

Canadian Agency for  
Drugs and Technologies  
in Health

Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé



## A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

**ETS**

numéro 33  
octobre 2007

Examen de l'efficacité clinique et de la rentabilité des analogues de l'insuline dans le diabète sucré



*À l'appui des décisions éclairées*

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS  
600-865, avenue Carling  
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8  
Tél. : 613-226-2553  
Télééc. : 613-226-5392  
Courriel : [pubs@cadth.ca](mailto:pubs@cadth.ca)

ou télécharger les publications voulues du site  
Web de l'ACMTS :  
<http://www.acmts.ca>

*Citer comme suit* : Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Examen de l'efficacité clinique et de la rentabilité des analogues de l'insuline dans le diabète sucré* [Aperçu technologique n° 33]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007

Bibliothèque nationale du Canada

ISSN : 1203-9365 (version imprimée)

ISSN : 1481-451X (version électronique)

O0001 – octobre 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386  
RENOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE À  
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865, AVENUE CARLING  
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

**Examen de l'efficacité clinique et de la rentabilité  
des analogues de l'insuline dans le diabète sucré**

octobre 2007

Nous remercions Eugenia Palylyk-Colwell de son aide précieuse dans la préparation du présent aperçu qui s'inspire de deux rapports d'évaluation exhaustifs de Banerjee et ses collaborateurs.

Le présent aperçu reprend l'essentiel des rapports d'évaluation technologique suivants commandés par l'ACMTS : Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [Rapport technologique n° 87]; Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [Rapport technologique n° 92]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs.

## Examen de l'efficacité clinique et de la rentabilité des analogues de l'insuline dans le diabète sucré

### Technologie et affection

Les analogues de l'insuline à action rapide (AIAR) destinés au traitement du diabète de type 1 ou 2 et du diabète gestationnel, soit l'insuline lispro, l'insuline aspart et l'insuline glulisine, et les analogues de l'insuline à action prolongée (AIAP) prescrits comme insuline basale, à savoir l'insuline glargine et l'insuline detemir, dans le traitement du diabète de type 1 ou 2.

### Sujet

Plus de 2,25 millions de Canadiens sont atteints de diabète. Le coût annuel du traitement du diabète et de ses complications dépasse les neuf milliards de dollars. La prise en charge de la maladie repose souvent sur un traitement médicamenteux entre autres. Les analogues de l'insuline sont plus coûteux que l'insuline humaine. Reste à déterminer si l'emploi des analogues de l'insuline se justifie.

### Méthode et résultats

Les AIAR et les AIAP ont fait l'objet d'études méthodiques distinctes, afin d'en évaluer l'efficacité clinique et les répercussions économiques dans le traitement du diabète, comparativement à l'insuline humaine et aux antidiabétiques oraux. Concernant les AIAR, l'étude méthodique couvre 86 essais cliniques comparatifs et à répartition aléatoire (ECR), soit 47 sur le diabète de type 1, 26 sur le diabète de type 2, 10 sur le diabète des types 1 et 2, et 3 sur le diabète gestationnel. Pour ce qui est des AIAP, l'étude méthodique englobe 34 ECR, à savoir 23 sur le diabète de type 1 et 11 sur le diabète de type 2. Pour certains paramètres, des méta-analyses ont été effectuées. L'impact budgétaire du financement public des analogues de l'insuline par les régimes d'assurance médicaments a également été examiné.

### Incidence sur la prise de décisions

- **L'influence sur la maîtrise de la glycémie est variable.** Dans le diabète de type 1, les AIAR lispro et aspart amènent une diminution significative de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), marqueur de la glycémie d'usage répandu, comparativement à l'insuline humaine. Cet effet ne se produit pas dans le diabète de type 2. Pour ce qui est des AIAP, il n'y a pas de différences de taux d'HbA1c d'importance clinique, ni dans le diabète de type 1, ni dans le diabète de type 2.
- **Dans certains cas, le traitement amène une diminution des complications.** Les données probantes révèlent que l'insuline glargine diminue le risque d'hypoglycémie grave dans le diabète de type 1 et le risque d'hypoglycémie nocturne dans le diabète de type 2. De son côté, l'insuline detemir abaisse le risque d'hypoglycémie grave ou nocturne dans le diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, ni les AIAR, ni l'insuline detemir ne réduisent le risque d'hypoglycémie. Dans le diabète de type 1, l'hypoglycémie nocturne est moins fréquente sous l'effet de l'insuline lispro que sous l'effet de l'insuline humaine, et les épisodes d'hypoglycémie en général et d'hypoglycémie grave sont tout aussi fréquents avec les AIAR qu'avec l'insuline humaine.
- **Pour véritablement éclairer la prise de décisions en matière de financement, les données probantes économiques devront être plus concluantes.** Le financement public des analogues de l'insuline nécessitera un investissement supplémentaire de taille. La justification économique de cet investissement est insuffisante, surtout parce que rien de probant ne corrobore les hypothèses quant aux avantages à long terme du traitement.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes de deux rapports d'évaluation technologique exhaustifs, disponibles dans le site Web de l'ACMTS ([www.acmts.ca](http://www.acmts.ca)) : Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [rapport technologique n° 87]; Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. *Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [rapport technologique n° 92]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : 613-226-2553 Téléc. : 613-226-5392 [www.acmts.ca](http://www.acmts.ca)

L'ACMTS est un organisme indépendant et sans but lucratif, désireux d'éclairer la prise de décision en santé en offrant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

# 1 Introduction

Ils sont à tout le moins 2,25 millions les Canadiens qui souffrent de diabète sucré, dont 90 % de diabète de type 2 (non insulino-dépendant) et 10 % de diabète de type 1 (insulino-dépendant). Le diabète gestationnel résulte de l'incapacité de l'organisme à utiliser l'insuline pendant la grossesse. Le diabète est la septième cause de décès en importance au Canada<sup>1</sup>, et la morbidité qui y est associée découle des complications microvasculaires et macrovasculaires, de la gastroparésie, des infections et des problèmes cutanés<sup>2</sup>. Le coût du traitement du diabète et de ses complications dépasse les neuf milliards de dollars chaque année (en tenant compte des coûts des décès prématurés et de la baisse de productivité)<sup>1</sup>. Ces coûts sont en hausse en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 liée au vieillissement de la population et à la fréquence accrue de l'obésité.

Pour être efficace, la prise en charge du diabète se doit d'être une intervention multiple qui englobe des modifications du mode de vie (p. ex., le régime alimentaire, l'exercice physique et le contrôle du poids), la surveillance de la glycémie, des antidiabétiques oraux (ADO) et l'insuline. Celle-ci est essentielle dans le traitement du diabète de type 1, alors que des modifications du mode de vie peuvent suffire dans le diabète de type 2. Sinon, des ADO ou l'insuline seront prescrits. Dans le diabète gestationnel ou chez les femmes atteintes de diabète qui deviennent enceintes, le traitement par l'insuline humaine (IH) classique est recommandé<sup>3</sup>. L'insuline est administrée par la voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue, d'un stylo injecteur ou d'une pompe; dans ce dernier cas, le traitement est appelé perfusion continue d'insuline (PCI)<sup>3</sup>.

