

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

INSULINE GLARGINE ET LIXISÉNATIDE (SOLIQUA — SANOFI-AVENTIS CANADA)

Indication : en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer la maîtrise de la glycémie dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment maîtrisé par une insuline basale seule (moins de 60 unités par jour) ou associée à la metformine.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser l'association d'insuline glargine et de lixisénatide (IGL) en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer la maîtrise glycémique dans le traitement du diabète de type 2, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

Le coût de l'association IGL pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût de ses composants (lixisénatide et insuline glargine) offerts séparément dans les provinces qui remboursent les deux médicaments dans le traitement du diabète de type 2.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Le 3 janvier 2019
Longueur du rapport :	8 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.

Insuline glargine et lixisénatide (Soliqua — Sanofi-Aventis Canada)

Indication : en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer la maîtrise de la glycémie dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment maîtrisé par une insuline basale seule (moins de 60 unités par jour) ou associée à la metformine.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association d'insuline glargine et de lixisénatide (IGL) en appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique, avec ou sans metformine, pour améliorer la maîtrise de la glycémie dans le traitement du diabète de type 2, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

- Le coût de l'association IGL pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût combiné du lixisénatide et de l'insuline glargine la moins chère, remboursés séparément par les provinces qui remboursent les deux médicaments dans le traitement du diabète de type 2.

Motifs de la recommandation

- Un essai clinique comparatif randomisé (ECR), ouvert, multicentrique et à groupe parallèles (Lixilan-L), mené auprès d'adultes atteints de diabète de type 2 (N = 736) dont la glycémie n'est pas bien maîtrisée par une insuline basale, compare IGL et l'insuline glargine pendant une période allant jusqu'à 30 semaines. L'ECR démontre une amélioration statistiquement significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) avec l'association IGL en 30 semaines comparativement à l'insuline glargine (-0,52 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,633 à -0,397; $P < 0,0001$). Même si l'étude a ses limites, le CCEM rappelle que les composants individuels de l'association IGL ont fait déjà l'objet d'une évaluation par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS — soit, le lixisénatide (Adlyxine, stylo injecteur prérempli aux teneurs de 0,05 mg/ml et de 0,1 mg/ml) et l'insuline glargine (Basaglar, solution pour injection à 100 U/ml) — et que les données probantes cliniques examinées à ce moment-là étaient suffisantes pour justifier une recommandation de remboursement.
- Une comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant, qui oppose l'association IGL aux régimes thérapeutiques offerts actuellement dans le traitement du diabète de type 2, indique que l'association IGL a un profil hypoglycémique favorable comparativement aux insulines basales seules et aux traitements combinant un analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) et une insuline basale, quoiqu'il n'y ait pas de comparaison entre l'association IGL et l'insuline dégludec combinée au liraglutide, le liraglutide seul, le dulaglutide ou un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Considérations sur la mise en œuvre

- Le coût du traitement par IGL variera selon la dose; à dose faible, l'association IGL sera moins coûteuse que ses composants individuels aux prix courants; à haute dose, elle sera plus coûteuse que ses composants individuels.

Points de discussion

- L'essai clinique Lixilan-L est marqué de plusieurs limites, notamment le plan d'étude ouvert et le fait que les principaux résultats d'intérêt, à savoir la glycémie deux heures postprandiale, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), le risque d'hypoglycémie et la proportion de patients dont le taux d'HbA1c est $< 7\%$ ou $\leq 6,5\%$, n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. En raison de sa durée (30 semaines), l'essai a une capacité limitée de détecter des changements quant à des paramètres importants en pratique clinique, dont les effets néfastes cardiovasculaires et la mortalité.
- Une association médicamenteuse au rapport fixe entre la dose de lixisénatide et celle de l'insuline glargine peut être commode pour les patients qui prennent déjà ces deux médicaments à une dose stable et pourrait améliorer l'observance thérapeutique. Toutefois, le fabricant n'offre pas de données probantes à l'appui de cette possibilité. L'administration des deux médicaments séparément permet vraisemblablement de mieux adapter les doses en fonction des objectifs thérapeutiques.
- Dans un essai clinique conçu pour démontrer la supériorité de l'insuline glargine et du lixisénatide sur l'insuline glargine seule, la possibilité de généraliser les résultats est limitée par le fait que la dose d'insuline est plafonnée à 60 unités et qu'aucun autre médicament susceptible de diminuer l'hyperglycémie postprandiale n'est utilisé dans le groupe de l'insuline glargine seule.

