

ANALOGUES DE L'INSULINE À ACTION PROLONGÉE

Diabète

Avis transmis au ministre en juillet 2020

Marques de commerce : Basaglar^{MC} et Basaglar^{MC} KwikPen^{MC}

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : Lilly

Marque de commerce : Lantus^{MC}

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : SanofiAven

Marque de commerce : Toujeo^{MC} SoloStar^{MC}

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : SanofiAven

Marques de commerce : Levemir^{MC} Penfill^{MC} et Levemir^{MC} FlexTouch^{MC}

Dénomination commune : Insuline détémir

Fabricant : N. Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 100 U/ml (3 ml)

Transfert à la section régulière – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de transférer Basaglar^{MC}, Basaglar^{MC} KwikPen^{MC}, Lantus^{MC}, Toujeo^{MC} SoloStar^{MC}, Levemir^{MC} Penfill^{MC} et Levemir^{MC} FlexTouch^{MC} à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les préparations d'insuline sont produites à l'aide de la technique de l'ADN recombinant. Les analogues de l'insuline à action prolongée, notamment l'insuline détémir (Levemir^{MC} FlexTouch^{MC} et Levemir^{MC}

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Penfill^{MC}) et l'insuline glargine (Basaglar^{MC}, Basaglar^{MC} KwikPen^{MC}, Lantus^{MC}.et Toujeo^{MC} SoloStar^{MC}) sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes. Ils sont remboursés pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. L'insuline dégludec (Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}), un autre analogue de l'insuline à action prolongée, est également inscrite avec la même indication de paiement; elle a récemment fait l'objet d'une recommandation de transfert à la section régulière des listes conditionnel à l'atténuation du fardeau par le fabricant. Les insulines à durée d'action intermédiaire (Humulin N^{MC}, Humulin N KwikPen^{MC}, Novolin ge NPH^{MC} et Novolin ge NPH^{MC} Penfill^{MC}) figurent quant à elles sur les listes sans restriction.

Cette réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réponse aux questionnements des cliniciens quant à la pertinence de l'indication reconnue pour le paiement des analogues de l'insuline à action prolongée, indication en décalage par rapport à la pratique clinique actuelle. Afin d'évaluer la possibilité de transférer les analogues de l'insuline à action prolongée à la section régulière des listes, l'INESSS a sollicité les fabricants afin qu'ils soumettent de nouvelles données cliniques comparatives de l'efficacité et de l'innocuité des insulines glargine et détémir avec l'insuline à action intermédiaire NPH (Neutral Protamine Hagedorn).

BREF HISTORIQUE

Jun 2005	Lantus^{MC} – Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Jun 2007	Levemir^{MC} – Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Jun 2014	Levemir^{MC} FlexTouch^{MC} – Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Jun 2016	Basaglar^{MC} et Basaglar^{MC} KwikPen^{MC} – Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Février 2017	Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} – Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception Décision du ministre : Inscription (08-2019)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

La prise en charge du diabète se fait de manière personnalisée et repose sur un traitement intensif comprenant diverses interventions sur le mode de vie ainsi que l'administration d'antihyperglycémiants et d'insuline. Selon les estimations de l'Agence de la santé publique du Canada, le diabète de type 2, le diabète de type 1 et les autres types de diabète représentent respectivement 90 %, 9 % et moins de 1 % des cas de diabète chez les adultes canadiens (ASCP 2011). Les personnes atteintes du type 2 dont le contrôle glycémique est non optimal avec les antihyperglycémiants oraux sont traitées par l'insuline basale, combinée ou non à des antihyperglycémiants oraux ou de l'insuline prandiale, tandis que la plupart des diabétiques de type 1 reçoivent d'emblée une association d'insulines basale et prandiale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'hypoglycémie constitue le principal effet secondaire de l'insulinothérapie. Les symptômes d'hypoglycémie, lesquels varient selon l'intensité de l'épisode, sont notamment les tremblements, la sudation, les difficultés de concentration et la perte de conscience. Ceux-ci affectent la qualité de vie et la productivité et augmentent le risque de chute et de perte du permis de conduire. Les épisodes d'hypoglycémie peuvent être un obstacle à l'atteinte des cibles glycémiques, les patients et les cliniciens étant portés à administrer des doses sous-optimales d'insuline par crainte de futurs épisodes d'hypoglycémie. L'insuline NPH entraîne des épisodes d'hypoglycémie en raison de sa variabilité d'action intra-individuelle d'environ 25 à 35 %. Jusqu'à 80 % de cette variabilité seraient dus aux fluctuations de l'absorption de l'insuline à partir du dépôt sous-cutané (Lauritzen 1979). Il y a donc le besoin d'un accès élargi à des insulines basales qui causent moins d'hypoglycémie, afin d'améliorer le contrôle de la maladie.