Le maintien d'une glycémie normale diminue le risque de complications microvasculaires dans le diabète de type 1 ou 2<sup>4-6</sup>. Les lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète recommandent les objectifs suivants en matière de glycémie de l'adulte : hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\leq 7\%$ , glycémie préprandiale de 4,0 mmol/L à 7,0 mmol/L et glycémie postprandiale de 5,0 mmol/L à 10,0 mmol/L<sup>3</sup>. Pour la plupart des utilisateurs d'insuline, de multiples injections quotidiennes (MIQ) d'insuline à action rapide et d'insuline à action intermédiaire ou prolongée sont nécessaires pour reproduire la sécrétion d'insuline physiologique. La sécrétion d'insuline endogène est un processus complexe; d'abord, une petite quantité d'insuline (insuline basale) est sécrétée tout au long de la journée, puis une plus grande quantité d'insuline (insuline en bolus) est sécrétée en réaction à une fluctuation de la glycémie, comme celle produite par un repas. Par conséquent, le patient doit adapter la dose et le moment d'injection de l'insuline en fonction de ses repas et de ses activités physiques pour éviter tant l'hyperglycémie que l'hypoglycémie.

Les analogues de l'insuline (AI) ont été mis au point dans l'espoir de reproduire de près le schéma de sécrétion d'insuline normal, à savoir une hausse rapide du taux après les repas et un taux basal entre les repas. Les analogues de l'insuline à action rapide (AIAR) d'usage autorisé au Canada sont l'insuline lispro (ILis) ou Humalog<sup>®</sup>, l'insuline aspart (IAsp) ou NovoLog<sup>®</sup>/NovoRapid<sup>®</sup> et l'insuline glulisine (IGlu) ou Apidra<sup>®</sup>. Les analogues de l'insuline à action prolongée (AIAP) d'usage autorisé sont l'insuline glargine (IGlar) ou Lantus<sup>®</sup> et l'insuline detemir (IDet) ou Levemir<sup>®</sup>. Dans tous les cas, la concentration est de 100 U/mL. Des préparations renferment un analogue de l'insuline à action rapide et un analogue de l'insuline à action intermédiaire selon une proportion relative déterminée. L'insuline d'action intermédiaire dans les préparations combinées d'insuline humaine est l'insuline neutre protamine Hagedorn (NPH). Dans les préparations d'AI, l'insuline d'action intermédiaire est l'insuline neutre protamine lispro ou aspart (voir le tableau 1).

Le prix – en dollars canadiens – de Humalog<sup>®</sup> va de 25,14 \$ (flacon de 10 mL) à 63,39 \$ (contenant de 5×3 mL stylos remplis); celui de Humalog<sup>®</sup> Mix25, de 50,28 \$ (contenant de 5×3 mL cartouches) à 63,39 \$ (contenant de 5×3 mL stylos remplis); celui de NovoRapid<sup>®</sup>, de 24,60 \$ (flacon de 10 mL) à 49,23 \$ (contenant de 5×3 mL cartouches). Le prix de l'insuline humaine (p. ex., Humulin<sup>®</sup> R) varie de 16,72 \$ (flacon de 10 mL) à 34,67 \$ (cartouche de 3 mL). Le prix – toujours en dollars canadiens – de Lantus<sup>®</sup> est de 109,87 \$ (contenant de 5×3 mL cartouches) et celui de Levemir<sup>®</sup> de 109,86 \$ (contenant de 5×3 mL cartouches), tandis que celui de Humulin<sup>®</sup> N, L ou U est de 16,72 \$ (flacon de 10 mL)<sup>7,8</sup>. En général, les AI sont plus coûteux que l'insuline humaine.

<b>Tableau 1: Pharmacocinétique* de l'insuline et des analogues de l'insuline</b>			
<b>Préparation d'insuline</b>	<b>Début d'action (heures)</b>	<b>Activité maximale (heures)</b>	<b>Durée d'action (heures)</b>
<b>Insuline à action rapide classique</b>			
IH (Humulin-R, Novolin)	0,5 à 1	2 à 4	5 à 8
Mélange d'IH (Humulin 70/30, 50/50)	0,5 à 1	double	10 à 16
<b>Analogues de l'insuline à action rapide</b>			
ILis ou IAsp (Humalog, NovoRapid)	0,1 à 0,25	0,5 à 1,5	5
Mélange ILis ou IAsp (Humalog Mix 75/25, NovoRapid Mix)	0,1 à 0,25	double	10 à 16
<b>Insuline à action prolongée classique</b>			
Insuline isophane (NPH, Humulin N, Novolin N)	1 à 2	5 à 7	13 à 18
Insuline zinc (Lente, Humulin L, Novolin L)	1 à 3	4 à 8	13 à 20
Insuline zinc retard (Ultra lente, Humulin U)	2 à 4	8 à 10	18 à 30
<b>Analogues de l'insuline à action prolongée</b>			
IGlar (Lantus)	1 à 2	S.O.	20 à 24
IDet (Levemir)	1 à 2	S.O.	10 à 18

\* Le schéma d'action a été établi en fonction de moyennes, et il peut varier selon la personne et chez la même personne d'une injection à une autre.  
 IH=insuline humaine; IAsp=insuline aspart; ILis=insuline lispro; NPH=neutre protamine Hagedorn; IGlar=insuline glargine; IDet=insuline detemir; S.O.=sans objet.

Dans un contexte où les ressources dans le domaine de la santé sont limitées, les décideurs doivent savoir si l'emploi des AI se justifie dans certains groupes ou chez toutes les personnes souffrant de diabète. C'est ainsi qu'ils pourront déterminer la pertinence d'inscrire ces médicaments sur la liste des médicaments assurés par les régimes publics.

## 2 Objectifs

Les objectifs de l'étude méthodique consistent à évaluer l'efficacité clinique des AIAR et des AIAP dans le traitement du diabète et à déterminer les répercussions économiques de leur emploi dans cette indication. Ces objectifs ont été atteints en répondant aux questions de recherche ci-dessous dans deux études distinctes, l'une sur les AIAR, l'autre sur les AIAP.

- Quelle est l'efficacité clinique des AI, par rapport à l'IH ou aux ADO, dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2, et du diabète gestationnel?
- Quels sont les effets bénéfiques et les effets néfastes, du point de vue clinique et du patient?
- Est-ce que les AI seraient plus avantageux que l'IH ou les ADO dans certains groupes de personnes souffrant de diabète?

- Quels sont les effets bénéfiques et les effets néfastes des points de vue clinique et du patient de la bithérapie par un AI et un ADO, comparativement à la bithérapie par l'IH et un ADO, dans le traitement du diabète de type 2?
- Par rapport à l'IH, les AI produisent-ils des effets cliniques différents quand ils sont prescrits au début de la maladie plutôt que par la suite dans le diabète de type 2?
- Que disent les données probantes sur la rentabilité des AI dans le traitement du diabète de type 1 ou de type 2?

### 3 Examen clinique

#### **Méthode**

C'est par une recherche documentaire sans restrictions de langue dans Medline, Biosis Previews, PASCAL et EMBASE que la documentation pertinente publiée depuis 1990 a été répertoriée. La recherche s'est étendue aux bases de données PubMed et Cochrane. Elle a été effectuée en août 2005, et un système d'alerte a été établi dans MEDLINE, Biosis Previews et EMBASE pour relever les nouvelles études jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2006 en ce qui concerne les AIAR et jusqu'au 6 février 2006 pour ce qui est des AIAP. La recherche documentaire dans les bases de données Cochrane a été mise à jour périodiquement jusqu'au 6 février 2006. Les comptes rendus sur les AIAP pertinents publiés dans la période de février 2006 à juin 2007 ont été abordés dans la discussion, mais ils n'ont pas été examinés dans le cadre de l'étude méthodique. La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé ou d'organismes connexes, d'associations professionnelles et de leurs conférences, et d'autres bases de données spécialisées. Les moteurs de recherche Google et Dogpile ont été mis à contribution pour cerner de l'information dans Internet.

Chacun de leur côté, des examinateurs ont choisi les essais cliniques en fonction des critères de sélection suivants : la structure d'un essai clinique comparatif et à répartition aléatoire (ECR), la population à l'étude formée de personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 ou de diabète gestationnel, un AIAR (ILis, IAsp ou IGlu) ou un AIAP (IGlar ou IDet)] comme intervention, l'IH ou des ADO comme comparateurs, les paramètres cliniques de la maîtrise de la glycémie selon le taux d'HbA1c et la glycémie, des épisodes hypoglycémiques, des effets indésirables (EI), de la mortalité, de la qualité de vie (QdeV) et des complications du diabète. Des examinateurs ont extrait, de façon indépendante, les données d'intérêt à l'aide d'une fiche type. Les divergences d'opinion entre les examinateurs quant au choix des essais cliniques ou à l'extraction des données ont été réglées par consensus. La qualité des essais cliniques retenus a été évaluée selon l'échelle Jadad<sup>9</sup>, et les examinateurs ont consigné l'information sur la dissimulation de l'affectation des ressources, le mécanisme d'insu et l'application du principe de l'intention de traitement dans l'analyse.

Lorsque approprié, les données ont été regroupées à des fins quantitatives et des estimations sommaires ont été produites par le logiciel Cochrane Review Manager 4.2.3. La présence ou l'absence d'hétérogénéité statistique entre les essais cliniques a déterminé l'application du modèle à effets fixes ou du modèle à effets aléatoires. Quand l'hétérogénéité était grande ( $I^2 > 75\%$  selon Higgin), les données n'ont pas été regroupées. Pour les besoins de l'analyse des données en continu, l'écart type (ÉT), s'il n'était pas mentionné, était calculé en fonction de l'erreur type (ET). Lorsque la variance n'était pas indiquée sous forme d'ÉT ou d'ET, elle prenait l'une ou l'autre des valeurs, pourvu qu'elle figure dans la gamme des valeurs rapportées dans les autres essais. Quant à l'HbA1c

et aux résultats indicateurs d'hypoglycémie, une différence moyenne pondérée (DMP) de valeur négative exprime la supériorité de l'AI sur l'IH ou l'ADO. La DMP est statistiquement significative quand l'IC de 95 % n'englobe pas le zéro. Pour ce qui est des données binaires, le risque relatif (RR) <1 indique que l'AI abaisse le risque, et il est statistiquement significatif lorsque le chiffre ne paraît pas dans l'IC de 95 %. Les données sur les résultats ont été analysées en fonction du type de diabète et de l'AI. Concernant les AIAP, des analyses de sous-groupes ont également été effectuées selon le produit utilisé en bolus.

## Résultats

### a) Analogues de l'insuline à action rapide

La recherche documentaire initiale a produit 841 mentions. Ensuite, 761 d'entre elles ont été écartées et neuf autres provenant d'autres sources ont été retenues pour un total de 89 comptes rendus décrivant 86 ECR distincts. L'information de référence sur les ECR retenus figure dans le rapport d'évaluation exhaustif<sup>7</sup>. Les ECR se répartissent comme suit : 47 sur le diabète de type 1 (n=10 à 1 184), 27 sur le diabète de type 2 (n=21 à 876), 10 sur le diabète de type 1 et de type 2 (n=14 à 892) et 3 sur le diabète gestationnel (n=41 à 65). À l'exception de huit ECR qui s'attardent au diabète de type 1 pédiatrique, les autres études ne comptent que des adultes. Les ECR, sauf huit, sont de piètre qualité méthodologique (score Jadad  $\leq 2$ ). Parce qu'ils ne présentent pas toutes les données d'intérêt, certains ECR n'ont pu se prêter à toutes les méta-analyses.

**HbA1c :** S'agissant du diabète de type 1, les données agrégatives, issues de 34 ECR (n=8 435) qui comparent l'ILis et l'IH, révèlent que l'HbA1c est plus basse avec l'ILis qu'avec l'IH. Des analyses de sous-groupes mettent en relief que l'ILis abaisse plus, de façon statistiquement significative, l'HbA1c que l'IH dans les ECR de plus de trois mois, chez l'adulte et en administration selon la PCI. Des données agrégatives, provenant de huit ECR (n=2 948) qui comparent l'IASp et l'IH, démontrent que l'HbA1c diminue plus avec l'IASp qu'avec l'IH, et que la diminution est statistiquement significative quand l'insuline est administrée en de multiples injections quotidiennes ou par la PCI. Un ECR (n=564), comparant l'IGlu et l'IH, ne constate pas de différences remarquables entre les groupes du point de vue de l'HbA1c.

En ce qui a trait au diabète de type 2, l'analyse des données regroupées de 10 ECR (n=2 844), comparant l'ILis et l'IH, ou des données regroupées provenant de 6 ECR (n=750), comparant l'IASp ou l'IASp biphasique et l'IH, conclut à l'absence de différences statistiquement significatives entre les groupes. Lorsque les données de 6 ECR (n=1 400), comparant l'ILis et un ADO sulfonylurée, sont regroupées, il en ressort une réduction statistiquement significative de l'HbA1c sous l'effet de l'ILis, malgré que les essais cliniques soient hétérogènes. L'analyse des résultats agrégatifs de deux ECR (n=239) comparant l'IASp biphasique et des sulfonylurées révèle que l'IASp biphasique amène une diminution de l'HbA1c significative. Les résultats regroupés de deux essais cliniques (n=1 768) comparant l'IGlu et l'IH ne font pas ressortir de diminution remarquable.

Cinq ECR examinent l'HbA1c dans une population formée de patients atteints de diabète de type 1 et de patients souffrant de diabète de type 2. Quatre d'entre eux comparent l'ILis et l'IH (n=378), l'autre l'IASp et l'IH (n=291). Bien que l'HbA1c s'abaisse plus sous l'effet de l'AIAR, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Deux ECR (n=91), comparant l'ILis et l'IH dans le diabète gestationnel, ont pu être analysés ensemble. L'HbA1c est plus élevée dans les groupes de l'ILis, mais les résultats ne franchissent pas le seuil de la signification statistique.



**Glycémie :** Pour ce qui est du diabète de type 1, 27 ECR sur l'ILis et 10 ECR sur l'IAsp comparent huit mesures de la glycémie entre l'AIAR et l'IH. Les estimations sommaires n'ont pas été calculées, mais la plupart des ECR constatent que l'AIAR procure une plus grande baisse de la glycémie postprandiale que l'IH. La glycémie préprandiale est plus élevée dans le groupe de l'AIAR que dans le groupe de l'IH dans certains essais cliniques, alors qu'elle est la même dans les deux groupes ou plus basse dans le groupe de l'AIAR que dans le groupe de l'IH dans d'autres. Des estimations sommaires de la glycémie préprandiale et de la glycémie postprandiale ont été calculées dans des ECR comparant l'ILis (ou un mélange d'ILis) et l'IH (ou un mélange d'IH). Les résultats regroupés de quatre ECR (n=233), examinant la glycémie à jeun, et de trois ECR (n=2 014), étudiant la glycémie préprandiale dans le diabète de type 1, n'indiquent pas de différences statistiquement significatives entre les traitements. L'analyse des données regroupées de deux ECR (n=2 074), examinant la glycémie une heure après un repas, et de six ECR (n=2 210), se penchant sur la glycémie deux heures après un repas dans le diabète de type 1, révèle que l'ILis amène une réduction statistiquement significative, par rapport à l'IH.

En ce qui a trait au diabète de type 2, les estimations sommaires aux huit moments d'évaluation de la glycémie n'ont pas été calculées, cependant que quatre ECR démontrent que la glycémie postprandiale des patients traités par l'ILis est inférieure à celle des patients sous ADO, malgré que la différence de la glycémie avant les repas, au coucher et durant la nuit varie selon les essais. L'insuffisance des données donne lieu à des comparaisons non concluantes entre l'ILis ou l'IAsp et l'IH. Les essais cliniques présentant des résultats sur la glycémie préprandiale et sur la glycémie postprandiale mettent en évidence que l'ILis ou l'IAsp maîtrisent mieux la glycémie postprandiale que l'IH ou les ADO, comme les sulfonylurées. Les constatations sur la glycémie à jeun et sur la glycémie préprandiale ne sont pas concluantes.

Dans les ECR étudiant à la fois le diabète de type 1 et le diabète de type 2, deux constatent que les huit mesures de la glycémie, après le petit déjeuner, avant le lunch, après le dîner et au coucher, sont beaucoup plus basses dans les groupes sous ILis que dans les groupes sous IH. Deux ECR, étudiant la glycémie préprandiale et la glycémie postprandiale sous l'effet de l'ILis et de l'IH, en arrivent à des résultats opposés. Concernant le diabète gestationnel, deux ECR démontrent que l'ILis abaisse plus la glycémie postprandiale que le comparateur.

**Hypoglycémie :** Concernant le diabète de type 1, la plupart des ECR comparant l'ILis et l'IH ne constatent pas de différences statistiquement significatives dans l'incidence de l'hypoglycémie en général. Trois essais cliniques sur les 34 qui examinent l'hypoglycémie indiquent que l'ILis produit une diminution notable. En raison de la grande hétérogénéité, il a été impossible de regrouper les données dans plusieurs analyses de sous-groupes, notamment celle portant sur les adultes, celle sur le traitement de plus de trois mois, celle sur les essais cliniques en parallèle et celle sur l'administration en MIQ. L'analyse des données regroupées de neuf ECR sur les 16 (n=2 579) étudiant les taux d'hypoglycémie majeure ou grave ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre les traitements. Les données sur l'hypoglycémie nocturne regroupées, issues de quatre essais sur huit (n=1 377), révèlent que l'ILis amène une diminution statistiquement significative. Quant à l'IAsp contre l'IH, un ECR sur cinq démontre une diminution remarquable de l'hypoglycémie en général, et un ECR sur sept rapporte que le taux d'hypoglycémie majeure ou grave dans le groupe de l'IAsp est moindre que dans l'autre groupe. S'agissant de l'hypoglycémie nocturne, deux ECR sur trois (n=273) mentionnent que l'IAsp amène une diminution significative, tandis qu'une étude de longue durée (n=753), de plus de trois ans, ne décèle pas de différences statistiquement significatives entre l'IAsp et l'IH. Un essai clinique comparant l'IGlu et l'IH en arrive à la conclusion qu'il n'y a pas de

différences remarquables entre les deux sous l'angle de l'hypoglycémie symptomatique ou nocturne, malgré que l'hypoglycémie grave ait été plus fréquente (taux non statistiquement significatif) dans le groupe de l'IH.

Pour ce qui est du diabète de type 2, les données regroupées de sept ECR (n=2 762) comparant l'ILis et l'IH ne font pas ressortir de différences remarquables dans le taux d'hypoglycémie en général. Par ailleurs, les résultats regroupés de deux ECR (n=1 570) indiquent que l'ILis produit une diminution significative de l'hypoglycémie nocturne. De même, l'analyse des données regroupées de deux ECR (n=881), opposant l'ILis et des sulfonylurées, révèle que les épisodes d'hypoglycémie nocturne sont beaucoup moins nombreux dans le groupe traité par l'ILis. Les risques relatifs (RR) calculés de l'hypoglycémie générale, de l'hypoglycémie grave et de l'hypoglycémie nocturne dans la comparaison entre l'ILis et l'IH ne franchissent pas le seuil de la signification statistique. Quant à la comparaison entre l'IAsp et l'IH, les résultats regroupés illustrent l'absence de différences notables de RR, quoique le RR soit significatif dans un ECR comparant l'IAsp et des ADO du point de vue du risque d'hypoglycémie en général. Les comparaisons entre l'IGlu et l'IH n'indiquent pas de différences notables entre les deux quant à l'hypoglycémie en général ou à l'hypoglycémie grave.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à l'hypoglycémie en général dans les ECR examinant à la fois le diabète de type 1 et le diabète de type 2 et dans les ECR sur le diabète gestationnel.

**Effets indésirables :** Les EI ne sont que rarement mentionnés, et quand ils le sont, ils sont décrits de façon qualitative, et évalués comme n'étant pas attribuables au traitement. Les EI rapportés sont la céphalée, la pharyngite, la rhinite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la réaction au site d'injection. En règle générale, les AIAR et l'IH sont équivalents sous cet angle.

**Mortalité :** Cinq ECR sur le diabète de type 1 et cinq ECR sur le diabète de type 2 présentent des données sur la mortalité. Du point de vue du nombre de décès, les AIAR et l'IH sont sur un pied d'égalité. Les taux sont bas, et leur compte rendu n'est pas uniforme.

**Qualité de vie :** Pour des motifs de commodité (possibilité de l'administrer tout juste avant un repas), les personnes atteintes de diabète de type 1 préfèrent l'ILis à l'IH. Quant au bien-être, les données probantes indicatrices d'un avantage sont rares. Dans trois ECR sur quatre, l'IAsp est jugée supérieure à l'IH quant à la QdeV globale. Dans le diabète de type 2, les patients ne distinguent pas l'ILis de l'IH pour ce qui est de la satisfaction à l'égard du traitement ou du bien-être, même si le traitement par l'ILis biphasique (Mix25) semble susciter une plus grande satisfaction que les ADO dans certains essais, mais pas dans d'autres.

## **b) Analogues de l'insuline à action prolongée**

Sur les 841 mentions recensées à l'origine, 817 ont été écartées; aux 24 comptes rendus restants se sont ajoutés 12 comptes rendus provenant d'autres sources pour un total de 36 sources d'information décrivant 34 ECR distincts. L'information de référence sur les ECR retenus paraît dans le rapport complet<sup>8</sup>. Du lot, 23 ECR examinent le diabète de type 1 (n=14 à 749) et 11 le diabète de type 2 (n=110 à 756). Les essais cliniques ne comptent que des adultes, à l'exception de trois ECR qui se penchent sur le diabète de type 1 chez des enfants ou des jeunes adultes. La plupart des essais cliniques sont de qualité méthodologique médiocre (score Jadad moyen de 2,3; sept ECR sur le diabète de type 1 et cinq ECR sur le diabète de type 2 obtiennent un score Jadad de 3). Dans certains

cas, lorsque les données présentées sont incomplètes, les méta-analyses n'ont pu englober tous les ECR.

**HbA1c :** En raison de l'hétérogénéité, les ECR sur le diabète de type 1 comparant l'IGlar et l'insuline NPH du point de vue de l'HbA1c n'ont pu être regroupés aux fins de l'analyse. La concentration d'HbA1c est moindre de façon statistiquement significative dans cinq ECR sur les 11 qui présentent cette information; jamais la différence ne franchit cependant le seuil minimal de l'importance clinique de 1,0 point de réduction de l'HbA1c. L'estimation agrégative provenant de huit ECR (n=2 937), comparant l'insuline detemir (IDet) et l'insuline neutre protamine Hagedorn (NPH), illustre l'absence de différences statistiquement significatives entre les traitements. Des analyses de sous-groupes en fonction du produit en bolus (IH, ILis ou IAsp) démontrent certaines différences statistiquement significatives quand l'ILis et l'IAsp sont administrées en bolus dans le traitement par l'IGlar, mais pas dans le traitement par l'IDet.

S'agissant du diabète de type 2, les résultats regroupés de sept ECR (n=2 967), opposant l'IGlar et l'insuline NPH, ou ceux de deux ECR (n=980), comparant l'IDet et l'insuline NPH, ne font pas ressortir de différences statistiquement significatives. Dans ces neuf ECR, les différences notables détectées n'ont pas été jugées d'importance clinique, autrement dit, le changement de concentration d'HbA1c est <1 %.

**Glycémie :** En ce qui a trait au diabète de type 1, trois ECR comparent l'IGlar et l'insuline NPH. Deux ne décèlent pas de différences statistiquement significatives entre les traitements dans les huit mesures de la glycémie, et un indique que l'IGlar abaisse de façon remarquable la glycémie à la plupart des moments de mesure. Huit ECR opposent l'IDet et l'insuline NPH, et les résultats sur le comportement de la glycémie sont disparates. Six ECR (n=1 682) comparent l'IGlar et l'insuline NPH du point de vue du glucose (sanguin ou plasmatique) à jeun. Les estimations agrégatives révèlent que l'IGlar amène une diminution significative, sans égard au produit administré en bolus. L'IDet et l'insuline NPH s'affrontent dans six ECR (n=2 362); l'estimation globale du glucose (sanguin ou plasmatique) à jeun est significative en faveur de l'IDet.

Pour ce qui est du diabète de type 2, les comparaisons entre l'IGlar ou l'IDet et l'insuline NPH n'indiquent pas de différences remarquables entre les traitements quant au comportement de la glycémie aux huit moments d'évaluation ou quant au glucose (sanguin ou plasmatique) à jeun.

**Hypoglycémie :** Concernant le diabète de type 1, huit ECR (n=2 996), comparant l'IGlar et l'insuline NPH dans un traitement où l'ILis ou l'IH est administrée en bolus, renferment de l'information pertinente dans l'évaluation de l'hypoglycémie. Les estimations agrégatives de l'hypoglycémie générale, de l'hypoglycémie grave et de l'hypoglycémie nocturne, sans égard au produit administré en bolus, ne révèlent pas de différences statistiquement significatives entre les traitements. Par contre, l'analyse des données regroupées de cinq ECR (n=2 082), où le produit administré en bolus est l'IH, fait ressortir une réduction significative du risque d'hypoglycémie grave. Les données regroupées de sept ECR (n=2 437), comparant l'IDet et l'insuline NPH et utilisant l'IAsp ou l'IH en bolus, démontrent l'absence de différences remarquables entre les traitements pour ce qui est de l'hypoglycémie globale. Quant à l'hypoglycémie nocturne et à l'hypoglycémie grave, les données agrégatives mettent en évidence une différence notable en faveur de l'IDet. L'analyse des données combinées de cinq ECR (n=1 554), où l'IAsp est administrée en bolus, qui se penchent sur l'hypoglycémie grave ou nocturne, détecte une diminution du risque statistiquement significative sous l'effet de l'IDet.

Quant au diabète de type 2, les estimations globales couvrant les ECR comparant l'IGlar et l'insuline NPH, sans égard à l'emploi d'autres antidiabétiques, illustrent une diminution du risque statistiquement significative de l'hypoglycémie générale dans six ECR (n=2 211) et de l'hypoglycémie nocturne dans cinq ECR (n=2 099), mais pas de l'hypoglycémie grave. Un essai clinique opposant l>IDet et l'insuline NPH constate que les traitements sont équivalents sous l'angle de l'hypoglycémie en général. L>IDet produit une diminution du risque remarquable de l'hypoglycémie nocturne.

**Effets indésirables :** Seize ECR sur 23 en ce qui concerne le diabète de type 1 et 10 ECR sur 11 pour ce qui est du diabète de type 2 rapportent des effets indésirables. Comme la présentation de ces données varie d'un essai à un autre, il a été impossible de combiner les données. En général, les EI sont du même ordre dans les groupes traités par les AIAP et dans les groupes traités par l'insuline NPH.

**Mortalité :** Trois ECR sur 23 dans le diabète de type 1 et cinq ECR sur 11 dans le diabète de type 2 offrent de l'information sur la mortalité. Le nombre de décès est bas, et il n'y a pas de différence de ce point de vue entre les AIAP et l'insuline NPH. Aucun des décès signalés n'a été imputé au traitement.

**Qualité de vie :** Deux ECR comparant l'IGlar et l'insuline NPH ou l'insuline ultra lente (UL) dans le diabète de type 1 examinent la QdeV. Dans l'un d'eux, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements quant à la crainte d'un épisode hypoglycémique. Le score à l'échelle d'inquiétude est beaucoup plus bas dans le groupe traité par l'IGlar, quoique cette constatation n'ait pas été jugée importante du point de vue clinique. Dans l'autre essai clinique, les scores relatifs à la satisfaction à l'égard du traitement, à la commodité et à la souplesse du traitement et au désir de continuer sont mieux de façon statistiquement significative dans le groupe de l'IGlar que dans le groupe de l'insuline NPH, mais pas le score de bien-être. Quant au diabète de type 2, aucune information sur la QdeV n'est disponible.

## 4 Examen économique

### **Méthode**

La recherche documentaire et le système d'alerte en prévision de l'examen économique sont identiques à ceux de l'examen clinique, sauf qu'un filtre économique a été utilisé pour restreindre la recherche à l'information économique pertinente. En vertu d'une stratégie de recherche de même nature, la base de données Health Economic Evaluations Database (HEED) a été consultée. De l'information supplémentaire sur les prix a été obtenue en consultant des listes de médicaments assurés.

Chacun de leur côté, des examinateurs ont choisi les études en fonction des critères suivants : la structure de l'étude [l'évaluation économique complète dont l'analyse de minimisation des coûts (AMC), l'analyse coût-efficacité (ACE), l'analyse coût-utilité (ACU), l'analyse coût-avantages (ACA), ou l'évaluation économique partielle dont l'analyse de coût, la comparaison de coûts ou l'analyse coût-conséquences], l'indication à l'étude (le diabète de type 1 ou de type 2, le diabète gestationnel), l'intervention [les AIAR (ILis, IAsp, IGlu) ou les AIAP (IGlar ou IDet)] et le comparateur (IH classique ou ADO). Quand seul le résumé était disponible ou que le compte rendu était publié dans une autre langue que l'anglais, l'étude était rejetée. Les examinateurs ont extrait les

données d'intérêt à l'aide d'une fiche type. Les divergences d'opinion entre les examinateurs au sujet du choix des études ou de l'extraction des données ont été résolues par consensus. La qualité des études a été évaluée en fonction de la liste de vérification de 35 items du *British Medical Journal (BMJ)*<sup>10</sup>. Les désaccords ont été réglés par consensus.

Au vu de l'hétérogénéité entre les études économiques, nous avons écarté l'idée de regrouper les résultats pour en tirer des estimations sommaires. C'est dans le cadre d'une étude méthodique qualitative que nous synthétisons les constatations, les sources de disparité ou de similitude entre les études, et les limites.

## **Résultats**

### **a) Analogues de l'insuline à action rapide**

La recherche documentaire a abouti à la recension de 303 mentions, dont 302 ont été rejetées, pour ne laisser qu'un compte rendu pertinent<sup>11</sup>. À cela s'ajoutent deux comptes rendus<sup>12,13</sup> relevés dans la recherche documentaire clinique et deux comptes rendus<sup>14,15</sup> provenant d'autres sources, soit cinq comptes rendus au total. La qualité des études, évaluée selon la liste de vérification du *BMJ*, est acceptable, malgré que les items ne soient pas tous applicables. Deux études<sup>14,15</sup> sont des comparaisons de coût étalées sur 12 mois, une<sup>12</sup> est une analyse de la volonté de payer (VDP) évaluant les coûts mensuels et deux<sup>11,13</sup> sont des ACA reposant sur la VDP qui extrapolent les préférences des patients exprimées en fonction d'un traitement d'un mois pour produire des estimations annuelles. Trois<sup>11,14,15</sup> comparent l'ILis et l'IH, les deux autres<sup>12,13</sup> comparent Mix25 et un mélange d'IH (30/70). Toutes les études sont commanditées par l'industrie. Nous n'avons pas recensé d'études sur l'IASp.

Les deux études<sup>14,15</sup> de comparaison des coûts (comportant des patients atteints de diabète de type 1 et des patients souffrant de diabète de type 2) ne relèvent pas de différences remarquables dans les coûts de santé globaux entre l'ILis et l'IH. Les coûts pharmaceutiques plus élevés de l'ILis semblent être contrebalancés par les coûts d'hospitalisation moindres. L'analyse de la VDP<sup>12</sup> (qui porte exclusivement sur le diabète de type 2) constate que les patients préfèrent Mix25 au mélange d'IH 30/70, et que, du point de vue de la VDP, les patients sont disposés à payer 179 \$CA de plus chaque mois pour être traités par Mix25. Dans l'ACA reposant sur la VDP<sup>11</sup> effectuée en Australie, l'avantage net annuel du remplacement de l'IH par l'ILis s'élève à 352,90 \$CA (coût de médicament seulement). L'autre ACA fondée sur la VDP<sup>13</sup> est une enquête auprès des contribuables canadiens, parmi lesquels 6,2 % sont atteints de diabète; le nombre de ceux-ci traités par l'insuline n'est pas mentionné. L'avantage net du remplacement de l'IH 30/70 par Mix25 s'établit à 255,36 \$CA par an. La circonspection est toutefois de mise dans l'interprétation de ce résultat parce que la population interrogée n'est pas représentative des utilisateurs d'AIAR. Les ACA reposant sur la VDP et les études de la VDP comportent des analyses de sensibilité qui sont présentées en détail et dont les limites sont abordées dans le rapport complet<sup>7</sup>. Malgré l'hétérogénéité entre les études, les deux comparaisons de coût concluent à l'équivalence entre l'ILis et l'IH, tandis que les trois études axées sur la VDP concluent que l'ILis ou Mix25 sont plus avantageuses que l'IH ou le mélange d'IH 30/70.

### **b) Analogues de l'insuline à action prolongée**

Sur les 303 mentions relevées initialement, 302 ont été écartées, laissant un compte rendu pertinent<sup>16</sup>, auquel s'ajoutent un compte rendu<sup>17</sup> recensé lors de la recherche documentaire clinique et un compte rendu<sup>18</sup> provenant d'une autre source, soit trois comptes rendus au total. La qualité des études retenues est acceptable, quoique les items de la liste de vérification du *BMJ* ne soient pas tous

applicables. Une étude<sup>16</sup> est une ACE comparant l'IDet et l'insuline NPH, comme insulines basales ou administrées en bolus dans le diabète de type 1, en vertu de l'horizon temporel de la vie entière, une autre<sup>17</sup> est une analyse coûts-conséquences comparant l'IGlar et l'insuline NPH dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2, alors que la dernière<sup>18</sup> est une analyse de comparaison de coût (sans mention du type de diabète) comparant l'IGlar et l'absence de traitement d'après l'information contenue dans les demandes de remboursement, sur une période de six mois. Deux études<sup>16,17</sup> ont été commanditées par l'industrie.

L'ACE<sup>16</sup> précise que le coût supplémentaire du régime thérapeutique contenant l'IDet est de 51 427 \$CA l'année de vie gagnée et de 44 130 \$CA l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée en dollars de 2003, dans le diabète de type 1 en fonction de l'horizon temporel de la vie entière. Dans les deux études<sup>17,18</sup> qui comparent l'IGlar et l'insuline NPH, l'avantage découlant de l'évitement de l'hypoglycémie grave grâce à l'IGlar contrebalance le coût élevé du médicament pour aboutir à des économies de coût nettes. Deux études<sup>16,17</sup> ont mené des analyses de sensibilité, présentées en détail dans le rapport complet, lequel discute également des limites des études<sup>8</sup>.

## 5 Limites

L'examen clinique, comme les méta-analyses, comportent plusieurs limites. Ce ne sont pas tous les ECR sélectionnés qui examinent les paramètres d'intérêt; cela peut constituer une source de biais, et c'est pour cela que les méta-analyses ne couvrent pas tous les ECR. La comparabilité des groupes de l'intervention à l'étude est limitée par la disparité des modalités de cette intervention et de la dose d'insuline, qui est adaptée en fonction du patient. Étant donné la présence d'hétérogénéité entre les ECR, il a été impossible de regrouper certaines données. Les autres limites tiennent aux multiples comptes rendus publiés de mêmes ECR, à l'absence de description de la dissimulation de l'affectation des ressources, à la diversité des définitions et des caractéristiques de l'hypoglycémie et au caractère restrictif des critères de sélection, d'où la difficulté d'appliquer les résultats à tous les cas de diabète. La durée de la plupart des ECR est  $\leq 6$  mois, et l'information sur les EI, la mortalité et la QdeV est restreinte. Aucun ECR étudiant des AIAP dans le diabète gestationnel n'a été relevé.

Les limites sont nombreuses également dans l'examen économique. Les études retenues sont en petit nombre. Nous n'avons pas recensé d'études économiques comparant l'IASp et l'IH. Pour ce qui est des AIAR, les résultats ne concernent qu'un seul médicament, à savoir l'ILis ou Mix25. La grande majorité des études examinent les types d'insulines dans le diabète, sans faire de distinction entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2, et des aspects méthodologiques et les sources d'information clinique de certaines d'entre elles ont peut-être occasionné des biais. La plupart des études ont été commanditées par l'industrie ou affiliées à elle, et l'horizon temporel le plus long est d'un an. Une étude<sup>16</sup> adopte l'horizon temporel de la vie entière, mais ses données cliniques proviennent d'une méta-analyse qui englobe des ECR où le suivi le plus long est de 24 semaines.

## 6 Incidence sur le système de santé

Le nombre de Canadiens atteints de diabète sucré est en hausse. De 1998 à 1999, 865 908 diagnostics de diabète ont été posés au Canada. Ce nombre passe à 1 063 698 de 2000 à 2001, et à 1 222 882 en 2003<sup>19-21</sup>. En supposant que tous les cas de diabète de type 1 et 10 % des cas de diabète de type 2<sup>22</sup>

sont traités par l'insuline, le nombre d'utilisateurs d'insuline dans les périodes mentionnées ci-dessus est respectivement de 164 523 (de 1998 à 1999), de 202 103 (de 2000 à 2001) et de 232 348 (en 2003). Ces estimations se fondent sur une proportion relative d'un cas de diabète de type 1 pour neuf cas de diabète de type 2. La proportion de diabète varie également avec l'âge.

C'est par des analyses de l'impact budgétaire que nous avons estimé les répercussions économiques de l'inscription « sans restrictions » des AIAR et des AIAP sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments provinciaux. Compte tenu des données limitées et des contraintes de temps, les résultats ne donnent qu'une indication générale de l'influence du financement de ces insulines sur la budgétisation future. Pour en avoir une idée plus précise, les décideurs devront procéder à une estimation budgétaire à l'aide d'information pertinente et exacte.

Concernant chacune des provinces, la budgétisation estimative couvre trois ans, de 2006 à 2008, en fonction de divers scénarios, notamment celui du maintien de la situation actuelle, à savoir que les AI ne figurent pas sur la liste des médicaments assurés ou s'ils y figurent, leur inscription n'est pas modifiée. Un autre scénario veut que les AI soient inscrits sans restrictions. C'est en soustrayant les valeurs du premier scénario des valeurs du dernier que l'impact budgétaire potentiel a été estimé. Les rapports complets renferment tous les renseignements sur la méthode d'estimation<sup>7,8</sup>. L'impact budgétaire varie selon le taux de passage de l'insuline classique aux AI (de 10 % à 100 %) et la province. S'agissant des AIAR, l'impact budgétaire triennal (de 2006 à 2008) va de 217 335 \$CA à 12 300 339 \$CA quand le taux de passage est de 10 %, et de 1 565 574 \$CA à 52 882 768 \$CA lorsque le taux de passage est de 100 %, selon la province. En ce qui a trait aux AIAP, l'impact budgétaire triennal varie de 605 708 \$CA à 13 921 951 \$CA quand le taux de passage est de 10 %, et de 3 534 906 \$CA à 79 115 423 \$CA lorsque ce taux de passage est de 100 %, selon la province. Les provinces n'ont pas toutes été analysées, et l'estimation de l'impact budgétaire repose sur plusieurs hypothèses qui pourraient limiter la portée de l'analyse. Du point de vue psychosocial, notamment en ce qui a trait à l'acceptabilité sociale et à la facilité d'utilisation, rien n'indique que les AI sont désavantageux. En fait, ils pourraient exercer une influence favorable en raison de leur commodité.

## 7 Conclusion

### ***Analogues de l'insuline à action rapide***

Dans le diabète de type 1, l'ILis ou l'IAsp diminuent de façon significative la concentration d'HbA1c comparativement à l'IH. L'occurrence de l'hypoglycémie en général ou grave est la même dans les deux cas, alors que l'hypoglycémie nocturne est moins fréquente avec l'ILis qu'avec l'IH.

Dans le diabète de type 2, l'IH et les AIAR sont équivalents des points de vue de l'HbA1c, de l'hypoglycémie et de la QdeV. Par rapport aux ADO, les AIAR diminuent plus l'HbA1c et suscitent une plus grande satisfaction des patients.

L'incertitude demeure quant aux AIAR dans le diabète gestationnel et chez les femmes atteintes de diabète qui deviennent enceintes. Deux études comparant l'ILis et l'IH dans le diabète gestationnel démontrent que l'ILis réduit la glycémie postprandiale de façon significative par rapport à l'IH.

Si les utilisateurs d'IH délaissent celle-ci au profit des AIAR plus coûteux, une hausse des dépenses des régimes d'assurance médicaments est à prévoir. Les données probantes indiquent que ces coûts supplémentaires peuvent être contrebalancés par la diminution d'autres dépenses en santé sur une

période de 12 mois. Cette constatation est cependant celle d'études qui se sont déroulées aux États-Unis. Les données probantes économiques illustrent que les patients préfèrent l'ILis à l'IH, et Mix25 au mélange d'IH 30/70.

### **Analogues de l'insuline à action prolongée**

Dans le diabète de type 1, l'IGlar, mais pas l'IDet, amène une plus grande diminution de l'HbA1c que l'insuline NPH, mais la différence ne franchit pas le seuil minimal de l'importance clinique. L'IGlar abaisse le risque d'hypoglycémie grave chez les personnes traitées par l'IH, et l'IDet diminue le risque d'hypoglycémie grave ou nocturne chez les personnes traitées par l'IAsp.

Dans le diabète de type 2, la concentration d'HbA1c fluctue de la même manière sous l'effet de l'insuline NPH, de l'IGlar ou de l'IDet. En outre, l'IGlar abaisse le risque d'hypoglycémie nocturne, mais pas celui de l'hypoglycémie grave.

Trois études économiques, commanditées par l'industrie ou affiliées à celle-ci, présentent des résultats en faveur des AIAP au détriment de l'insuline NPH. Ces constatations se limitent aux conditions précises de ces études. Les études futures devraient s'en remettre à des données cliniques actuelles et fiables, et adopter un horizon temporel plus long.

Le nombre de Canadiens atteints de diabète sucré et le nombre d'utilisateurs d'insuline sont en hausse, ce qui entraînera une augmentation des dépenses en santé. Si les utilisateurs d'insuline classique passent aux AIAP plus coûteux, les budgets des régimes d'assurance médicaments devront augmenter. Parce que nous ne disposons pas d'information à long terme sur les AIAP, leur impact sur les ressources en santé est difficile à cerner.

Somme toute, les données probantes disponibles indiquent que les AIAR et les AIAP ne sont pas justifiés chez toutes les personnes souffrant de diabète. Ce sont des études rigoureuses au long cours qui détermineront les bienfaits et les effets néfastes des AI comparativement aux insulines classiques. Nous en savons peu sur la mortalité et la QdeV comparatives. Enfin, l'impact sur les coûts de santé au-delà de 12 mois est inconnu.

## **8 Références**

1. *Diabetes facts & figures*. Ottawa: Santé Canada; 2004.
2. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.2152-80.
3. Association canadienne du diabète. *2003 clinical practice guidelines*. Toronto: L'Association; 2003. Accessible au : <http://www.diabetes.ca/cpg2003/default.aspx> (consulté le 8 juin 2004).
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.



6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
7. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, et al. *Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [Rapport technologique no. 87]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007. Accessible au : [http://www.cadth.ca/media/pdf/341A\\_Insulin\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/341A_Insulin_tr_e.pdf)
8. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, et al. *Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness* [Rapport technologique]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007. [à l'impression]
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
10. Health economics checklist. In: *BMJ resources for authors*. London: BMJ Publishing Group; 1996. Accessible au : <http://resources.bmj.com/bmj/authors/checklists-forms/health-economics>
11. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Dobson M. Economic evaluation of insulin lispro versus neutral (regular) insulin therapy using a willingness-to-pay approach. *Pharmacoeconomics* 1998;13(3):347-58.
12. Aristides M, Weston AR, FitzGerald P, Le Reun C, Maniadakis N. Patient preference and willingness-to-pay for Humalog Mix25 relative to Humulin 30/70: a multicountry application of a discrete choice experiment. *Value Health* 2004;7(4):442-54.
13. Dranitsaris G, Longo CJ, Grossman LD. The economic value of a new insulin preparation, Humalog Mix 25. Measured by a willingness-to-pay approach. *Pharmacoeconomics* 2000;18(3):275-87.
14. Chen K, Chang EY, Summers KH, Obenchain RL, Yu-Isenberg KS, Sun P. Comparison of costs and utilization between users of insulin lispro versus users of regular insulin in a managed care setting. *J Manag Care Pharm* 2005;11(5):376-82. Accessible au : [http://www.amcp.org/data/jmcp/research\\_376-382.pdf](http://www.amcp.org/data/jmcp/research_376-382.pdf) (consulté le 18 octobre 2005).
15. Hall JA, Summers KH, Obenchain RL. Cost and utilization comparisons among propensity score-matched insulin lispro and regular insulin users. *J Manag Care Pharm* 2003;9(3):263-8. Accessible au : [http://www.amcp.org/data/jmcp/2003\\_V9\\_I3.pdf](http://www.amcp.org/data/jmcp/2003_V9_I3.pdf) (consulté le 31 mars 2005).
16. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004;20(11):1729-46.
17. Bullano MF, Al Zakwani IS, Fisher MD, Menditto L, Willey VJ. Differences in hypoglycemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products. *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):291-8.
18. Zhang Q, Menditto L. Incremental cost savings 6 months following initiation of insulin glargine in a medicare fee-for-service sample. *Am J Ther* 2005;12(4):337-43.
19. *Diabetes, by sex, household population aged 12 and over, Canada, provinces, territories, health regions and peer groups, 2003*. [Health indicators vol 2004, no 1]. Ottawa: Statistique Canada; 2004. Cat no 82-221. Accessible au : [http://www.statcan.ca/english/freepub/82-221-XIE/2004002/tables/pdf/1248\\_03.pdf](http://www.statcan.ca/english/freepub/82-221-XIE/2004002/tables/pdf/1248_03.pdf) (consulté le 1<sup>er</sup> mars 2006).
20. *Diabetes, by sex, household population aged 12 and over, Canada, provinces, territories, health regions and peer groups, 2000/01*. [Health indicators vol 2002, no 1]. Ottawa: Statistique Canada; 2002. Cat no 82-221-XIE. Accessible au : <http://www.statcan.ca/english/freepub/82-221-XIE/00604/tables/pdf/1246.pdf> (consulté le 1<sup>er</sup> mars 2006).

21. *Diabetes, by sex, household population aged 12 and over, Canada and provinces, 1994/95-1998/99*. [Health indicators vol 2001, no 3]. Ottawa: Statistique Canada; 2001. Cat no 82-221-XIE. Accessible au : <http://www.statcan.ca/english/freepub/82-221-XIE/2004002/tables/pdf/1242.pdf> (consulté le 1<sup>er</sup> mars 2006).
22. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. *Efficacité comparative de la rosiglitazone et de la pioglitazone avec d'autres agents antidiabétiques : étude méthodique et analyse de l'incidence budgétaire* [Rapport technologique no. 29]. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2002. Accessible au : [http://www.cadth.ca/media/pdf/143\\_diones\\_tr\\_f.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/143_diones_tr_f.pdf) (consulté le 8 mai 2007).