



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

INSULINE GLARGINE

(Basaglar — Eli Lilly Canada)

Indications : le diabète de type 1 et le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire Basaglar (produit biologique ultérieur [PBU] d'insuline glargine) sur la liste des médicaments couverts dans les indications autorisées par Santé Canada, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Inscrire sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que Lantus.
- Pour les provinces et les territoires, le traitement par Basaglar devrait être beaucoup plus économique que le traitement par Lantus.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de phase 1 et deux essais cliniques de phase 3 démontrent que Basaglar est comparable à Lantus des points de vue de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie, de l'efficacité et de l'innocuité.
2. Au prix indiqué par le fabricant (0,0526 \$ l'unité) Basaglar coûte moins cher que Lantus (0,0619 \$ l'unité).

À souligner :

Le CCEM propose d'étudier la possibilité de faire passer le patient traité par Lantus à Basaglar d'un commun accord entre le patient et son médecin.

Contexte :

Basaglar est un PBU d'insuline glargine dont le médicament de référence est Lantus. Il est d'usage autorisé au Canada dans les indications que voici :

- Le traitement du diabète de type 1 ou de type 2 chez la personne de plus de 17 ans qui doit être traitée par de l'insuline basale (à longue action) pour maîtriser l'hyperglycémie.
- Le traitement du diabète de type 1 chez l'enfant de plus de 6 ans qui doit être traité par de l'insuline basale (à longue action) pour maîtriser l'hyperglycémie.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen de l'information transmise par le fabricant au

Programme commun d'évaluation des médicaments

sujet de l'efficacité clinique et de la biosimilarité de Basaglar, et l'extrapolation des données sur ce médicament, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des principales observations transmises par deux groupes de défense des intérêts de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM :

- Le diabète lorsqu'il n'est pas maîtrisé et la stigmatisation rattachée à la maladie peuvent altérer la qualité de vie et engendrer un sentiment de frustration devant l'incapacité de mener une « vie normale ». Les patients insistent sur les répercussions psychologiques et émotionnelles de la maladie sur eux et leurs proches.
- La principale priorité des patients consiste à avoir à leur disposition des options thérapeutiques qui permettent de mieux maîtriser les fluctuations de la glycémie et de réduire au minimum, voire d'éliminer, les effets indésirables.
- Certains espèrent que Basaglar coutera moins cher que Lantus, le produit de référence, et qu'ainsi les coûts liés aux soins de santé s'en trouveront diminués et que le traitement sera accessible à un plus grand nombre.
- Les patients sont préoccupés par les questions de savoir :
 - Si le PUB sera tout aussi efficace et sûr que le produit de référence.
 - S'il sera sécuritaire de passer de Lantus au PUB et quel effet ce changement aura sur leur état, particulièrement pour ceux dont l'état est stable avec le régime thérapeutique en place.

Essais cliniques

Le fabricant a présenté les données sur l'efficacité et l'innocuité provenant de deux études cliniques pivots et les données sur la biosimilarité tirées d'une étude sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie :

- ELEMENT 1 (N = 536) est une étude de non-infériorité de phase 3, randomisée, en mode ouvert, multicentrique, multinationale et en groupes parallèles destinée à comparer Basaglar et Lantus sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement du diabète de type 1 chez des adultes. La variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale est son principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de la non-infériorité. Si, dans l'analyse principale, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % est < 0,4 %, la non-infériorité est établie.
- ELEMENT 2 (N = 759) est une étude de non-infériorité de phase 3, randomisée, à double insu, multicentrique, multinationale et à groupes parallèles, conçue pour comparer Basaglar et Lantus sous les angles de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement du diabète de type 2 chez des adultes. La variation de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale est son principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de la non-infériorité. Si, dans l'analyse principale, la limite supérieure de l'IC à 95 % est < 0,4 %, la non-infériorité est établie.
- ABEO (N = 91) est un essai clinique de répétition de phase 1, randomisé, à double insu, en chassé-croisé, se déroulant à un seul site, évaluant deux traitements en quatre périodes selon la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, dont les participants sont des personnes en bonne santé et qui compare Basaglar et Lantus des points de vue de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Le principal objectif consiste à démontrer

l'équivalence pharmacocinétique de Basaglar et de Lantus à l'état d'équilibre de la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps et à la concentration sérique maximale observée à l'état d'équilibre. L'équivalence est établie si l'IC à 90 % se situe dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %.

Paramètres d'intérêt

Le Comité a examiné les paramètres que voici :

- La maîtrise de la glycémie — la variation de l'HbA1c dans la période à l'étude, la proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 % ou égale ou inférieure à 6,5 % à l'évaluation finale et la variation de la valeur initiale de la glycémie à jeun.
- Le poids — la variation du poids dans la période à l'étude.
- L'hypoglycémie — les épisodes d'hypoglycémie grave et les épisodes d'hypoglycémie en général.
- Le questionnaire Adult Low Blood Sugar Survey (ALBSS) — composé de 33 questions sur l'expérience du patient, réparties en 2 domaines : le comportement (ou l'évitement) et la préoccupation (ou l'affect). Le score total au domaine comportemental va de 0 à 60 et celui au domaine affectif va de 0 à 72. Plus le score comportemental (évitement de l'hypoglycémie) est élevé, plus le participant est conscient de la nécessité de prévenir l'hypoglycémie ou déploie des efforts en ce sens. Plus le score au domaine affectif (préoccupation au sujet de l'hypoglycémie et de ses conséquences) est élevé, plus le participant s'inquiète de la possibilité d'être en hypoglycémie.
- Le questionnaire sur la satisfaction à l'égard de l'insulinothérapie (ITSQ pour Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire) — comprend 22 questions évaluant la satisfaction du participant au sujet du diabète et de l'insuline; les questions sont regroupées en cinq catégories. Le score total est transformé en un pourcentage allant de 0 % à 100 % où 100 % indique la satisfaction complète à l'égard de l'insulinothérapie.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

- Dans les deux essais cliniques ELEMENT 1 et ELEMENT 2, Basaglar se révèle non inférieur à Lantus selon la marge de non-infériorité de 0,4 % déterminée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et selon la marge de non-infériorité plus stricte de 0,3 % établie par d'autres organismes de réglementation dans la variation moyenne de l'HbA1c la semaine 24. La différence moyenne par les moindres carrés entre Basaglar et Lantus sous l'angle de l'HbA1c dans l'analyse de l'ensemble intégral va comme suit :
 - ELEMENT 1 : 0,11 % (IC à 95 % de -0,005 % à 0,217 %).
 - ELEMENT 2 : 0,052 % (IC à 95 % de -0,070 % à 0,175 %).
- Les résultats de l'analyse de l'ensemble conforme au protocole sont du même ordre que ceux de l'analyse de l'ensemble intégral.
- La non-infériorité de Basaglar par rapport à Lantus est également démontrée pour ce qui est de la variation moyenne de l'HbA1c du début de l'étude à la fin de la période de prolongation de 28 semaines (semaine 52) (résultat d'intérêt secondaire) dans l'essai clinique ELEMENT 1.
- La proportion de patients dont le taux d'HbA1c est < 7,0 % et ≤ 6,5 % la semaine 24 est semblable dans les groupes d'intervention et la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative dans les essais cliniques ELEMENT 1 et ELEMENT 2.

- Du début de l'étude à la semaine 24, la dose quotidienne moyenne d'insuline basale augmente dans la même proportion dans les deux groupes d'intervention, et il n'y a pas de différence significative entre les groupes quant à la dose quotidienne réelle d'insuline basale ou quant à la variation de la dose d'insuline basale dans la période allant du début de l'étude à la semaine 24 dans les deux études.
- Dans les deux études ELEMENT 1 et ELEMENT 2, on note une amélioration semblable des scores aux questionnaires ALBSS et ITSQ; il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes.
- Pour ce qui est du sous-groupe de patients qui sont passés de Lantus à Basaglar dans les deux études, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements quant à la variation moyenne du taux d'HbA1c du début de l'étude à la semaine 24 ou à la semaine 52. De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements quant aux paramètres d'intérêt secondaire (p. ex., variation de la dose d'insuline basale ou de la dose d'insuline prandiale, proportion de patients atteignant les objectifs glycémiques, glycémie quotidienne moyenne), sauf en ce qui a trait au gain de poids statistiquement plus grand avec Basaglar qu'avec Lantus (Basaglar : 1,81 % ± 0,42; Lantus : 0,41 % ± 0,39, $P = 0,035$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- L'on dénombre un décès dans le groupe de Lantus de l'étude ELEMENT 1 et un décès dans chacun des groupes de l'étude ELEMENT 2; aucun ne relève des médicaments à l'étude.
- La proportion de patients faisant état d'un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - ELEMENT 1 : 7,5 % dans le groupe de Basaglar et 9,0 % dans le groupe de Lantus en 52 semaines.
 - ELEMENT 2 : 4,0 % dans le groupe de Basaglar et 4,7 % dans le groupe de Lantus en 24 semaines.
- La proportion de patients qui ont subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - ELEMENT 1 : 62,3 % dans le groupe de Basaglar et 62,2 % dans le groupe de Lantus en 52 semaines.
 - ELEMENT 2 : 52,1 % dans le groupe de Basaglar et 62,2 % dans le groupe de Lantus en 24 semaines.
- La proportion de patients ayant traversé un épisode d'hypoglycémie grave à tout le moins va comme suit :
 - ELEMENT 1 : 3,7 % dans le groupe de Basaglar et 4,1 % dans le groupe de Lantus en 52 semaines.
 - ELEMENT 2 : 0,5 % dans le groupe de Basaglar et 0,5 % dans le groupe de Lantus en 24 semaines.
- La proportion de patients qui cessent le traitement en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - ELEMENT 1 : 0,7 % dans le groupe de Basaglar et 2,2 % dans le groupe de Lantus en 52 semaines.
 - ELEMENT 2 : 1,6 % dans le groupe de Basaglar et 2,9 % dans le groupe de Lantus en 24 semaines.

Extrapolation

Santé Canada a convenu d'extrapoler les données provenant des études du fabricant comparant Basaglar et Lantus dans le traitement d'adultes atteints de diabète de type 1 aux enfants de plus de six ans atteints de diabète de type 1 qui doivent être traités par une insuline basale (longue action) pour maîtriser l'hyperglycémie. Le ministère autorise l'usage du Basaglar dans cette indication sur la foi de la similarité de Basaglar et de Lantus et de l'absence de différences notables entre eux quant à la qualité, au mécanisme d'action, à la physiopathologie, à l'innocuité et à la posologie, et de l'expérience clinique acquise avec le produit de référence (Lantus).

Cout et rentabilité

La comparaison de couts du fabricant oppose Basaglar à l'insuline glargine de référence (Lantus) dans les deux indications examinées. Selon le prix de Basaglar indiqué par le fabricant (0,0526 \$ l'unité d'insuline), celui-ci est 15 % moins cher que Lantus selon le prix de ce dernier à la liste des médicaments assurés par l'Ontario (0,0619 \$ l'unité d'insuline).

Le Comité note les aspects suivants à prendre en considération :

- La dose d'insuline glargine est fonction de la réponse thérapeutique. Comme Basaglar et Lantus sont semblables des points de vue de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie, de l'efficacité clinique et des effets néfastes, et que le schéma posologique est le même dans les deux cas, la différence de cout entre les deux médicaments demeurera probablement inchangée, quelles que soient les caractéristiques des patients ou la dose quotidienne requise.
- La couverture de Lantus varie selon le régime d'assurance médicaments public au Canada, certains le remboursent au complet, d'autres le couvrent avec des restrictions. Les économies escomptées en optant pour Basaglar de préférence à Lantus reposent sur l'hypothèse voulant que le premier soit couvert selon les mêmes modalités que le second.
- Dans l'éventualité où le cout de Lantus pour les régimes d'assurance médicaments était différent du prix courant utilisé dans l'analyse, l'écart de cout et les économies prévues pour les régimes s'en trouveraient modifiés.

Autres sujets de discussion :

- Le CCEM sait que le fabricant de Basaglar a mené six essais cliniques de phase 1 sur le médicament, et tous ont fait l'objet de l'examen de Santé Canada. La revue systématique du PCEM, prise en considération par le CCEM parmi d'autres éléments d'information, est centrée sur ABEO, l'étude pivot de phase 1 transmise par le fabricant.

Membres du CCEM :

Les D^s Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mars 2016

Absences :

Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.