Évaluations antérieures

La valeur thérapeutique de l'insuline détémir a été reconnue par l'INESSS sur la base d'études qui ont permis de documenter son efficacité et son innocuité comparativement à celles de l'insuline NPH. En effet, les résultats des études réalisées sur des diabétiques de type 1 (Heise 2004, Hermansen 2004, Home 2004 et Russel-Jones 2004) et de type 2 (Haak 2005) ont démontré que l'insuline détémir était d'efficacité comparable à celle de l'insuline NPH quant au contrôle glycémique global. L'insuline détémir causait également moins d'épisodes d'hypoglycémie nocturne que l'insuline NPH chez les diabétiques de type 1; cet avantage de l'insuline détémir n'a toutefois pas été démontré chez les patients de type 2. Les épisodes d'hypoglycémie globale étaient par ailleurs similaires pour ces deux insulines ([INESSS 2006](#)). De nouvelles données chez les diabétiques de type 1 et de type 2 ont suggéré que la fréquence des épisodes d'hypoglycémie globale et nocturne était moindre chez les personnes qui recevaient un traitement à base d'insuline détémir ([INESSS 2007](#)).

Lors de l'évaluation de l'insuline glargine ([INESSS 2005](#)), l'INESSS lui a reconnu un bénéfice clinique par rapport à l'insuline NPH. Cette recommandation était basée sur les données de deux études chez les diabétiques de type 1 (Kudva 2005, Ratner 2000), lesquelles démontraient que l'insuline glargine est légèrement plus avantageuse sur le contrôle glycémique, tout en diminuant le risque d'épisodes d'hypoglycémie nocturne ou symptomatique. Chez les diabétiques de type 2, elle entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie nocturne et symptomatique, sans effet différentiel sur le contrôle glycémique (Riddle 2003, YKI-Jarvinen 2000).

La valeur thérapeutique de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml a également été établie pour le traitement du diabète de type 1 et 2, sur la base d'études qui ont démontré que pour un même contrôle glycémique, les teneurs de 100 et 300 U/ml d'insuline glargine étaient d'efficacité et d'innocuité semblables. Cependant, toute proportion gardée, une dose supérieure d'insuline était requise lorsque la teneur de 300 U/ml était utilisée ([INESSS 2016](#)).

Analyse des données

Afin d'analyser le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière des listes des médicaments, l'évaluation de leurs efficacité et innocuité différentielles par rapport à celles de l'insuline NPH est requise. Parmi des publications répertoriées et analysées, l'INESSS a retenu deux comparaisons indirectes (Monami 2008 et 2009).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Diabète de type 1

La méta-analyse de Monami 2009 a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des analogues de l'insuline à action prolongée (détémir et glargine) à celles de l'insuline NPH, en association avec l'insuline prandiale, chez des diabétiques de type 1. Elle inclut une vingtaine d'études contrôlées à répartition aléatoire et à devis ouvert. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Les autres paramètres sont l'indice de masse corporelle (IMC), l'incidence d'hypoglycémie de tout type et l'incidence des hypoglycémies symptomatique, grave et nocturne.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La stratégie de recherche, les critères de sélection des études incluses dans la méta-analyse et son plan statistique sont détaillés.
- L'évaluation de la qualité des études réalisée à partir des paramètres du score de Jadad (Jadad 1996) est appropriée.
- Bien que le devis ouvert des essais n'exclue pas la possibilité de biais dans l'évaluation des hypoglycémies, cette méta-analyse est jugée de qualité méthodologique acceptable considérant la qualité des études incluses et le nombre de celles-ci. Elle inclut notamment des études pivots qui ont été appréciées par l'INESSS lors d'évaluations antérieures des insulines glargine et détémir.
- Les caractéristiques des études incluses sont présentées adéquatement dans la méta-analyse.
- Les caractéristiques de base des patients, notamment l'HbA_{1c} moyenne, l'IMC moyen et la durée moyenne du diabète, sont détaillées et jugées comparables.
- Le choix des comparateurs est adéquat puisque les insulines détémir et glargine sont des analogues de l'insuline à action prolongée inscrits sur les listes des médicaments.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution reconnu.
- L'évaluation des hypoglycémies symptomatique, nocturne et grave est pertinente puisque ce sont des paramètres d'innocuité d'intérêt en pratique clinique. Certaines études incluses rapportaient uniquement des hypoglycémies graves. La définition des hypoglycémies graves était toutefois cohérente et similaire dans tous les essais.
- Le choix du modèle à effet aléatoire est adéquat, car il permet de prendre en compte la variabilité de l'effet des traitements entre les essais et l'hétérogénéité entre les études.

Les résultats de la méta-analyse montrent une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} avec les analogues de l'insuline à action prolongée, comparativement à l'insuline NPH -0,07 % (Intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : -0,13 à -0,01); p = 0,026. Celle-ci n'est toutefois pas jugée cliniquement significative. L'incidence des hypoglycémies graves est moindre avec les analogues de l'insuline, avec notamment 264 patients sur 3 693 qui ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie grave dans le groupe des analogues de l'insuline (7 %) comparativement à 225 patients sur 2 485 (9 %) pour celui de l'insuline NPH pour un rapport de cotes (RC) de 0,73 (IC95 % : 0,60 à 0,89); p = 0,002. Les insulines détémir et glargine entraînent une réduction statistiquement significative de l'incidence des hypoglycémies nocturnes comparativement à l'insuline NPH pour un RC de 0,69 (IC95 % : 0,55 à 0,86); p = 0,001. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les analogues de l'insuline et l'insuline NPH pour ce qui est de l'incidence d'hypoglycémie de tout type.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En conclusion, cette méta-analyse démontre que les analogues de l'insuline (détémir et glargine) administrés à doses égales sont d'efficacité similaire à l'insuline NPH chez les diabétiques de type 1. L'INESSS adhère aux conclusions de celle-ci sur l'innocuité, lesquelles accordent un avantage aux analogues de l'insuline comparativement à l'insuline NPH sur les hypoglycémies nocturnes et les hypoglycémies graves. L'incidence d'hypoglycémie de tout type est par ailleurs semblable pour les deux types d'insulines.

Diabète de type 2

La méta-analyse de Monami 2008 a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des analogues de l'insuline à action prolongée (détémir et glargine) comparativement à celles de l'insuline NPH, en association avec l'insuline prandiale ou des anti diabétiques oraux, chez des diabétiques de type 2. L'analyse inclut 14 études à répartition aléatoire et à devis ouvert. Le paramètre d'évaluation principal est l'HbA_{1c}. Les autres paramètres sont l'IMC, l'incidence d'hypoglycémie de tout type et l'incidence des hypoglycémies symptomatique, grave et nocturne.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche, les critères de sélection des études incluses dans la méta-analyse et son plan statistique sont détaillés.
- L'évaluation de la qualité des études effectuée à l'aide des paramètres du score de Jadad (Jadad 1996) est adéquate.
- Bien que le devis ouvert des essais n'exclue pas la possibilité de biais dans l'évaluation des hypoglycémies, cette comparaison indirecte est jugée de qualité méthodologique acceptable considérant la qualité des études incluses. Elle inclut notamment des études pivots qui ont été appréciées par l'INESSS lors d'évaluations antérieures des insulines glargine et détémir.
- Les caractéristiques des études incluses sont présentées adéquatement dans la méta-analyse.
- Les caractéristiques de base des patients, notamment quant à l'HbA_{1c} moyenne, l'IMC moyen et la durée moyenne du diabète, sont détaillées et jugées similaires.
- Le choix des comparateurs à l'étude est approprié puisqu'il s'agit d'analogues de l'insuline remboursés au Québec et couramment utilisés en pratique clinique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution reconnu.
- Les paramètres d'évaluation pertinents de l'innocuité ont été inclus dans l'analyse, notamment l'hypoglycémie nocturne, grave et symptomatique. La définition des hypoglycémies graves était cohérente et similaire dans tous les essais. L'hypoglycémie symptomatique est d'un intérêt particulier en clinique.
- Le choix du modèle à effet aléatoire est adéquat, car il permet de prendre en compte la variabilité de l'effet des traitements entre les essais et de faire une meilleure estimation de l'hétérogénéité entre les études.

Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les analogues de l'insuline et l'insuline NPH pour ce qui est de la réduction de l'HbA_{1c}. Parmi les patients ayant subi un épisode d'hypoglycémie, 32 sur 2 138 ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie grave avec un analogue de l'insuline (1,5 %) comparativement à 36 sur 1 708 (2,1 %) avec l'insuline NPH. Cette différence observée n'est pas statistiquement significative; cependant, le large intervalle de confiance illustre une incertitude sur ce paramètre. Les résultats indiquent un avantage statistiquement significatif des analogues de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'insuline comparativement à l'insuline NPH sur les hypoglycémies symptomatique et nocturne pour un RC de 0,69 (IC95 % : 0,60 à 0,80) et de 0,46 (IC95 % : 0,38 à 0,55); $p < 0,01$, respectivement. Les insulines détémir et glargine n'entraînent pas de réduction statistiquement significative du risque d'hypoglycémie de tout type, comparativement à l'insuline NPH.

À la lumière des observations sur les résultats d'efficacité, l'INESSS est d'avis que les analogues de l'insuline détémir et glargine administrés à doses égales entraînent un contrôle glycémique comparable à celui de l'insuline NPH, lorsqu'ils sont en association avec une insuline prandiale ou un traitement antihyperglycémiant oral chez les diabétiques de type 2. Pour ce qui est de l'innocuité, les résultats sur les hypoglycémies nocturnes et les hypoglycémies symptomatiques sont ceux attendus en clinique, avec, notamment, un avantage des analogues de l'insuline sur l'insuline NPH. L'incidence d'hypoglycémie de tout type est quant à elle similaire entre les deux types d'insuline. Il n'a pas été possible de conclure sur les hypoglycémies graves, en raison de l'incertitude sur les résultats.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent des lettres reçues de la part de plusieurs professionnels de la santé (endocrinologues, pédiatres, médecins internistes, omnipraticiens, infirmières et pharmaciens), ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens sont confrontés à plusieurs défis lorsque vient le temps de commencer une insuline à action prolongée chez un patient assuré par le régime public. De fait, l'indication de paiement des analogues de l'insuline longue action fait mention de l'obligation d'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire (NPH). Or, l'insuline NPH est jugée sous-optimale. En effet, outre les difficultés en lien avec la technique d'administration (dose limitée en un seul site et agitation requise de la suspension) et l'atteinte de l'effet maximal 4 à 12 heures après l'injection, l'insuline NPH présente une grande variabilité d'action qui cause beaucoup d'hypoglycémies, lesquelles peuvent être graves. Par conséquent, l'instauration d'un traitement à base de l'insuline NPH occasionne de la peur chez les prescripteurs, surtout pour des patients âgés, frêles, insuffisants rénaux, coronariens ou qui ont déjà fait des épisodes d'hypoglycémies. En effet, l'insuline NPH entraîne des taux élevés d'hypoglycémie et une variation importante de la glycémie qui peuvent mettre ces patients à risque d'arythmie, de convulsions et de complications micro et macrovasculaires. Les patients peuvent aussi être sujets à plus d'heures d'absentéisme au travail et d'hospitalisations en raison de ces hypoglycémies. Il est donc souhaitable de pouvoir d'emblée offrir, notamment à ces patients, des analogues de l'insuline à action prolongée comme l'insuline glargine ou l'insuline détémir sans un essai préalable de l'insuline NPH.

Par ailleurs, les dernières lignes directrices canadiennes (Diabetes Canada 2018) recommandent de privilégier l'utilisation d'un analogue de l'insuline à longue durée d'action par rapport à l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie, y compris l'hypoglycémie nocturne, pour le traitement du diabète de type 1. Chez les diabétiques de type 2 traités par une insuline basale, si la priorité est de diminuer le risque d'hypoglycémie, la recommandation est d'offrir les analogues de l'insuline à action prolongée (notamment les insulines glargine ou détémir), à la place de l'insuline NPH, pour réduire le risque d'hypoglycémie symptomatique et nocturne.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription maintiennent unanimement leur position sur la reconnaissance de la valeur thérapeutique des insulines détémir et glargine pour le traitement du diabète de types 1 et 2.

Motifs de la position unanime

- Chez les diabétiques de type 1, les analogues de l'insuline détémir et glargine sont d'efficacité similaire à celle de l'insuline NPH. Elles procurent un bénéfice clinique comparativement à l'insuline NPH sur les hypoglycémies nocturnes et les hypoglycémies graves.
- Chez les diabétiques de type 2, les insulines détémir et glargine prises à doses égales entraînent un contrôle glycémique comparable à celui de l'insuline NPH, lorsqu'elles sont en association avec une insuline prandiale ou un traitement antihyperglycémiant oral. Elles entraînent moins d'hypoglycémies symptomatiques et nocturnes que l'insuline NPH.
- Le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière des listes permettrait leur remboursement sans un essai préalable avec l'insuline NPH, ce qui pourrait combler un besoin de santé, étant donné que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût d'une unité d'insuline glargine varie de 0,0464 à 0,0581 \$ selon la marque de commerce. Celui de l'insuline détémir est de 0,0658 \$. Ces coûts par unité sont supérieurs à ceux de l'insuline NPH (0,0171 à 0,0245 \$).

Pour l'évaluation pharmacoéconomique, une comparaison des coûts et des conséquences associées aux insulines détémir, glargine et NPH est réalisée par l'INESSS pour le type de diabète de type 1 et de type 2.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse coûts-conséquences comparant les analogues de l'insuline à action prolongée à l'insuline NPH pour le traitement du diabète de type 1 sur un horizon temporel d'un an (INESSS)

MÉDICAMENT	Analogues de l'insuline à action prolongée		Insuline à action intermédiaire
	Détémir	Glargine	NPH
DONNÉES CLINIQUES			
Efficacité ^a	Contrôle glycémique équivalent à dose égale		
Profil d'innocuité ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie de tout type est semblable. ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie nocturne est moindre avec un analogue de l'insuline à action prolongée (RC : 0,55 à 0,86). ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie grave est moindre avec un analogue de l'insuline à action prolongée (RC : 0,60 à 0,89). 		
	Profil d'innocuité en faveur des analogues de l'insuline à action prolongée		
Qualité de vie	Aucune donnée comparative		
Administration	Aucune différence reconnue, compte tenu des multiples injections d'insuline prandiale requises		
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coûts directs	Utilisation d'autres ressources médicales	Possible réduction des coûts à long terme secondaires à une diminution des hospitalisations dues aux hypoglycémies graves.	
	Coût d'administration (aiguilles pour stylo, seringues)	Aucune différence reconnue	
	Coût en médicament (15 à 40 U d'insuline par jour) ^b	384 à 1 023 \$	271 à 933 \$
Coûts indirects	Aucune différence présumée		

NPH : Isophane biosynthétique humaine; RC : Rapport de cotes; U : Unité d'insuline.

a Les constats d'efficacité et d'innocuité sont dérivés de la méta-analyse de Monami (2009).

b L'intervalle de la dose moyenne journalière par patient, jugé représentatif et pertinent, est dérivé d'avis d'experts. Il désigne la dose qui serait employée chez un patient prétraité. La dose à l'amorce du traitement est généralement de 10 U par jour. Le coût affiché inclut celui de l'acquisition du médicament et de la marge bénéficiaire du grossiste. Les services professionnels du pharmacien ne sont pas considérés puisque présumés non différentiels. Un ratio de conversion des doses de 1:1:1 est utilisé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse coûts-conséquences comparant les analogues de l'insuline à action prolongée à l'insuline NPH pour le traitement du diabète de type 2 sur un horizon temporel d'un an (INESSS)

MÉDICAMENT	Analogues de l'insuline à action prolongée		Insuline à action intermédiaire
	Détémir	Glargine	NPH
DONNÉES CLINIQUES			
Efficacité ^a	Contrôle glycémique équivalent à dose égale		
Profil d'innocuité ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie symptomatique est moindre avec un analogue de l'insuline à action prolongée (RC : 0,60 à 0,80). ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie nocturne est moindre avec un analogue de l'insuline à action prolongée (RC : 0,38 à 0,55). ▪ La probabilité d'incidence d'une hypoglycémie de tout type est semblable avec les deux types d'insuline. 		
	Profil d'innocuité en faveur des analogues de l'insuline à action prolongée		
Qualité de vie	Aucune donnée comparative		
Administration	Aucune différence importante notée selon l'avis d'experts		
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coûts directs	Utilisation d'autres ressources médicales	Possible réduction des dépenses à long terme en raison des hypoglycémies évitées dans la portion des patients qui sont fragiles (p. ex. insuffisants rénaux, cardiaques).	
	Coût d'administration (aiguilles pour stylo, seringues)	Aucune différence reconnue	
	Coût en médicament (20 à 50 U d'insuline par jour) ^b	512 à 1 279 \$	361 à 1 166 \$
Coûts indirects	Aucune différence présumée		

NPH : Isophane biosynthétique humaine; RC : Rapport de cotes; U : Unité d'insuline

a Les constats d'efficacité et d'innocuité sont dérivés de la méta-analyse de Monami (2008).

b L'intervalle de la dose moyenne journalière par patient, jugé représentatif et pertinent, est dérivé d'avis d'experts. Il désigne la dose qui serait employée chez un patient prétraité. Notons que la dose à l'amorce du traitement est généralement de 14 à 30 U par jour et qu'environ 10 % des patients recevraient une dose journalière d'insuline variant de 50 à 120 U. Le coût affiché inclut celui de l'acquisition du médicament et la marge bénéficiaire du grossiste. Les services professionnels du pharmacien ne sont pas considérés puisque présumés non différentiels. Un ratio de conversion des doses de 1:1:1 est utilisé.

Suivant l'appréciation de ces analyses, l'INESSS émet les constats suivants :

- Indépendamment du type de diabète, l'efficacité des insulines détémir et glargine sur le contrôle glycémique est comparable à celle de l'insuline NPH.
- Indépendamment du type de diabète, le profil d'innocuité des insulines détémir et glargine est plus avantageux que celui de l'insuline NPH. Toutefois, l'ampleur de cet avantage est difficile à quantifier. Le nombre d'hypoglycémies évitées pourrait être plus bas chez les diabétiques de type 2, étant donné qu'aucun avantage ne se dégage en ce qui concerne les hypoglycémies graves et que les hypoglycémies sont en général moins fréquentes chez ceux-ci. Par exemple, pour les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

hypoglycémies graves spécifiquement, il est estimé qu'un diabétique de type 2 traité pendant un an en subira en moyenne 0,02 à 0,35, alors que cette fréquence serait de 1 à 1,7 pour un diabétique de type 1 (Zammit 2005). Cela fait que le nombre d'événements hypoglycémiques évités par patient par année sera généralement plus bas chez les diabétiques de type 2 que chez les diabétiques de type 1.

- Le coût annuel de traitement par un analogue de l'insuline à action prolongée est environ deux à trois fois plus élevé que celui d'une insuline NPH. En s'appuyant sur des doses d'entretien régulièrement utilisées, et variant selon le type de diabète, le coût incrémental par patient fluctue de 171 à 803 \$ par année. Ces coûts supérieurs ne seraient pas nécessairement totalement compensés par de potentielles réductions de l'utilisation d'autres ressources médicales ailleurs dans le système de santé.
- Les données de facturation de la RAMQ permettent d'observer qu'au moins 80 % des patients traités par l'une de ces insulines et couverts par le régime public d'assurance médicament ont reçu un hypoglycémiant oral avant l'amorce de leur insuline, correspondant vraisemblablement à des patients atteints de diabète de type 2. Les constats se rapportant à ce groupe de patients prennent donc une place plus importante dans l'appréciation pharmacoéconomique globale.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les coûts des soins de santé des patients diabétiques ayant un mauvais contrôle glycémique sont importants. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent et préoccupant de l'insulinothérapie. Les résultats d'une cohorte de patients canadiens (Majumdar 2013) indiquent, après un suivi médian de quatre ans, que les épisodes d'hypoglycémie graves entraînent des taux d'hospitalisations et de mortalité accrus chez les diabétiques de 66 ans ou plus. De fait, ces données rapportent que l'hypoglycémie grave ayant entraîné une hospitalisation est indépendamment associée à une hausse des hospitalisations subséquentes et de mortalité chez ces patients (60 % de décès en présence d'hypoglycémie contre 19 % en l'absence d'hypoglycémie). Cependant, les résultats d'une étude rétrospective observationnelle (Lipska 2018), réalisée sur plus de 25 000 diabétiques de type 2, montrent que l'instauration d'un traitement à base d'analogue de l'insuline à action prolongée, comparativement à l'insuline NPH, n'est pas associée à une réduction du risque d'hypoglycémie entraînant une visite à l'urgence ou une hospitalisation.

La fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie seraient sous-estimées selon des observations populationnelles, notamment en raison de la crainte des personnes affectées de perdre leur permis de conduire. Il y aurait plus d'absentéisme, de manque de concentration au travail et de diminution de la productivité chez des patients ayant des antécédents d'hypoglycémie comparativement à ceux qui ne l'ont jamais expérimenté (Lopez 2014).

Les conséquences de l'hypoglycémie peuvent être graves en raison du maintien d'un taux de glucose sanguin élevé chez les diabétiques. Les risques de chute sont particulièrement préoccupants chez les personnes âgées en raison des complications qu'elles peuvent occasionner. Plusieurs stratégies sont donc souhaitables pour réduire les risques d'hypoglycémie, notamment une insulinothérapie sécuritaire et adaptée au patient. Les insulines à action prolongée peuvent être d'un intérêt pour personnaliser la thérapie selon l'âge, la capacité d'autogestion et le mode de vie du patient. À cet égard, outre leur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

longue durée d'action, les analogues de l'insuline (détémir et glargine) sont plus prédictibles en plus de réduire le risque d'hypoglycémie comparativement à l'insuline NPH. Cela pourrait être un avantage dans l'optimisation de la prise en charge des diabétiques dans les centres locaux de services communautaires (CLSC) ainsi que pour leurs proches aidants naturels.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire du transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière de la *Liste des médicaments* est réalisée par l'INESSS. Elle repose sur des statistiques de facturation de la RAMQ ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Sur 3 ans, nombre de :		
Nouveaux patients traités à l'insuline NPH	6 240, 6 296 et 6 353	
Nouveaux patients prétraités à l'insuline NPH	0, 6 016 et 11 575	
Patients prétraités à l'insuline NPH ^a	20 044, 16 215 et 13 057	
Nombre total de patients admissibles à l'insuline détémir et glargine (sur 3 ans)	26 284, 28 527 et 30 985	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché, sans transfert ^b (sur 3 ans)		
Insuline glargine	6,7 %, 12 % et 16,3 %	
Insuline détémir	0 %, 0 %, 0 %	
Insuline dégludec	4,7 %, 9 % et 12,7 %	
Insuline NPH	88,6 %, 79 % et 71 %	
Parts de marché des insulines détémir et glargine, avec transfert ^b (sur 3 ans)		
Insuline glargine	47 %, 66 % et 79 %	
Insuline détémir	0 %, 0 % et 0 %	
Provenance de leurs parts (sur 3 ans)	Proportionnelle aux parts attendues de toutes les insulines basales	
Intégration des patients dans l'analyse	En moyenne, en milieu d'année	
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose moyenne d'insuline par patient par année ^c	Nouveaux patients : 10 296 U Prétraités : 12 214 U	
Ratio de dose lors du transfert d'une insuline NPH (insuline NPH : insuline à durée d'action prolongée)	1:1	
Coût annuel moyen des traitements ^d	<u>Nouveaux patients</u>	<u>Prétraités</u>
Insuline glargine	560 \$	607 \$
Insuline détémir	789 \$	856 \$
Insuline dégludec	789 \$	856 \$
Insuline NPH	281 \$	310 \$

NPH : Isophane biosynthétique humaine; U : Unité d'insuline.

- a Ces patients prétraités représentent les cas prévalents, c'est-à-dire les patients qui recevaient une insuline NPH avant la première année de la présente analyse. Au début de chaque année de l'analyse, ils peuvent maintenir leur insuline NPH, amorcer une insuline à durée d'action prolongée ou cesser leur insuline. Les cas incidents ne sont pas ajoutés à ceux-ci. La diminution progressive du nombre de patients est attribuable aux abandons de traitement de toutes causes, estimés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- b L'absence de transfert simule le statut actuel, à savoir l'estimation du marché lorsque les insulines détémir et glargine sont inscrites sur les listes, à la section des médicaments d'exception. Le scénario avec transfert suppose, quant à lui, le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière. Les parts sont extrapolées selon les tendances observées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- c Ces doses sont dérivées des statistiques de facturation de la RAMQ.
- d Ce coût est estimé à partir de la dose moyenne et du coût moyen des insulines pondéré par les parts de chaque marque de commerce.

Les hypothèses principales de l'analyse de l'INESSS sont les suivantes :

- Population admissible : L'INESSS a ciblé les nouveaux patients qui amorceront une insuline NPH ainsi que les patients prétraités, soit ceux actuellement traités par cette insuline. L'analyse exclut donc les patients recevant déjà un analogue des insulines à action prolongée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Parts de marché et provenance : L'INESSS estime que les insulines détémir et glargine seraient préférées par l'ensemble (100 %) des nouveaux patients, en raison de leur effet bénéfique sur les hypoglycémies comparativement à l'insuline NPH. En ce qui concerne les patients prétraités, l'hypothèse émise est qu'environ 50 % de ceux-ci auraient transféré vers les insulines détémir et glargine après trois ans. Cette hypothèse tient notamment compte du fait que le transfert de plus d'une insuline (détémir ainsi que glargine) à la section régulière des listes entraînerait un plus grand taux de transfert qu'une seule de ces insulines. Après avoir pris en considération la taille respective des patients admissibles (nouveaux patients et patients prétraités), les parts de marché globales des insulines détémir et glargine seraient collectivement de 79 % après trois ans.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Un ratio de conversion des unités d'insuline de 1:1:1 est retenu puisque, selon les experts consultés, une fois stabilisées sur une insuline à action prolongée, les doses de ces types d'insulines (détémir, glargine et NPH) sont comparables. L'INESSS estime la consommation annuelle moyenne en unité d'insuline pour les nouveaux patients et ceux prétraités à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.

Impacts budgétaires du transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	4 328 799 \$	7 343 076 \$	10 216 702 \$	21 888 577 \$
Nombre de personnes	12 253	18 799	24 456	24 456 ^b
IMPACT NET ^c				
RAMQ	2 256 800 \$	3 341 319 \$	4 058 675 \$	9 656 794 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			7 542 064 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			12 259 933 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de transfert plus bas des patients prétraités à l'insuline NPH vers les insulines détémir et glargine (10, 20 et 30 %). Les parts de marché globales sont alors réduites à 31, 55 et 71 % aux années 1, 2 et 3, respectivement.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de transfert plus élevé des patients prétraités à l'insuline NPH vers les insulines détémir et glargine (50, 60 et 70 %). Les parts de marché globales sont alors rehaussées à 62, 77 et 87 % aux années 1, 2 et 3, respectivement. Cette analyse s'appuie aussi sur l'hypothèse selon laquelle les parts de l'insuline détémir parmi les nouvelles prescriptions d'insuline à action prolongée se stabiliseraient à 2 % (plutôt qu'à 0 %).

Ainsi, selon l'INESSS, il est prévu que le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière de la *Liste des médicaments* aurait une incidence budgétaire de 9,7 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, sont unanimement d'avis de transférer les insulines détémir et glargine à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition est respectée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le profil d'innocuité des insulines détémir et glargine est meilleur que celui de l'insuline NPH, avec, notamment, une diminution des hypoglycémies nocturnes et graves chez les diabétiques de type 1, ainsi que des hypoglycémies nocturnes et symptomatiques chez les diabétiques de type 2.
- Chez les diabétiques de type 1 ou 2, le transfert à la section régulière des listes des insulines détémir et glargine permettrait leur remboursement sans essai préalable de l'insuline NPH, et ainsi comblerait un besoin de santé étant donné que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.
- L'efficacité des insulines détémir et glargine ne peut adéquatement être évaluée. Toutefois, bien que des bénéfices de santé modestes soient constatés par rapport aux insulines NPH, les insulines à action prolongée ont un coût deux à trois fois plus élevé.
- Le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière de la *Liste des médicaments* engendrerait en trois ans des coûts de 9,7 M\$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le transfert des insulines détémir et glargine à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2 constituerait une décision responsable, juste et équitable si les fabricants participaient à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix des insulines détémir et glargine diminue de 235 681 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles pour Basaglar^{MC}, Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} et Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}.
- L'impact budgétaire net associé à un scénario dans lequel uniquement le biosimilaire Basaglar^{MC} serait transféré à la section régulière est de 8 471 241 \$. Cette estimation tient compte du fait que 40 % des patients prétraités à l'insuline NPH auraient transféré après trois ans, plutôt que 50 %. À partir des analyses, à chaque réduction de 1 % du prix de Basaglar^{MC}, l'impact budgétaire net sur trois ans diminue de 228 010 \$.
- L'analyse d'impact budgétaire actuelle ne peut pas être additionnée à celle précédemment publiée à l'égard d'un transfert à la liste régulière de l'insuline dégludec. Il est estimé que le transfert simultané de l'ensemble des insulines à action prolongée occasionnerait un impact budgétaire net sur 3 ans de 15 532 599 \$. Cette estimation tient compte du fait que 70 % des patients prétraités à l'insuline NPH auraient transféré après trois ans, plutôt que 50 %.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Faits saillants sur le diabète : Données compilées de l'enquête sur les personnes ayant une maladie chronique au Canada de 2011 . [En ligne. Page consultée le 4 mai 2020]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/rapports-publications/diabete/faits-saillants-diabete-2011.html>

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
- **Haak T, Tiengo A, Draeger E, et coll.** Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005 Jan;7(1):56-64.
- **Heise T, Leszek N, Birgitte BR, et coll.** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH Insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-20
- **Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, et coll.** Insuline analogues (insulin detemir an insuline aspart) versus traditionnal human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologica* 2004; 47:622-9
- **Home P, Bartley P, Russel-Jones D, et coll.** Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1081-7.
- **Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, et col.** Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:10-4
- **Lauritzen T, Faber OK, Binder L.** Variation in insulin absorption and blood glucose concentrations. *Diabetologia* 1979 ; 17 :291-5.
- **Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et coll.** Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320(1):53-62.
- **Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, et coll.** Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *PPA* 2014; 8:683-92.
- **Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, et coll.** Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. *Diabetes Care* 2013;36(11):3585-90.
- **Monami M, Marchionni N, Mannuci E.** Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Obesity and Metabolism*, 11, 2009;372–378
- **Monami M, Marchionni N, Mannuci E.** Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2) :184-9.
- **Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et coll.** Less hypoglycemia with glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ;23 :639-43.
- **Russel-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et coll.** Effects of QD insulin detemir or Neutral Protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):724-36.
- **YKI-Jarvinen H, Dressier A, Ziemer M, et Coll.** Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose Control with bedtime insuline glargine compared with bedtime NPH insulin during Insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- **Zammitt NN et Frier BM.** Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005;28(12):2948-61.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).