- Le CCEM a examiné le lixisénatide (Adlyxine, stylo injecteur prérempli aux teneurs de 0,05 mg/ml et de 0,1 mg/ml) en octobre 2017 et a recommandé son remboursement à condition que son coût ne dépasse pas celui 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).
- Avec l'association d'insuline glargine et de lixisénatide, la dose d'insuline est limitée à 60 unités, de sorte que ce médicament n'est pas indiqué pour le patient qui a besoin de plus de 60 unités par jour d'insuline glargine. Rien n'est certain quant à savoir si l'association d'insuline glargine et de lixisénatide serait une meilleure option thérapeutique que l'insuline glargine seule si l'insulinothérapie basale était optimisée.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'association IGL en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer la maîtrise de la glycémie dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la maladie est insuffisamment maîtrisée par une insuline basale seule (moins de 60 unités) ou combinée avec la metformine. L'insuline glargine est un analogue de l'insuline à longue durée d'action et le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1. L'association regroupe les deux médicaments selon un rapport de dose fixe dans un stylo injecteur (injection sous-cutanée) renfermant 100 unités/ml d'insuline glargine et 33 µg/ml de lixisénatide; la dose recommandée par Santé Canada va de 15 unités d'insuline glargine/5 µg de lixisénatide à 60 unités d'insuline glargine/20 µg de lixisénatide.

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) : une revue systématique d'ECR sur l'association IGL, une comparaison de traitements indirecte et une métaanalyse en réseau soumises par le fabricant, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement du diabète de type 2 et de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients et des aidants.

Résumé des observations des patients

Un groupe de défense des patients, Diabetes Canada, a transmis des commentaires au sujet de la présente évaluation. L'information sur le point de vue des patients a été collectée par deux sondages en ligne, l'un en octobre 2016, l'autre en avril 2018. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Les patients ont fort à faire pour prendre en charge leur maladie : régime alimentaire équilibré, activité physique régulière, contrôle du poids, de la glycémie et du stress sans compter la pharmacothérapie antidiabétique. Pour la majorité des patients, l'autogestion du diabète est une tâche difficile et considérable.
- De nombreux patients ne parviennent pas à maîtriser leur glycémie de manière optimale et se trouvent ainsi à risque de complications aiguës ou chroniques de la maladie.
- Grâce aux traitements actuels, les patients ont une meilleure glycémie et un meilleur taux d'HbA1c, mais ils subissent souvent des effets indésirables, comme une baisse de la glycémie, un gain de poids, des effets indésirables gastro-intestinaux ou des infections urinaires ou des infections à levures.
- Les participants aux deux sondages souhaiteraient de nouveaux traitements qui favorisent la perte de poids et améliorent leur état de santé à un coût abordable, qui sont faciles à administrer, qui perturbent le moins possible leur style de vie et leur accordent une certaine souplesse.
- Plusieurs patients indiquent que leur qualité de vie serait meilleure si le nombre de médicaments à prendre était moindre.

Essai clinique

La revue systématique comprend un ECR de phase III (Lixilan-L, N = 736) mené auprès d'adultes atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'est pas maîtrisée par une insuline basale, avec ou sans metformine. Lixilan-L est un essai clinique de supériorité, en mode ouvert, comparatif avec traitement de référence, à groupes parallèles et au traitement établi en fonction d'un objectif. Les

patients sont répartis de manière aléatoire au traitement par IGL ou l'insuline glargine, avec ou sans metformine, pendant une période minimale de 30 semaines après une période de rodage de 6 semaines.

Les participants sont des adultes atteints de diabète de type 2 sur la foi d'un diagnostic remontant à au moins un an, traité par une insuline basale pendant au moins six mois avant la sélection à une dose stable allant de 15 à 40 unités par jour, avec ou sans une médication antidiabétique orale, et dont le taux d'HbA1c va de 7,5 % à 10 % au moment de la sélection.

Les limites de l'ECR tiennent à son plan d'étude ouvert, à l'absence d'ajustement d'indicateurs de résultat d'intérêt, comme la QVLS, le risque d'hypoglycémie et la proportion de patients dont le taux d'HbA1c est $< 7\%$ ou à $\leq 6,5\%$, pour tenir compte de la multiplicité et à la dose d'insuline glargine plafonnée à 60 unités dans les deux groupes afin de correspondre à la dose maximale possible d'insuline glargine dans l'association IGL. L'étude est également limitée par sa durée de 30 semaines (maximum de 39 semaines si l'on tient compte de la période de rodage), ce qui limite sa capacité à détecter des changements sur le plan de paramètres plus importants en pratique clinique, à savoir les résultats cardiovasculaires et la mortalité. Enfin, la validité externe de l'étude est entachée du fait que la majorité des participants sont des hommes blancs âgés, qui ne sont pas forcément représentatifs de la population canadienne diabétique.

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 — variation du taux d'HbA1c, glycémie à jeun, glycémie postprandiale ou excursion glycémique postprandiale, proportion de patients dont l'HbA1c est inférieure à 7 %;
- le poids — variation du poids;
- l'hypoglycémie — épisodes d'hypoglycémie y compris d'hypoglycémie grave;
- la QVLS;
- les événements indésirables (EI) graves, les EI dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'EI.

Dans l'essai clinique Lixilan-L, la variation du taux d'HbA1c en 30 semaines est le principal critère d'évaluation.

Efficacité

- L'IGL en traitement d'appoint du diabète de type 2 chez des patients pour qui une insuline basale avec ou sans metformine ne maîtrise pas suffisamment la glycémie est associé à une réduction statistiquement significative ($P < 0,0001$) du taux d'HbA1c en 30 semaines comparativement à l'insuline glargine (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : $-0,52\%$; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-0,633\%$ à $-0,397\%$). Les autres résultats ayant trait à la glycémie vont comme suit :
 - La proportion de patients dont le taux d'HbA1c est $< 7,0\%$ la semaine 30 est plus grande numériquement dans le groupe de l'association IGL (54,9 %) que dans le groupe de l'insuline glargine (29,6 %); il en va de même de la proportion de patients dont le taux d'HbA1c est $\leq 6,5\%$ la semaine 30 : 22,9 % dans le groupe de l'association IGL et 14,2 % dans le groupe de l'insuline glargine; toutefois, ces résultats n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité et devraient être considérés comme étant exploratoires.
 - Les patients traités par IGL bénéficient d'une réduction statistiquement plus grande de l'excursion glycémique deux heures postprandiale dans la période de 30 semaines que les patients traités par l'insuline glargine (DMMC : $-3,43$ mmol/l; IC à 95 % de $-3,925$ à $-2,939$; $P < 0,0001$).
 - Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes quant à la variation de la glycémie à jeun en 30 semaines (DMMC : $0,11$ mmol/l; IC à 95 % de $-0,207$ à $0,428$); toutefois, ces résultats n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité et devraient être considérés comme étant exploratoires.

- Dans ses observations, le groupe de défense des patients mentionne la perte de poids comme étant un aspect important; toutefois, il ne précise pas l'ampleur de la perte de poids souhaitée. En 30 semaines, le poids moyen diminue dans le groupe de l'association IGL ($-0,67$ kg, erreur type [ET] : $0,181$), alors qu'il augmente dans le groupe de l'insuline glargine ($+0,70$ kg, ET : $0,178$). Il y a une différence statistiquement significative entre les groupes (DMMC ajustée : $-1,37$ kg; IC à 95 % de $-1,808$ à $-0,930$; $P < 0,0001$).
- Pour les patients, la QVLS est également un paramètre important. [REDACTED]
[REDACTED]; toutefois, ces résultats devraient être considérés comme étant exploratoires, car ils n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'essai clinique Lixilan-L, la proportion de patients subissant des EI graves est semblable dans les deux groupes : 5,5 % des patients traités par IGL et 4,9 % des patients traités par l'insuline glargine.
- La proportion de patients subissant des EI en général est semblable dans les deux groupes : 53,4 % dans le groupe de l'IGL et 52,3 % dans le groupe de l'insuline glargine.
- La proportion de patients qui se retirent pour cause d'EI est plus grande dans le groupe de l'IGL (2,7 %) que dans le groupe de l'insuline glargine (0,8 %). Le motif le plus souvent invoqué dans le groupe de l'IGL est la nausée (1,1 %).
- La proportion de patients connaissant un épisode d'hypoglycémie grave (nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer un glucide ou du glucagon ou réanimer) est de 1,1 % dans le groupe de l'IGL et de 0,3 % dans le groupe de l'insuline glargine.
- La proportion de patients traversant un épisode d'hypoglycémie symptomatique (épisode caractérisé par des symptômes d'hypoglycémie types et une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l) est de 40,0 % dans le groupe de l'IGL et de 42,5 % dans le groupe de l'insuline glargine.
- Les EI les plus fréquents dans le groupe de l'IGL sont la nausée (10,4 % comparativement à 0,5 %), la céphalée (5,8 % comparativement à 2,7 %), la diarrhée (4,4 % comparativement à 2,7 %) et le vomissement (3,6 % comparativement à 0,5 %).

Comparaisons de traitements indirectes

Deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) ont été examinées, l'une présentée par le fabricant, l'autre recensée dans la documentation par le PCEM. La CTI soumise par le fabricant compare sur le plan de l'efficacité l'association IGL aux régimes thérapeutiques offerts dans le traitement du diabète de type 2. Les principaux critères d'évaluation de cette comparaison sont des paramètres de la maîtrise glycémique, la variation du poids et le risque d'hypoglycémie.

Pour ce qui est de la maîtrise de la glycémie, la seule comparaison qui aboutit à un résultat favorable à l'association IGL est celle avec une insuline basale (une fois par jour) + un antidiabétique oral. L'association IGL est possiblement plus efficace à réduire le gain de poids que les régimes insuliniques et les inhibiteurs de la DPP-4 combinés à une insuline basale, mais elle ne fait pas mieux que les agonistes du récepteur du GLP-1 combinés à une insuline basale (à l'exception de l'albiglutide). Enfin, l'association IGL montre un profil hypoglycémique favorable comparativement aux régimes d'insuline basale seule et aux agonistes du récepteur du GLP-1 combinés avec une insuline basale, mais nous ne savons rien des comparaisons avec l'insuline dégludec/liraglutide (IDL), le liraglutide, le dulaglutide ou les inhibiteurs de la DPP-4.

La comparaison de traitements indirecte répertoriée dans la documentation (Evans et coll., 2018) examine des essais cliniques de phase III comparant IGL et IDL chez des patients traités déjà par l'insuline. L'association IDL se révèle supérieure à l'association IGL pour ce qui est de réduire l'HbA1c et le poids.

Les deux CTI comportent plusieurs limites qui rendent les résultats incertains en général; la CTI du fabricant n'est pas à jour et fait abstraction des données probantes publiées dans les deux dernières années, tandis que la CTI relevée dans la documentation n'adopte pas la méthode de la revue systématique et ne porte que sur des essais cliniques pivots évaluant diverses interventions dans la prise en charge du diabète.

Cout et rapport cout/efficacité

L'association IGL est offerte en stylos injecteurs préremplis; le médicament s'administre par injection sous-cutanée une fois par jour. La dose est personnalisée en fonction de la réponse clinique d'après la dose d'insuline basale du régime précédent, mais elle ne devrait pas dépasser la dose d'attaque recommandée du lixisénaïde, soit 10 µg (30 unités d'insuline glargine). Au prix indiqué de 37,96 \$ le stylo injecteur prérempli de 3 ml (ce qui donne 300 unités d'insuline glargine et 100 µg de lixisénaïde), le cout annuel du traitement par IGL varie de 693 \$ (15 unités d'insuline glargine) à 2 770 \$ (60 unités d'insuline glargine) selon la dose.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant l'association IGL (dose moyenne : 47 unités et 15,7 µg) à un régime composé d'insuline basale administrée une fois par jour (dose moyenne de 47 unités) et d'une insuline d'action rapide administrée trois fois par jour (88 unités par jour) (insulinothérapie basale prandiale trois fois par jour). L'analyse adopte la perspective d'un payeur public des soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de 25 ans. La metformine est autorisée dans les deux groupes de traitement. Le modèle du fabricant se fonde sur la version deux du Outcomes Model de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) pour prévoir l'incidence des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète et le décès. Les caractéristiques des patients et l'effet de l'association IGL sur le taux d'HbA1c et le poids sont tirés de l'étude Lixilan-L, alors que les données sur l'efficacité du régime comparateur proviennent d'une CTI parrainée par le fabricant à laquelle viennent se greffer les résultats de l'étude GETGOAL DUO-2. Dans l'analyse de référence du fabricant, l'association IGL domine (plus efficace, moins coûteuse) l'insulinothérapie basale prandiale trois fois par jour, produisant des économies à vie de 17 898 \$ et un gain différentiel d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) de 0,10.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse du fabricant :

- Bien que l'insulinothérapie basale prandiale trois fois par jour constitue la stratégie thérapeutique classique, le fabricant dans son analyse ne tient pas compte de comparateurs pertinents dont il est question dans le guide de pratique clinique canadienne 2018, dont les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), les inhibiteurs de la DPP-4 et d'autres agonistes du récepteur du GLP-1.
- L'ampleur de l'effet thérapeutique comparatif est incertaine en raison des limites des sources de données probantes. Cela a des répercussions sur la fiabilité des analyses cout/efficacité entreprises.
- La durée du bénéfice que procure l'association IGL est incertaine et l'estimation des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète et de la survie en 25 ans repose sur le comportement à court terme d'indicateurs de substitution, à savoir l'HbA1c et le poids.
- Le fabricant prévoit une désutilité lorsque l'indice de masse corporelle est supérieur à 25 kg/m², ce qui est considéré comme étant inapproprié.
- La dose et les couts du régime insulinaire basal prandial trois fois par jour ont été surestimés.

Les examinateurs de l'ACMTS n'ont pu pallier les limites ayant trait à la qualité des données cliniques d'entrée, et le modèle de par sa structure ne leur a pas permis de modifier beaucoup la durée du bénéfice de l'association IGL (et du bénéfice de survie qui en découle). Dans ses propres analyses, l'ACMTS a contré les autres limites en révisant les hypothèses à propos des couts de l'insulinothérapie basale prandiale trois fois par jour et en éliminant la désutilité associée à l'indice de masse corporelle. Plusieurs scénarios ont été mis à l'épreuve et des analyses exploratoires ont été effectuées pour trois autres comparateurs (inhibiteurs du SGLT2, inhibiteurs de la DPP-4 et autres agonistes du récepteur du GLP-1).

D'après les analyses de l'ACMTS, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'association IGL comparativement à l'insulinothérapie basale prandiale trois fois par jour s'élève à 170 875 \$ l'AVAQ. Les analyses de scénario illustrent l'étendue de l'effet de l'incertitude dans le modèle : lorsque les couts des produits jetables sont pris en compte, le RCUD chute à 72 255 \$ l'AVAQ; cependant, lorsque d'autres valeurs de désutilité sont associées aux épisodes d'hypoglycémie, le RCUD grimpe à 19 420 053 \$ l'AVAQ. Le RCUD est supérieur à 100 000 \$ l'AVAQ dans les analyses exploratoires par paires comparant l'association IGL à d'autres agonistes du récepteur du GLP-1, à des inhibiteurs de la DPP-4 ou à des inhibiteurs du SGLT2. Bien qu'une baisse de prix allant de 20 % à 25 % ait été proposée pour que le RCUD se situe dans l'écart de 25 000 \$ à 50 000 \$ l'AVAQ, d'après l'analyse de référence de l'ACMTS, l'incertitude quant aux intrants cliniques et à la structure du modèle n'a pu être traitée comme il se doit dans les analyses de l'ACMTS.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 octobre 2018

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 21 novembre 2018

Absences

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun