

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

Lixisénatide (Adlyxine — Sanofi-aventis Canada)

Indication : le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le lixisénatide en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, sous réserve du critère et de la condition que voici :

Critère :

- Le lixisénatide devrait être utilisé exclusivement en association avec une insuline basale (avec ou sans metformine).

Condition :

- Le coût du traitement par le lixisénatide pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût du traitement par la pharmacothérapie la moins coûteuse remboursée dans le traitement du diabète de type 2 en combinaison avec une insuline basale (avec ou sans metformine).

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Lixisénatide (Adlyxine — Sanofi-aventis Canada)

Indication : le diabète de type 2

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le lixisénatide en tant que complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère :

- Le lixisénatide devrait être utilisé exclusivement en combinaison avec une insuline basale (avec ou sans metformine).

Condition :

- Le coût du traitement par le lixisénatide pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût de la pharmacothérapie la moins coûteuse remboursée dans le traitement du diabète de type 2 en combinaison avec une insuline basale (avec ou sans metformine).

Motifs de la recommandation :

- Dans quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III, à double insu et comparatifs avec placebo, le lixisénatide associé à une insuline basale (avec ou sans metformine) se révèle supérieur au placebo pour ce qui est de réduire le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 24 semaines chez des adultes atteints de diabète de type 2. Dans un ECR en mode ouvert comparatif avec traitement de référence, le lixisénatide en combinaison avec une insuline basale (avec ou sans metformine) s'avère non inférieur à l'insuline glulisine à raison d'une injection ou de trois injections par jour pour ce qui est de réduire l'HbA1c en 26 semaines.

À souligner :

- Le CCEM note la grande incertitude qui règne au sujet des résultats sur le rapport coût/efficacité du lixisénatide en raison des aspects qui limitent la portée de l'analyse économique, en particulier la dose et le prix de l'insuline prandiale ainsi que les valeurs de désutilité due aux épisodes d'hypoglycémie. Il y a également une incertitude importante quant à la dose réelle d'insuline prandiale au fil du temps et quant à l'extrapolation de l'effet à court terme de l'insuline prandiale et du lixisénatide observé dans les essais cliniques à l'horizon temporel de la vie entière.

Points de discussion :

- Le CCEM constate que l'étude ELIXA démontre la non-infériorité — mais pas la supériorité — du lixisénatide à la dose de 20 µg comparativement au placebo du point de vue du critère d'évaluation composite englobant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel et l'hospitalisation pour cause d'angine instable dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients ayant connu récemment un épisode spontané de syndrome coronarien aigu. L'utilisation d'une insuline basale n'est pas un critère d'inclusion de l'étude ELIXA. Au vu des données probantes émergentes illustrant l'efficacité de certains hypoglycémifiants pour ce qui est de réduire les événements indésirables cardiaques majeurs, le fait que le lixisénatide ne se révèle pas supérieur au placebo pourrait être une indication de son rôle limité pour cette population de patients.
- Les données probantes tant cliniques que pharmacoéconomiques se fondent principalement sur l'effet exercé sur l'HbA1c et sur l'extrapolation (dans le modèle pharmacoéconomique) de cet effet sur le plan des résultats cliniques. Bien que cela soit conforme à d'autres évaluations de médicaments dans le traitement du diabète, cette extrapolation est remise en question avec l'émergence d'études sur les résultats cardiovasculaires.

- Rien de probant n'indique que le lixisénatide vient combler un besoin thérapeutique que ne satisfont pas les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle. Le Comité voit le lixisénatide comme une autre option pour les patients dont la maladie est insuffisamment maîtrisée par les traitements existants.
- Dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, le lixisénatide entraîne plus fréquemment des incidents indésirables que le placebo. Les incidents indésirables plus fréquents avec le lixisénatide qu'avec le placebo sont les effets indésirables gastro-intestinaux courants avec les analogues du peptide-1 apparenté au glucagon.

