

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

INSULINE DETEMIR (Levemir[®] – Novo Nordisk Canada Inc.)

Nouvelle indication : diabète sucré de type 1 chez les patients pédiatriques

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire l'insuline detemir sur la liste des médicaments assurés, à cause du prix demandé.

Motifs de la recommandation

1. Il est difficile de connaître le rapport coût-efficacité de l'insuline detemir au prix demandé, car aucune évaluation économique n'est fournie en ce qui concerne la population pédiatrique.
2. Deux essais contrôlés randomisés sont effectués en vue d'évaluer l'effet de l'insuline detemir sur les patients pédiatriques avec le diabète. L'analyse globale sur les deux essais du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) montre que l'insuline detemir n'est pas inférieure à l'insuline NPH pour contrôler les niveaux d'hémoglobine A1c.

À souligner

1. Selon les membres du CCCEM, la structure ouverte des essais et du classement des épisodes hypoglycémiques peut biaiser les rapports sur les résultats de l'hypoglycémie. Ils ont noté aussi que, malgré la non-infériorité démontrée, les niveaux de l'hémoglobine A1c sont plus élevés dans le groupe de l'insuline detemir que dans le groupe de l'insuline NPH, et cela, ce qui a pu contribuer à la diminution des épisodes hypoglycémiques.
2. Les membres du CCCEM ont noté que dans un des deux essais de l'étude méthodique du PCEM il y a une baisse statistiquement importante de la proportion des patients avec au moins un épisode hypoglycémique pour l'insuline detemir comparée à l'insuline isophane.
3. Ils concluent, après étude sur les données probantes, que le rapport coût-efficacité de l'insuline detemir serait meilleur si le médicament était moins cher. Il pourrait alors faire partie de la catégorie « Ajouter à la liste avec critère (s)/sous certaines conditions » ou « Ajouter à la liste à la même manière que d'autres médicaments dans cette catégorie ».

Contexte

La nouvelle présentation vient de la part du Comité consultatif pharmaceutique (CCP), constitué de membres des régimes d'assurances médicaments qui participent au PCEM, pour utiliser l'insuline detemir chez les patients pédiatriques (des enfants de 6 ans et moins) souffrant de diabète de type 1, patients chez lesquels il faut contrôler l'hypoglycémie par une insuline d'action prolongée (basale). L'insuline detemir est aussi approuvée par Santé Canada pour contrôler l'hypoglycémie dans le diabète de type 1 et 2 et traités avec l'insuline basale. Il est approuvé aussi, en association avec des antidiabétiques oraux

Common Drug Review

- L'hypoglycémie majeure était différemment définie dans les deux essais. L'essai 1379 définissait un épisode d'hypoglycémie majeure comme un épisode pendant laquelle le patient était incapable de prendre soin de lui-même et une autre personne devait le nourrir et lui administrer de glucose ou de glucagon par voie intraveineuse. Mais comme les patients étant des enfants et des adolescents, souvent c'est les parents qui s'en occupaient pendant les épisodes hypoglycémiques, surtout la nuit. L'étude 1689 classifiait l'hypoglycémie comme un épisode majeur si le patient était semi-inconscient, inconscient, dans le coma ou en convulsions et s'il avait besoin de glucose ou de glucagon par voie intraveineuse. L'état de semi-conscience n'étant pas défini, il est donc difficile de savoir si la définition de l'hypoglycémie majeure dans l'essai 1689 était plus stricte que celle dans l'essai 11379.
- L'hypoglycémie nocturne était définie comme un épisode qui survient entre 11 h et 18 h.
- L'hypoglycémie générale était définie comme tout type d'hypoglycémie (symptomatique ou veineuse).

Dans les deux essais, les épisodes hypoglycémiques étaient consignés dans un journal. On ne sait pas si cela a été fait par le parent ou par l'enfant. Les épisodes ensuite étaient transcrits dans le rapport par un expert averti, entrés ensuite dans la base de données de l'essai par un membre du personnel du fabricant. Les méthodes d'auto-évaluation et la présence des chercheurs avertis risquent d'entacher de biais l'établissement des rapports et la classification des épisodes glycémiques, compte tenu de la subjectivité de la production de rapport, des différents niveaux de glycémie veineuse et du nombre d'épisodes à classer. L'essai 1389 mentionne une hypoglycémie de la sixième à la 26^e semaine après un titrage de la dose initiale et une période d'introduction. Dans l'essai 1689, on rapporte une seule hypoglycémie pour toute la période de l'étude de 52 semaines, à cause du manque de période initiale de titrage.

Les essais ne rapportent pas de mortalité liée au diabète, des complications à long terme ou des changements dans la qualité de vie. Seulement un des essais rapporte des changements de poids.

Efficacité clinique

- Les résultats obtenus par le PCEM sur les données totalisées des deux essais montrent que l'insuline detemir n'est pas inférieure à l'insuline NPH en ce qui a trait à la différence moyenne du pourcentage de l'hémoglobine A1c (différence moyenne pondérée de 0,1; intervalle de confiance à 95 % allant de -0,05 à 0,26 %). On note que malgré la non-infériorité démontrée, l'hémoglobine A1c est plus élevée dans le groupe detemir que dans le groupe NPH.
- L'analyse du PCEM montre que dans l'essai 1689, qui définit mieux l'hypoglycémie majeure, la proportion de patients avec au moins un épisode hypoglycémique majeur est statistiquement bien plus basse que dans l'essai 1379 en ce qui concerne l'insuline detemir comparée à l'insuline NPH (■% et ■%, respectivement). La différence absolue de risque dans l'essai 1689 est de ■%. L'hypoglycémie majeure nocturne était similaire en ce qui concerne l'insuline detemir et l'insuline NPH dans les deux essais. L'analyse des deux essais par le PCEM montre des améliorations statistiquement importantes dans l'hypoglycémie nocturne, mais non pas dans les autres hypoglycémies.
- Les patients traités à l'insuline detemir semblent avoir pris moins de poids, statistiquement, que ceux traités à l'insuline NPH dans l'essai 1689 (différence moyenne de ■■■ kg, intervalle de confiance à 95 % allant de ■■■ à ■■■). La signification clinique de cette différence n'est toutefois pas claire.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 19 août 2009

Page 3 de 5

© 2009 ACMTS

- Il n'y a pas de morts dans les deux essais. Le nombre d'événements indésirables graves est similaire pour les groupes de l'insuline detemir et de l'insuline NPH.

Coût et rapport coût-efficacité

Le fabricant n'a pas fourni d'évaluation économique de la population pédiatrique, cependant le rapport coût-efficacité du médicament dans le cas des patients pédiatriques est incertain. L'insuline detemir coûte plus (7,32 \$) par ml, que l'insuline NPH (entre 1,94 \$ et 2,53 \$) et l'insuline glargine (5,68 \$).

Autres points

Certains membres de ce comité ont estimé qu'une différence absolue des risques de 5 % chez les patients avec au moins un épisode hypoglycémique majeur, était une différence importante chez des enfants.

- On peut définir l'hypoglycémie comme le taux des épisodes hypoglycémiques ou comme la proportion des patients qui ont au moins un épisode hypoglycémique. Les deux mesures que le PCEM rapporte dans son étude sont similaires à l'exception de l'hypoglycémie générale. Dans ces cas, le ratio était beaucoup plus bas pour l'insuline detemir que pour l'insuline NPH, mais la proportion de patients avec au moins un épisode hypoglycémique était similaire entre les deux groupes traités.
- Il ne faut pas associer l'insuline detemir avec les autres insulines : le nombre des fioles nécessaires pour les injections des patients sur insuline detemir est plus grand que celui nécessaires pour les injections des patients sur l'insuline NPH.
- Les résultats de la méta-analyse 2008 du Service canadien de prescription et d'utilisation optimales des médicaments sur les analogues de l'insuline à action prolongée sont en général similaires à ceux que le PCEM a obtenus dans son étude méthodique. Chez les enfants avec le diabète de type 1, la méta-analyse n'a porté seulement sur un essai publié qui ne relève aucune différence entre l'insuline detemir et l'insuline NPH pour ce qui est de la proportion de patients avec au moins un épisode d'hypoglycémie majeure, alors que le PCEM a trouvé un essai supplémentaire non publié avec une proportion bien moindre de point de vue statistique, de patients avec au moins un épisode d'hypoglycémie majeure et traités par l'insuline detemir que chez le même type de patients traités avec l'insuline NPH.

Membres du CCCEM participants

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-président), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^r Lindsay Nicolle, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Absents

D^r Michael Evans.

Conflits d'intérêts

Les membres du CCCEM ne rendent pas compte d'un conflit d'intérêts en ce qui concerne cette présentation.

Contexte

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments couverts à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 19 août 2009

© 2009 ACMTS

Common Drug Review

Les évaluations cliniques et pharmaco économiques du PCEM tiennent compte des données publiées et des données inédites sur le sujet jusqu'au moment de la parution de la recommandation par le CCCEM. Un aperçu de ces évaluations ainsi qu'une version en langage clair de ce document seront affichés sur le site Web de l'ACMTS dès qu'ils sont disponibles.

Le fabricant a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que des renseignements confidentiels n'y paraissent pas en vertu des directives [CDR Confidentiality Guidelines](#).

La recommandation finale du CCCEM ne peut remplacer le médecin soignant un patient donné ou l'avis professionnel. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou des 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 15 juillet 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 19 août 2009

© 2009 ACMTS

Page 5 de 5