL II et DUAL III), la glycémie à jeun, la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique (tous les essais), de même que les résultats rapportés par les patients (DUAL V, DUAL VII et DUAL III) doit tenir compte du risque d'erreur de type I accrue. Troisièmement, dans l'essai DUAL II, la dose d'IDeg dans le groupe de comparaison est limitée à 50 unités, soit la dose maximale d'IDeg dans le traitement IDegLira. Or, dans un essai conçu pour démontrer la supériorité d'IDegLira par rapport à IDeg, on peut se demander si le fait de limiter la dose d'insuline nuit à la généralisabilité clinique des résultats. Dans l'essai DUAL III, la dose d'IDegLira est ajustée jusqu'à l'obtention d'une glycémie à jeun de 4 mmol/l à 5 mmol/l, tandis que la dose de l'analogue du GLP-1 reste la même que celle du début de l'étude, avec laquelle les patients n'ayant jamais pris d'insuline avaient une mauvaise maîtrise glycémique, et aucun autre médicament n'est ajouté. Pourtant, en pratique clinique, on ne poursuivrait pas un traitement ne permettant pas une maîtrise adéquate de la glycémie chez un patient qui a besoin d'un traitement plus intense. Dernièrement, tous les essais étaient limités par leur durée de 26 semaines (maximum 32 semaines, si on inclut les périodes de sélection et de suivi).

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Maîtrise glycémique — variation du taux d'HbA1c, glycémie à jeun, proportion de patients dont le taux d'HbA1c est inférieur à 7 % ou inférieur ou égal à 6,5 % après 26 semaines de traitement.
- Poids — variation du poids dans la période à l'étude.
- Hypoglycémie — épisodes d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie grave. Les épisodes sont classés selon les classifications de Novo Nordisk et de l'American Diabetes Association (ADA). D'après l'ADA, on parle d'hypoglycémie grave si la personne a besoin de l'aide de quelqu'un pour lui administrer des glucides ou du glucagon ou la réanimer. On parle d'hypoglycémie asymptomatique lorsque la glycémie est égale ou inférieure à 3,9 mmol/l, ou 70 mg/dl, mais que la personne ne présente pas les symptômes habituels.
- QVLS — La QVLS est mesurée au moyen de questionnaires générique (le Short Form-36 [SF-36]) et propres au diabète (le Treatment-Related Impact Measures for Diabetes [TRIM-D] ou le Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [DTSQ]). Le SF-36 est un questionnaire d'évaluation de la santé générique comprenant 36 items représentant huit dimensions : fonctionnement physique, rôle – physique, douleurs, santé générale, vitalité, fonctionnement social, rôle – émotif, santé mentale. Les options de réponse sont présentées selon une échelle en trois à six points semblable à l'échelle de Likert, et plus le score est élevé, plus l'état de santé est favorable. Chaque item reçoit une cote de 0 à 100. On fait ensuite la moyenne des scores pour chaque domaine. Le SF-36 génère en outre deux scores sommaires, sur les aspects physique et mental. Ces scores combinent les huit domaines selon un algorithme et sont exprimés sur une échelle de 0 à 100. Les scores des domaines et les scores sommaires sont des scores t par rapport à la population américaine, dont la moyenne est de 50 et l'écart type, de 10. En général, pour la version 2 du SF-36, le guide d'utilisation propose des différences minimales d'importance clinique (DMIC) de deux points au score sommaire de la composante physique et de trois points au score de la composante mentale. Le SF-36 n'est toutefois pas entièrement validé dans le contexte du diabète de types 1 et 2, et aucune DMIC n'a été établie dans ce contexte.
 - Le questionnaire TRIM-D, qui s'applique expressément au diabète, vise à mesurer l'incidence du traitement sur les patients. Cet outil d'autoévaluation est composé de 28 items répartis en cinq domaines : fardeau du traitement (six items), vie quotidienne (cinq items), prise en charge du diabète (cinq items), santé psychologique (huit items), et observance thérapeutique (quatre items). Les options de réponse sont présentées selon une échelle en cinq points semblable à l'échelle de Likert, et une augmentation du score indique une amélioration de l'état de santé. On peut obtenir un score par domaine, ou encore un score total. Le score maximal d'un domaine va de 20 (observance thérapeutique) à 40 (santé psychologique), et le score total maximal est de 140. Les scores par domaine et le score total sont ensuite transposés sur une échelle de 0 à 100. Aucune DMIC n'a été établie pour cet outil.

- Le questionnaire DTSQ est utilisé pour évaluer la satisfaction des patients quant à leur traitement (six items) et leur perception du changement relatif à l'hyperglycémie et à l'hypoglycémie (deux items). Six des huit items mesurent la satisfaction à l'égard du traitement (satisfaction à l'égard du traitement actuel, commodité, flexibilité, satisfaction à l'égard de sa propre compréhension du diabète et probabilité que le patient poursuive ou recommande son traitement actuel). Les réponses vont de « très satisfait » (= six) à « très insatisfait » (= zéro), et la somme génère un score DTSQ situé entre 0 et 36, un score plus élevé reflétant une plus grande satisfaction. Les items mesurant la fréquence perçue des épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie reçoivent un score de zéro (jamais) à six (la plupart du temps), un score plus bas reflétant, dans ce cas-ci, une situation plus souhaitable. Aucune DMIC n'a été établie pour cet outil dans le contexte du diabète de type 2.
- EI, EI graves, EI à l'origine d'un abandon de traitement prématuré et effets néfastes notables.

Dans tous les essais, le principal critère d'évaluation est l'évolution du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement.

Efficacité

- Le traitement combiné par IDegLira et la MET donne lieu à une diminution statistiquement significative des taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à IDeg (DUAL II) et à IGLar (DUAL V), aussi combinées à la MET. La DMMC estimée est de $-1,05\%$ (IC à 95 % de $-1,25$ à $-0,84$) dans l'essai DUAL II, et de $-0,59\%$ (IC à 95 % de $-0,74$ à $-0,45$) dans l'essai DUAL V.
- Dans l'essai DUAL VII, le traitement combiné par IDegLira et la MET est non inférieur au traitement combiné par IGLar + IAsp et la MET en ce qui concerne l'évolution du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement, d'après une marge de non-infériorité de $0,3\%$ (DMMC : $-0,02$; IC à 95 % de $-0,16$ à $0,12$). Aucune différence statistiquement significative n'est relevée entre les traitements dans le test de supériorité.
- L'essai DUAL III indique que le traitement combiné par IDegLira et la MET, avec ou sans pioglitazone, avec ou sans SU, entraîne une diminution statistiquement significative des taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement comparativement au traitement combiné par un analogue du GLP-1 et la MET, avec ou sans pioglitazone, avec ou sans SU. La DMMC est estimée à $-0,94$ (IC à 95 % de $-1,11$ à $-0,78$), une différence statistiquement significative en faveur d'IDegLira ($P < 0,001$).
- Dans les essais DUAL II, DUAL V et DUAL III, les patients sont plus nombreux à atteindre les taux cibles d'HbA1c ($< 7,0\%$ ou $\leq 6,5\%$) dans les groupes IDegLira que dans les groupes de comparaison (IDeg, IGLar, analogue du GLP-1). Dans ces essais, la proportion des patients atteignant un taux $< 7\%$ est de $60,3\%$, de $71,6\%$ et de $75,3\%$ dans les groupes IDegLira, et de $23,1\%$, de $47,0\%$ et de $35,6\%$ dans les groupes de comparaison. La proportion de patients atteignant un taux $\leq 6,5\%$ est de $45,2\%$, $55,4\%$ et $63,0\%$ dans les groupes IDegLira et de $13,1\%$, $30,8\%$ et $22,6\%$ dans les groupes de comparaison. Dans les essais DUAL II et DUAL V, une plus grande proportion des patients atteint les cibles d'HbA1c prédéfinies ($< 7,0\%$ ou $\leq 6,5\%$) après 26 semaines de traitement sans gagner de poids ou subir d'épisodes d'hypoglycémie ou sans gagner de poids ni subir d'épisodes d'hypoglycémie dans les groupes IDegLira que dans les groupes de comparaison.
- Dans l'essai DUAL VII, aucune différence n'est relevée entre les deux groupes (IDegLira, et IGLar avec IAsp) quant à la proportion des patients atteignant les objectifs glycémiques. Toutefois, le traitement par IDegLira donne lieu à une plus forte proportion des patients atteignant les objectifs glycémiques (HbA1c $< 7,0\%$ ou $\leq 6,5\%$) après 26 semaines de traitement sans prise de poids, sans épisode d'hypoglycémie ou sans prise de poids ni épisode d'hypoglycémie symptomatique grave ou confirmée par la mesure glycémique.
- Pour les groupes de patients, la perte de poids est un important résultat. Dans les essais DUAL V et DUAL VII, IDegLira est associé à une réduction statistiquement significative du poids après 26 semaines comparativement à IGLar et à IGLar + IAsp (DMMC : $-3,20$ kg et $-3,57$ kg). Le traitement IDegLira est également associé à une perte pondérale dans l'essai DUAL II comparativement à IDeg (DMMC : $-2,51$). En revanche, dans l'essai DUAL III, les patients prenant IDegLira ont gagné significativement plus de poids que ceux qui ont continué un traitement par un analogue du GLP-1. Cette observation n'est toutefois pas surprenante chez une population n'ayant jamais pris d'insuline qui passe d'un analogue du GLP-1 à un traitement contenant de l'insuline. Ce critère d'évaluation n'est pas soumis à un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les essais DUAL II et DUAL III; ainsi, tout résultat doit être interprété à la lumière du risque d'erreur de type I accrue.
- Les commentaires des groupes de patients indiquent que la QVLS est un important critère d'évaluation. La QVLS est mesurée au moyen du questionnaire TRIM-D dans les essais DUAL V, DUAL VII et DUAL III, du questionnaire SF-36 dans les essais DUAL V et DUAL VII, et du DTSQ dans l'essai DUAL III. Les analyses de ces critères d'évaluation n'étant pas soumises à un ajustement en raison de comparaisons multiples, tout résultat doit être interprété à la lumière du risque d'erreur de type I accrue. Bien que les résultats rapportés par les patients dans les questionnaires semblent favorables au traitement IDegLira, aucune

DMIC n'a été établie dans le contexte du diabète de type 2, et l'importance clinique de l'avantage du traitement IDegLira par rapport à IGLar, à IGLar + IAsp ou à un analogue GLP-1 relativement à ces résultats n'est pas évidente d'après la documentation. Par ailleurs, la différence observée entre les groupes IDegLira et les groupes IGLar et IGLar + IAsp au questionnaire SF-36 ne dépasse pas la DMIC proposée dans le manuel relativement aux composantes physique et mentale et à l'ensemble des domaines.

Effets néfastes (innocuité)

- La fréquence globale des EI est semblable dans les groupes de traitement des essais cliniques. Dans les essais DUAL II, DUAL V et DUAL VII, la proportion de patients signalant des EI va de 57,6 % à 59,1 % dans les groupes recevant IDegLira, et est de 61,3 %, 50,5 % et 56,9 % dans les groupes recevant IDeg, IGLar et IGLar + IAsp. Dans l'essai DUAL III, 65,6 % des patients recevant IDegLira signalent des EI, comparativement à 63,4 % des patients recevant un analogue du GLP-1.
- Des effets indésirables graves (EIG) sont signalés par 1,8 % à 4,8 % des patients recevant le traitement IDegLira, et par respectivement 5,5 %, 3,2 %, 4,0 % et 2,1 % des patients traités par IDeg, IGLar, IGLar + IAsp ou un analogue du GLP-1. Dans l'ensemble des essais examinés, aucun EIG n'a touché ≥ 1 % des patients.
- Les taux d'EI donnant lieu à un retrait de l'essai sont de 0,3 % à 2,5 % chez les patients recevant IDegLira, et de 1,5 %, 0,4 %, 0 % et 1,4 % chez ceux recevant IDeg, IGLar, IGLar + IAsp ou un analogue du GLP-1.
- Aucun décès n'est survenu durant les essais DUAL II, DUAL VII et DUAL III. Une personne est décédée durant l'essai DUAL V; elle recevait IGLar, et le décès a été causé par un AVC hémorragique. Il a été jugé que l'évènement n'était vraisemblablement pas lié au traitement à l'essai.
- La proportion des patients ayant subi un épisode d'hypoglycémie grave selon la définition de l'ADA dans chaque étude était trop faible (de 0 % à 1,6 %) pour permettre l'établissement d'une incidence comparative.
- Les EI gastro-intestinaux ont été signalés plus souvent dans les groupes IDegLira que dans les groupes IDeg, IGLar et IGLar + IAsp, ce qui n'a rien de surprenant vu le profil d'innocuité du liraglutide. Les EI gastro-intestinaux les plus souvent rapportés par les patients des groupes IDegLira sont la nausée, la diarrhée et les vomissements.

Comparaisons de traitements indirectes

Le fabricant présente une comparaison de traitements indirecte (CTI) pour les patients atteints de diabète de type 2 dont la maîtrise glycémique par l'insuline basale (combinée à la MET, avec ou sans SU) est inadéquate; cette CTI indique une plus grande [redacted] chez les patients traités par IDegLira que chez ceux traités par [redacted] ou [redacted]. Une plus grande réduction du [redacted] est également observée avec IDegLira comparativement à [redacted]. En outre, une réduction plus importante du [redacted] est observée avec IDegLira comparativement au schéma [redacted]. Cependant, vu le grand degré d'hétérogénéité entre les études, les estimations issues de la CTI comportent une grande incertitude, surtout en ce qui concerne la comparaison d'IDegLira avec [redacted], comme il n'y avait pas de données probantes issues d'essais comparatifs directs. En outre, aucune CTI d'IDegLira avec [redacted] ou [redacted] n'a été menée chez cette population de patients, et la CTI présentée n'examine pas les résultats importants sur le plan clinique (p. ex. [redacted]).

En ce qui concerne les patients atteints de diabète de type 2 ayant une maîtrise glycémique inadéquate avec le liraglutide (combiné à la MET, avec ou sans SU), la CTI [redacted] présentée par le fabricant montre qu'IDegLira est associé à [redacted], mais aussi à [redacted], ce qui concorde avec les résultats de [redacted]. Lorsqu'on compare IDegLira à [redacted], on note [redacted] quant à [redacted]. Cependant, la CTI [redacted] ne propose que des données probantes limitées sur l'efficacité et l'innocuité comparatives d'IDegLira vu le petit nombre d'études incluses. Notons aussi le manque de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité comparatives par rapport à plusieurs comparateurs pertinents (p. ex. [redacted]).

Cout et rapport cout/efficacité

IDegLira se vend sous forme de stylo injecteur prérempli de 3 ml d'une solution contenant 300 unités d'IDeg et 10,8 mg de liraglutide (chaque unité administrée par le stylo contient 1 unité d'IDeg et 0,036 mg de liraglutide). Le prix indiqué par le fabricant est de 60,80 \$ le stylo. À la dose recommandée de 16 unités/0,58 mg à 50 unités/1,8 mg, le cout quotidien va de 3,42 \$ à 10,13 \$ par patient.

Le fabricant présente une analyse cout/utilité s'inscrivant dans un horizon temporel de 40 ans (désigné horizon temporel de vie entière). L'analyse adopte la perspective d'un payeur public canadien. Des analyses sont menées sur trois populations de patients n'ayant pas une maîtrise glycémique adéquate malgré un traitement soit par l'insuline basale (strate de l'insuline basale), par le liraglutide (strate du liraglutide) ou par des hypoglycémisants oraux combinés à l'insuline basale ou l'insuline basale seule (critère de remboursement demandé). Tous les traitements comparateurs sont en combinaison avec la MET, avec ou sans SU. La demande d'examen repose sur le modèle de cohorte de l'Institute of Health Economics pour le diabète de type 2. 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 le modèle, la probabilité annuelle de complications macrovasculaires du diabète est calculée à partir d'équations du risque reposant sur la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 82. La modélisation des complications microvasculaires repose sur des études publiées antérieures; celle des complications macrovasculaires, sur les modèles de risque de la UKPDS 82. Ainsi, le risque de chaque complication dépend d'une gamme de prédicteurs, notamment des biomarqueurs comme le taux d'HbA1c, la pression artérielle systolique et le cholestérol LDL.

Pour toutes les populations à l'étude, l'effet du traitement pour prévenir les complications repose sur des données probantes indirectes : le modèle simule la progression des biomarqueurs au fil du temps et intègre l'impact du traitement, qui a ensuite une incidence sur le risque de complications. Il est nécessaire de procéder de cette façon, comme les données des essais cliniques portent sur 26 semaines seulement, mais qu'on souhaite les extrapoler à un horizon temporel de 40 ans. Les données cliniques sur la strate de l'insuline basale et celle du liraglutide proviennent d'une métaanalyse en réseau fournie par le fabricant, vu le nombre limité de comparateurs utilisés avec IDegLira. Le scénario de remboursement utilise les données de l'essai DUAL VII.

Dans l'analyse de la strate de l'insuline basale, le fabricant fait état d'un cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, soit le rapport cout/efficacité différentiel (RCED), de 8 310 \$ pour iGlarLixi par rapport à l'insuline prémélangée, tandis que le RCED d'IDegLira par rapport à iGlarLixi est de 17 984 \$. Dans l'analyse de la strate du liraglutide, ce dernier est associé au plus grand nombre d'AVAQ estimées; le RCED de liraglutide par rapport à IDegLira est de 55 223 \$. Dans le scénario de remboursement, IDegLira est dominant par rapport à l'insuline basal-prandial (couts moindres, plus grand nombre d'AVAQ).

Voici des éléments qui, de l'avis de l'ACMTS, limitent de façon importante la portée des analyses du fabricant :

- Problèmes soulevés dans l'examen clinique de l'ACMTS relativement aux CTI du fabricant.
- Données d'essais cliniques portant sur une période de 26 semaines seulement, de sorte que plus de 90 % du bénéfice différentiel avancé se produit après la période couverte. Aucune hypothèse formulée quant à l'éventuelle diminution différentielle de l'effet du traitement.
- Réserves quant aux hypothèses du fabricant sur la désutilité associée à l'IMC et aux épisodes d'hypoglycémie.
- Impossibilité de vérifier le modèle du fabricant en raison de problèmes de transparence; inquiétudes relatives au manque de cohérence des résultats fournis par le fabricant.

Compte tenu de ces limites, l'ACMTS n'a pas pu réaliser de nouvelles analyses exhaustives.

Étant donné qu'aucune CTI portant sur des résultats importants sur le plan clinique, comme [REDACTED], n'a été fournie et que la CTI ne compare pas IDegLira à [REDACTED], on ignore si le traitement évalué procure un bénéfice clinique par rapport à toutes les autres options.

D'après les données économiques fournies par le fabricant, les coûts estimés du traitement par IDegLira sont généralement plus élevés que ceux des comparateurs des analyses. Ainsi, vu l'absence de données cliniques comparatives et les réserves quant à l'évaluation économique présentée, on ne sait pas vraiment si IDegLira est une option de traitement au rapport coût/efficacité avantageux.

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, Mme Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 septembre 2019

Absences

Aucun

Conflits d'intérêts

Aucun