Contexte :

Le lixisénatide est un analogue du peptide-1 apparenté au glucagon; Santé Canada en a autorisé la commercialisation en tant que complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec :

- la metformine;
- une sulfonylurée (seule ou en association avec la metformine);
- la pioglitazone (seule ou en association avec la metformine);
- une insuline basale (seule ou en association avec la metformine)

lorsque ces médicaments ne maîtrisent pas suffisamment la glycémie.

La posologie recommandée du lixisénatide est d'une dose initiale de 10 µg une fois par jour pendant 14 jours, administrée par injection sous-cutanée (dans la cuisse, l'abdomen ou le bras) dans l'heure précédant un repas. Le médicament devrait être administré avant le même repas tous les jours. La dose augmente à 20 µg le jour 15 et s'y maintient par la suite pour obtenir une maîtrise suffisante de la glycémie. La dose maximale recommandée est de 20 µg une fois par jour. Le lixisénatide est offert en stylos injecteurs préremplis aux teneurs de 0,05 mg/ml et de 0,1 mg/ml renfermant 14 doses de 10 µg ou de 20 µg.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur le lixisénatide, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients atteints de diabète de type 2.

Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts des patients, Diabetes Canada, a répondu à l'appel de commentaires de patients. L'information transmise provient de sondages en ligne. Voici le résumé de l'information communiquée par ce groupe de défense :

- Les patients ont fort à faire pour prendre en charge leur maladie : régime alimentaire, activité physique, contrôle du poids, de la glycémie et du stress sans compter la pharmacothérapie antidiabétique.
- La mauvaise maîtrise de la glycémie peut entraîner de graves troubles comorbides, dont la maladie cardiovasculaire, la cécité, la néphropathie, la neuropathie périphérique et un dysfonctionnement érectile.
- Les répondants soulignent que les contraintes alimentaires, la modification du style de vie, la gestion des médicaments et des effets secondaires (gain de poids) occasionnent des difficultés au travail, dans les déplacements, les activités sociales, sont source de stress et d'anxiété et accroissent les charges financières.
- Les traitements du diabète de type 2 ont généralement pour but de maîtriser la glycémie, quoique la maîtrise optimale de la glycémie soit rarement au rendez-vous. Les patients ont l'impression que nombre des traitements offerts échouent à rétablir l'équilibre glycémique en raison de la survenue d'effets indésirables comme l'hypoglycémie et le gain de poids notable.

- Pour la majorité des participants aux sondages, il est important de maintenir une glycémie préprandiale et postprandiale satisfaisante à longueur de journée et aussi important de prévenir l'hypoglycémie, la variation de poids, les problèmes cardiaques, les effets gastro-intestinaux et l'hypertension. Ils ont une nette préférence pour les médicaments abordables, faciles à administrer, qui leur procurent un sentiment d'énergie, d'équilibre mental et de bien-être tout en occasionnant le moins possible d'effets secondaires.
- Il leur importe également d'éviter la nécessité de multiples antidiabétiques et les complications du diabète.

Essais cliniques

Cinq ECR sont conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique entreprise par le PCEM.

Essais cliniques comparatifs avec placebo

Quatre ECR de phase III, de 24 semaines, à double insu et comparatifs avec placebo font l'objet de la revue systématique : GETGOAL – L (N = 496), GETGOAL – L Asia (N = 311), GETGOAL – DUO 1 (N = 446) et GETGOAL – L – C (N = 448). Les participants sont des adultes atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une insuline basale (seule ou associée à la metformine) dans tous les essais cliniques à l'exception de l'étude GETGOAL – L Asia où les participants sont des personnes atteintes de diabète de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une insuline basale (seule ou associée à une sulfonylurée). Dans tous ces essais cliniques, l'intervention à l'étude est le lixisénatide (dose initiale de 10 µg qui augmente jusqu'à la dose d'entretien de 20 µg) en plus du traitement de fond autorisé; le comparateur est le placebo combiné au traitement de fond autorisé. Les essais cliniques comprennent une phase de sélection de deux semaines, une phase de rodage avec placebo d'une à douze semaines (pour déterminer la dose optimale d'insuline basale) et une phase de traitement à double insu de 24 semaines à laquelle succède un suivi de trois jours.

Les principaux aspects qui limitent la portée des essais cliniques comparatifs avec placebo sont la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'analyse statistique des indicateurs de résultats secondaires; le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la réponse placebo importante; la différence entre les centres de l'étude et le contexte canadien quant aux caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., âge moyen des patients, groupe racial et recours aux pratiques antidiabétiques standards optimales).

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

La revue systématique couvre également un ECR de phase III, en mode ouvert, de 26 semaines, comparatif avec traitement de référence, dont l'objectif consiste à évaluer la non-infériorité du médicament à l'étude (GETGOAL – DUO 2 [N = 894]). L'étude a elle aussi recruté des adultes atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est mal maîtrisée par une insuline basale (insuline glargine) (seule ou associée à la metformine). L'intervention à l'étude est le lixisénatide (dose initiale de 10 µg qui augmente jusqu'à la dose d'entretien de 20 µg) qui accompagne un traitement de fond autorisé et le comparateur est l'insuline glulisine à raison d'une ou de trois injections par jour en plus du traitement de fond autorisé. L'insuline glulisine est administrée en injection sous-cutanée 15 minutes avant le déjeuner ou le souper dans le groupe à une injection par jour et 15 minutes avant chaque repas dans le groupe à trois injections par jour. La dose initiale d'insuline glulisine est de trois à cinq unités par injection et elle est adaptée en fonction d'une valeur de glycémie se situant dans l'écart allant de 5,6 mmol/l à 7,8 mmol/l tout en évitant l'hypoglycémie à chaque consultation. L'ECR comprend une phase de sélection de deux semaines, une phase de rodage de 12 semaines pour optimiser l'insulinothérapie basale (insuline glargine) et une phase de traitement en mode ouvert de 26 semaines à laquelle succède un suivi de trois jours.

Les principaux aspects de cette étude qui en limitent la portée sont le devis ouvert; le schéma d'adaptation posologique de l'insuline (basale et prandiale); le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence d'analyse par protocole pour l'évaluation de la non-infériorité; la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des indicateurs de résultats secondaires, des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la différence entre les centres de l'étude et le contexte canadien quant aux

caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., âge moyen des patients, groupe racial et recours aux pratiques antidiabétiques standards optimales).

Critères d'évaluation

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

- la maîtrise de la glycémie (p. ex., variation du taux d'HbA1c, glycémie à jeun, glycémie postprandiale);
- le poids (p. ex., variation du poids);
- la mortalité;
- la variation de la dose d'insuline;
- la nécessité d'un traitement de rattrapage;
- l'hospitalisation;
- la qualité de vie liée à la santé (QVLS) évaluée par le questionnaire Impact of Weight on Quality of Life–Lite;
- les évènements indésirables, les évènements indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, les effets néfastes notables (pancréatite, anaphylaxie, hypoglycémie [y compris hypoglycémie grave]), les réactions au point d'injection et les incidents indésirables gastro-intestinaux (y compris nausée, diarrhée et vomissement).

Dans les essais cliniques comparatifs avec placebo, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la variation absolue du taux d'HbA1c initial en 24 semaines. Dans l'étude GETGOAL – DUO 2, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la variation absolue du taux d'HbA1c initial en 26 semaines.

Efficacité

Essais cliniques comparatifs avec placebo

La réduction du principal indicateur de résultat, soit la variation absolue du taux d'HbA1c en 24 semaines, est statistiquement plus grande avec le lixisénatide qu'avec le placebo, et ce, dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes dans les études GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C est respectivement de $-0,36\%$ (intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-0,55\%$ à $-0,17\%$), $P = 0,0002$; de $-0,88\%$ (IC à 95 % de $-1,12\%$ à $-0,65\%$), $P < 0,0001$; de $-0,32\%$ (IC à 95 % de $-0,46\%$ à $-0,17\%$), $P < 0,0001$; de $-0,51\%$ (IC à 95 % de $-0,69\%$ à $-0,34\%$), $P < 0,0001$.

La réduction de la glycémie postprandiale (deux heures après le repas) en 24 semaines est aussi statistiquement plus grande avec le lixisénatide qu'avec le placebo; la différence moyenne ajustée est semblable dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, soit respectivement de $-3,81$ mmol/l [IC à 95 % de $-4,70$ à $-2,93$], $P < 0,0001$; de $-7,83$ mmol/l [IC à 95 % de $-8,89$ à $-6,77$], $P < 0,0001$; de $-3,16$ mmol/l [IC à 95 % de $-3,95$ à $-2,38$], $P < 0,0001$; de $-3,45$ mmol/l [IC à 95 % de $-4,23$ à $-2,67$], $P < 0,0001$ dans les études GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C.

La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et le placebo quant à la variation de la glycémie à jeun en 24 semaines dans les études GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C est respectivement de $-0,08$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,59$ à $0,43$), $P = 0,7579$; de $-0,67$ mmol/l (IC à 95 % de $-1,23$ à $-0,11$); de $-0,12$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,46$ à $0,23$), $P = 0,5142$; de $-0,38$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,79$ à $0,02$), $P = 0,0650$.

Dans les études GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C, la diminution du poids est statistiquement significative dans le groupe du lixisénatide comparativement au groupe du placebo (différence moyenne ajustée respective de $-0,89$ kg [IC à 95 % de $-1,42$ à $-0,35$], $P = 0,0012$ et de $-1,17$ kg [IC à 95 % de $-1,60$ à $-0,74$], $P < 0,0001$). Dans l'étude GETGOAL – L Asia, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur ce plan (différence moyenne ajustée de $-0,43$ kg [IC à 95 % de $-0,93$ à

0.06], $P = 0,0857$). Enfin, dans l'étude GETGOAL – L, la différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et le placebo quant à la variation du poids est de $-1,28$ kg (IC à 95 % de $-1,80$ à $-0,75$).

Le nombre de patients nécessitant un traitement de rattrapage dans les groupes du placebo et du lixisénatide des études GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia et GETGOAL – DUO 1 va comme suit : placebo, 7 %, 3 % et moins de 1 %; lixisénatide, 6 %, 1 % et moins de 1 %. Rien n'est dit au sujet du traitement de rattrapage dans l'essai clinique GETGOAL – L – C.

La dose quotidienne totale d'insuline basale la semaine 24 est statistiquement moindre pour les patients traités par le lixisénatide que pour les patients du groupe du placebo des essais cliniques GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C (différence moyenne ajustée respective de $-2,24$ unités par jour [IC à 95 % de $-4,26$ à $-0,22$], $P = 0,0300$, et de $-1,11$ unité par jour [IC à 95 % de $-1,86$ à $-0,37$], $P = 0,0033$). La différence moyenne ajustée entre les groupes quant à la variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale en 24 semaines dans les essais cliniques GETGOAL – L et GETGOAL – L Asia est respectivement de $-3,69$ unités par jour (IC à 95 % de $-6,57$ à $-0,82$) et de $-1,29$ unité par jour (IC à 95 % de $-2,10$ à $-0,48$).

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

Chez les patients traités par le lixisénatide et l'insuline glulisine, l'on note une réduction numérique du taux d'HbA1c la semaine 26 comparativement aux patients traités par l'insuline glulisine à raison d'une ou de trois injections par jour (différence moyenne ajustée respective de $-0,05$ % [IC à 95 % de $-0,17$ % à $0,06$ %] et de $0,21$ % [IC à 95 % de $0,1$ % à $0,33$ %]). D'après les différences moyennes ajustées et conformément à la marge de non-infériorité déterminée au préalable pour ce qui est de la variation du taux d'HbA1c ($0,4$ %), le lixisénatide se révèle statistiquement non inférieur à l'insuline glulisine, qu'elle soit administrée une fois par jour ou trois fois par jour, sous l'angle du principal critère d'évaluation, à savoir la variation absolue du taux initial d'HbA1c en 26 semaines.

La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine à raison d'une injection par jour et l'insuline glulisine à raison de trois injections par jour pour ce qui est de la variation de la glycémie postprandiale (deux heures après un repas) et de la glycémie à jeun en 26 semaines est respectivement de $-2,07$ mmol/l (IC à 95 % de $-3,29$ à $-0,85$) et de $-2,23$ mmol/l (IC à 95 % de $-3,39$ à $-1,07$), et de $-0,01$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,32$ à $0,30$) et de $-0,17$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,48$ à $0,143$).

Les patients traités par le lixisénatide ont perdu du poids dans la période de 26 semaines, tandis que les patients des groupes de l'insuline glulisine à raison d'une injection par jour et de l'insuline glulisine à raison de trois injections par jour ont pris du poids. La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour est semblable à celle entre le lixisénatide et l'insuline glulisine trois fois par jour et ces différences sont statistiquement favorables au lixisénatide ($-1,66$ kg [IC à 95 % de $-2,26$ à $-1,06$] et $-1,99$ kg [IC à 95 % de $-2,59$ à $-1,40$]). Le lixisénatide se révèle supérieur à l'insuline glulisine trois fois par jour pour ce qui est de l'autre indicateur de résultat principal, soit la variation du poids en 26 semaines. La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour et entre le lixisénatide l'insuline glulisine trois fois par jour quant à la variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale est respectivement de $0,76$ unité par jour (IC à 95 % de $-1,41$ à $2,92$) et de $3,83$ unités par jour (IC à 95 % de $1,66$ à $6,00$).

La dose quotidienne totale moyenne d'insuline glulisine est de [REDACTED], alors qu'elle est de $9,97$ unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine une fois par jour et de $20,24$ unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour [REDACTED] et la semaine 26. La dose quotidienne totale moyenne d'insuline [REDACTED] comparativement à $73,61$ unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine une fois par jour et de $81,05$ unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour [REDACTED] et la semaine 26.

[REDACTED]

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Essais cliniques comparatifs avec placebo

Dans les essais cliniques comparatifs avec placebo, les événements indésirables apparus au traitement vont de 64 % à 89 % dans les groupes du lixisénatide et de 41 % à 86 % dans les groupes du placebo. Les événements indésirables les plus courants qui surviennent plus fréquemment dans les groupes du lixisénatide que dans les groupes du placebo sont l'hypoglycémie (25 % à 44 % comparativement à 19 % à 41 %), la nausée (23 % à 40 % comparativement à 5 % à 10 %), la céphalée (2 % à 13 % comparativement à 0 % à 10 %), la diarrhée (3 % à 11 % comparativement à 2 % à 6 %), le vomissement (9 % à 18 % comparativement à 1 % à 2 %) et la perte d'appétit (2 % à 7 % comparativement à 0 % à 1 %).

Les événements indésirables graves sont plus fréquents dans le groupe du lixisénatide (5 % à 14 %) que dans le groupe du placebo (1 % à 10 %) dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo.

Dans ces essais cliniques, la proportion de patients traités par le lixisénatide qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables va de 4 % à 11 %, tandis que cette proportion va de 2 % à 7 % dans les groupes du placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment à l'origine des abandons de traitement plus fréquents dans les groupes du lixisénatide que dans les groupes du placebo sont l'hypoglycémie, la nausée et le vomissement. En général, la fréquence des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est relativement semblable dans les essais cliniques.

Un total de [REDACTED], un décès dans l'essai clinique GETGOAL – L Asia et deux dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 1; toutefois, aucun des décès n'est relié au traitement à l'étude de l'avis des investigateurs et du comité d'évaluation de l'innocuité. Il n'y a pas de décès dans l'étude GETGOAL – L – C.

Pour certains effets néfastes notables — plus précisément, l'hypoglycémie, la nausée, la diarrhée et le vomissement —, le pourcentage de patients touchés est plus grand numériquement dans le groupe du lixisénatide que dans le groupe du placebo des essais cliniques GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C; ainsi en est-il pour l'hypoglycémie (respectivement 42 % versus 41 %, 44 % versus 24 %, 27 % versus 19 % et 25 % versus 20 %), pour la nausée (respectivement 29 % versus 10 %, 40 % versus 5 %, 27 % versus 5 % et 23 % versus 5 %), pour la diarrhée (respectivement 11 % versus 6 %, 7 % versus 3 %, 7 % versus 3 % et [REDACTED]) et pour le vomissement (respectivement 10 % versus 1 %, 18 % versus 2 %, 9 % versus 1 % et 11 % versus 1 %). Quant à l'occurrence des autres effets néfastes notables — à savoir la réaction allergique, la pancréatite, la réaction au point d'injection et l'hypoglycémie grave —, elle est sensiblement la même dans les groupes de traitement et les essais cliniques, sauf en ce qui concerne la réaction au point d'injection dans l'étude GETGOAL – DUO 1 dont la proportion est de 7 % dans le groupe du lixisénatide et de 2 % dans le groupe du placebo.

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

Dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 2, la proportion de patients aux prises avec un effet indésirable apparu au traitement est de 74 % dans le groupe du lixisénatide, de 74 % dans le groupe de l'insuline glulisine une fois par jour et de 80 % dans le groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour. Les effets indésirables les plus courants survenant plus fréquemment dans le groupe du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) sont la nausée (respectivement 25 %, 2 % et 1 %), la diarrhée (respectivement 7 %, 3 % et 1 %) et le vomissement (respectivement 9 %, 2 % et 2 %). En revanche, l'hypoglycémie est un effet indésirable courant survenant plus fréquemment dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) que dans le groupe du lixisénatide (respectivement 47 %, 52 % et 36 %).

La proportion de patients aux prises avec un effet indésirable grave va de 4 % à 5 %, et la fréquence de ces événements est semblable dans tous les groupes d'intervention.

La proportion de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables dans les groupes du lixisénatide, de l'insuline glulisine une fois par jour et de l'insuline glulisine trois fois par jour est respectivement de 5 %, de 1 % et de 1 %. Les effets indésirables les plus fréquemment à l'origine des abandons de traitement plus fréquents dans les groupes du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine sont la nausée et le vomissement.

L'on dénombre trois décès dans l'étude GETGOAL – DUO 2; toutefois, aucun des décès n'est relié au traitement à l'étude de l'avis des investigateurs et du comité d'évaluation de l'innocuité.

Pour certains effets néfastes notables — plus précisément, la nausée, la diarrhée et le vomissement —, le pourcentage de patients touchés est plus grand numériquement dans le groupe du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine une fois par jour et de l'insuline glulisine trois fois par jour; ainsi en est-il de la nausée (respectivement 25 %, 2 % et 1 %), de la diarrhée (respectivement 7 %, 3 % et 1 %) et du vomissement (respectivement 9 %, 2 % et 2 %). En revanche, l'hypoglycémie est un effet indésirable courant survenant plus fréquemment dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) que dans le groupe du lixisénatide (respectivement 47 %, 52 % et 36 %). Quant à l'occurrence des autres effets néfastes notables — à savoir la réaction allergique, la pancréatite, la réaction au point d'injection et l'hypoglycémie grave —, elle est sensiblement la même dans les groupes de traitement.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué par le fabricant de 56,98 \$ le stylo injecteur prérempli à 0,05 mg/ml ou à 0,1 mg/ml, le lixisénatide (4,07 \$ par jour) coute moins cher que le liraglutide à raison de 1,2 mg par jour (4,57 \$), que le liraglutide à raison de 1,8 mg (6,85 \$), que l'exénatide (Byetta) à raison de 5 µg ou de 10 µg deux fois par jour (4,79 \$), que l'exénatide (Bydureon) à raison de 2 mg par semaine (6,92 \$ par jour) et que le dulaglutide à raison de 0,75 mg à 1,5 mg par semaine (6,01 \$ par jour). Le cout annuel du traitement par le lixisénatide s'élève à 1 486 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant le lixisénatide à l'insuline prandiale chez des patients atteints de diabète de type 2 dont l'équilibre glycémique n'est pas rétabli de manière optimale par une insuline basale (avec ou sans metformine); l'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (25 ans) et adopte la perspective du système public canadien de soins de santé. Le modèle économique s'inspire du Prospective Diabetes Study Outcomes Model du Royaume-Uni et incorpore les données sur les patients issues de l'étude Prospective Diabetes Study au Royaume-Uni et de l'étude GETGOAL – DUO 2. L'effet thérapeutique et les données sur l'innocuité (événements indésirables) de l'insuline basale avec lixisénatide et de l'insuline basale avec insuline prandiale (bolus) proviennent de l'essai clinique GETGOAL – DUO 2. Les autres éléments d'entrée comme les couts et les valeurs d'utilité sont tirés de la documentation publiée. Le fabricant conclut que le lixisénatide domine (c.-à-d., plus efficace et moins couteux) l'insuline prandiale, qu'il se traduit par des économies de 8 331 \$ et un gain d'années de vie ajustées par la qualité (AVAQ) de 0,0793.

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

- Des indicateurs de substitution, l'hémoglobine glyquée et l'indice de masse corporelle dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 2, sont utilisés pour prévoir les complications macrovasculaires et microvasculaires à long terme.
- L'efficacité et l'innocuité (hypoglycémie) relatives sont déterminées d'après un essai clinique mené auprès de patients jamais traités par de l'insuline prandiale et du lixisénatide. L'on ne sait pas vraiment si l'efficacité et l'innocuité observées pendant 26 semaines chez une population jamais traitée par de l'insuline prandiale vont persister durant la vie entière.
- La dose d'insuline prandiale examinée dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 2 est beaucoup plus basse que la dose dont il est question dans le modèle; celle-ci provient de données transversales portant notamment sur des patients sous insulinothérapie. Le modèle incorpore l'efficacité et les effets néfastes de l'étude GETGOAL – DUO 2 (population jamais traitée par une insuline prandiale), mais reprend les doses d'insuline de données observationnelles (population traitée par une insuline prandiale), ce qui n'est pas approprié et fait pencher la balance du côté du lixisénatide.
- L'analyse de référence ne reprend pas le cout le plus bas de l'insuline humaine ordinaire (recommandée par l'ACMTS).

L'analyse de référence du PCEM, plausible, se fonde sur la dose moyenne d'insuline prandiale de 40 unités internationales et le cout bas de l'insuline humaine. Le ratio cout/utilité différentiel (RCUD) du lixisénatide comparativement à l'insuline prandiale est de 63 818 \$ l'AVAQ. Dans une analyse de scénarios où les valeurs de désutilité due à l'hypoglycémie sont différentes, le RCUD grimpe à plus de 100 000 \$ l'AVAQ par comparaison avec l'insuline prandiale. Le PCEM a procédé à d'autres analyses d'un scénario où la dose quotidienne moyenne d'insuline prandiale est celle de l'essai clinique (20,24 unités internationales); le RCUD grimpe alors à 112 093 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a également effectué une série d'analyses de réduction de prix en fonction de son analyse de référence et de ses analyses de scénario; il en ressort que le prix du lixisénatide devrait baisser dans une proportion allant de 6 % à 19 % pour que son RCUD, comparativement à l'insuline prandiale, diminue en deçà de 50 000 \$ l'AVAQ.

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

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

Le 18 octobre 2017

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun