

TRESIBA^{MC} FLEXTOUCH^{MC} – Diabète **Avis transmis au ministre en mars 2018**

Marque de commerce : Tresiba FlexTouch
Dénomination commune : Insuline dégludec
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 100 U/ml (3 ml) et 200 U/ml (3 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (diabète de type 1)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (diabète de type 2)

RECOMMANDATION – Diabète de type 1

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 1.

Indication reconnue pour le paiement :

- pour le traitement du diabète de type 1, 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.

RECOMMANDATION – Diabète de type 2

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline basale à action ultra prolongée. Elle est indiquée pour « le traitement en une seule prise quotidienne des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie ». Deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, soit l'insuline détémir (Levemir^{MC} FlexTouch^{MC} et Levemir^{MC} Penfill^{MC}) et l'insuline glargine (Basaglar^{MC}, Basaglar^{MC} Kwikpen^{MC}, Lantus^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Diabète de type 1

Parmi les publications analysées, les études BEGIN Basal-Bolus Type 1 (Heller 2012) et SWITCH 1 (Lane 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'essai BEGIN Basal-Bolus Type 1 est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. Elle regroupe 629 diabétiques de type 1 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une insulinothérapie selon un schéma basal-bolus depuis au moins une année. Lors de la répartition, les patients ont reçu l'insuline dégludec au repas du soir ou l'insuline glargine au repas de leur choix. Les insulines étaient titrées de façon à atteindre des glycémies de 3,9 mmol/l à 5 mmol/l avant le déjeuner. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à 52 semaines par rapport à la valeur de base. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'HbA_{1c} entre les deux insulines est égale ou inférieure à 0,4 %. Les principaux résultats obtenus selon une analyse sur la population en intention de traitement sont les suivants.

Principaux résultats à 52 semaines de l'étude BEGIN Basal-Bolus Type 1 (Heller 2012)

Paramètre d'évaluation	Insuline dégludec/ insuline aspart 100 U/ml (n = 472)	Insuline glargine/ insuline aspart 100 U/ml (n = 157)	Différence, Ratio estimé ^a (IC95 %)
Variation d'HbA _{1c} (%) ^b	-0,40	-0,39	-0,01 (-0,14 à 0,11) p < 0,0001
Dose moyenne d'insuline basale (unités/kg)	0,35	0,39	0,86 (0,81 à 0,92) ^a p < 0,0001
Variation du poids (kg) ^b	1,8	1,6	0,18 (-0,54 à 0,91) p = 0,62

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Ce ratio tient compte de plusieurs variables, tels l'âge, le sexe et les traitements antérieurs.

b Par rapport aux valeurs de base.

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable. Le choix du comparateur, l'insuline glargine, est adéquat car il s'agit de l'insuline basale la plus utilisée au Québec. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. À leur inclusion, les patients présentaient une HbA_{1c} moyenne d'environ 7,7 %, un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26 kg/m² et un diabète de type 1 d'une durée moyenne de 19 ans.

Après 52 semaines de traitement, le critère de non-infériorité est atteint pour le paramètre d'évaluation principal. Ce résultat est soutenu par une analyse *per protocole*. Bien qu'une différence soit observée entre les doses d'insuline, celle-ci n'est toutefois pas jugée cliniquement significative. Quant au poids des patients, aucune différence n'est notée entre les deux groupes. Concernant les hypoglycémies, le devis ouvert de l'étude ainsi que l'absence de précision quant au moment d'administration de l'insuline glargine limite l'interprétation de ce paramètre.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'essai SWITCH 1 est une étude en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer principalement l'innocuité de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. D'une durée totale de 65 semaines, elle comprend deux périodes de 32 semaines de traitement suivies d'une semaine d'observation. Chaque période de traitement est constituée d'une phase de titration et d'une phase d'entretien d'une durée de 16 semaines chacune. L'étude regroupe 501 adultes diabétiques de type 1 dont la glycémie était non contrôlée malgré une insulinothérapie intensive. Les patients devaient également présenter au moins un facteur de risque d'hypoglycémie à leur inclusion. Une titration des doses d'insuline était effectuée afin d'atteindre une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l. Le paramètre principal d'évaluation est le taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale durant les phases d'entretien. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée entre les deux insulines si la limite supérieure de l'IC95 % du rapport des taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale est inférieure ou égale à 1,10. Une fois que la non-infériorité est démontrée, la supériorité est évaluée. Celle-ci est satisfaite lorsque la borne supérieure de l'IC95 % pour ce même paramètre est inférieure à 1,0. Une analyse dégressive prédéfinie est appliquée aux paramètres évaluant les hypoglycémies, à condition que les deux insulines aient atteint un même contrôle glycémique. Les principaux résultats selon une analyse sur la population en intention de traitement pour les périodes d'entretien sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SWITCH 1 (Lane 2017)

Paramètre d'évaluation	Insuline dégludec/ insuline aspart 100 U/ml n = 249	Insuline glargine/ insuline aspart 100 U/ml n = 252	Rapport des taux ^a (IC95 %)
Hypoglycémie symptomatique globale ^b	2 200,9	2 462,7	0,89 (0,85 à 0,94) p < 0,001
Hypoglycémie symptomatique nocturne ^c	277,1	428,6	0,64 (0,56 à 0,73) p < 0,001
Hypoglycémie grave ^d	69,1	92,2	0,65 (0,48 à 0,89) p = 0,007

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Rapport des taux exprimé pour 100 patients par année.

b Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne.

c Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne, et survenant entre minuit une et six heures du matin.

d Hypoglycémie nécessitant l'assistance d'une autre personne pour l'administration des glucides, du glucagon ou d'autres mesures correctives ou hypoglycémie nécessitant une récupération neurologique selon l'*American Diabetes Association* (ADA).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est robuste. Le devis en chassé-croisé permet la comparaison des deux insulines dans des groupes homogènes. Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les deux groupes d'insuline. À leur inclusion, les patients présentaient une HbA_{1c} moyenne de 7,6 %, un IMC d'environ 28 kg/m² et un diabète d'une durée moyenne de 23 ans. Il est possible que le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie soit augmenté en raison de la sélection de sujets présentant un haut risque d'hypoglycémie. De plus, l'atteinte d'une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l est plus exigeante que celle utilisée en clinique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La non-infériorité, de même que la supériorité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine pour la fréquence des épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale sont démontrées. Ces conclusions s'appliquent également aux épisodes d'hypoglycémie symptomatique nocturne ou grave. Ainsi, l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine diminue de façon cliniquement significative les épisodes d'hypoglycémie de tous types. En effet, le nombre de patients à traiter afin d'éviter un épisode d'hypoglycémie (NNT, *number needed to treat*), en particulier les hypoglycémies graves, est considéré comme faible. Par ailleurs, les doses moyennes d'insuline basale sont jugées semblables entre les deux groupes.

Diabète de type 2

Parmi les publications analysées, l'étude BEGIN Basal-Bolus Type 2 (Garber 2012), SWITCH 2 (Wysham 2017), BEGIN : COMPARE (Bode 2014) et DEVOTE (Marso 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'essai BEGIN Basal-Bolus Type 2 est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. Elle a été réalisée chez 1 006 diabétiques de type 2 qui recevaient une insuline depuis au moins 3 mois, avec ou sans antidiabétiques oraux. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'HbA_{1c} après 52 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale. Le critère de non-infériorité est défini par une différence d'HbA_{1c} de 0,4 % ou moins entre les deux insulines. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

- La différence d'HbA_{1c} entre l'association insuline dégludec/insuline aspart et celle de l'insuline glargine/insuline aspart est 0,08 %.
- Le ratio estimé de la différence entre les doses moyennes d'insuline basale est 1,08 (IC95 % : 1,01 à 1,15).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable malgré l'absence d'insu. Les résultats démontrent que le critère de non-infériorité est satisfait. Ainsi, l'insuline dégludec assure un contrôle glycémique semblable à celui de l'insuline glargine, en association avec une insuline à courte action. De plus, les doses d'insuline basale utilisées sont jugées similaires entre les deux groupes.

L'essai SWITCH 2 est une étude en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu, dont le protocole est semblable à celui de l'étude SWITCH 1. Elle a pour but de comparer l'innocuité et l'efficacité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine. Elle regroupe 721 diabétiques de type 2 qui utilisaient une insuline basale avec ou sans antidiabétiques oraux. Le paramètre principal d'évaluation est le taux des épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale pendant les périodes d'entretien. Une analyse dégressive prédéfinie est appliquée aux paramètres évaluant les hypoglycémies, à condition que les deux insulines aient atteint un même contrôle glycémique. Les principaux résultats selon une analyse sur la population en intention de traitement pour les périodes d'entretien sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude SWITCH 2 (Wysham 2017)

Paramètre d'évaluation	Insuline dégludec 100 U/ml n = 361	Insuline glargine 100 U/ml n = 360	Rapport des taux ^a (IC95 %)
Hypoglycémie symptomatique globale ^b	186	265	0,70 (0,61 à 0,80) p < 0, 001
Hypoglycémie symptomatique nocturne ^c	55	94	0,58 (0,46 à 0,74) p < 0, 001
Hypoglycémie grave ^d	5	9	0,54 (0,21 à 1,42) p = 0,35

HbA1_c : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Rapport des taux exprimé pour 100 patients par année.

b Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne.

c Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne, et survenant entre minuit une et six heures du matin.

d Hypoglycémie nécessitant l'assistance d'une autre personne pour l'administration des glucides, du glucagon ou d'autres mesures correctives ou hypoglycémie nécessitant une récupération neurologique selon l'*American Diabetes Association* (ADA).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est robuste. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA1_c moyenne de 7,6 %, un IMC d'environ 32 kg/m² et un diabète d'une durée moyenne de 14 ans. Il est possible que le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie soit augmenté en raison de la sélection de diabétiques présentant un haut risque d'hypoglycémie. De plus, l'atteinte d'une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l est plus exigeante que celle utilisée en clinique.

Les résultats démontrent que l'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale et nocturne que l'insuline glargine chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, aucune différence n'est démontrée entre les deux groupes quant aux hypoglycémies graves, ce qui rend incertain l'effet clinique de ces résultats. En effet, les hypoglycémies graves sont celles qui suscitent le plus d'inquiétudes. En outre, le nombre de patients à traiter afin d'éviter un épisode d'hypoglycémie (NNT, *number needed to treat*), en particulier les hypoglycémies graves, est considéré comme important. Pour ces raisons, la supériorité clinique de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine sur les hypoglycémies ne peut être reconnue. Par ailleurs, la variation du poids des patients ne diffère pas entre ces deux insulines.

Teneur de 200 U/ml

L'essai BEGIN : COMPARE est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 22 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à la teneur de 200 U/ml à celles de 100 U/ml chez 373 diabétiques de type 2. Ces patients recevaient une insuline basale associée à au moins un antidiabétique oral. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'HbA1_c par rapport aux valeurs de base. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'HbA1_c entre les deux teneurs est égale ou inférieure à 0,4 %. Les résultats démontrent que la teneur de 200 U/ml est non inférieure à celle de 100 U/ml. De plus, les épisodes d'hypoglycémie globale ou nocturne sont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

semblables entre ces groupes. Pour les patients atteints de diabète nécessitant des doses élevées d'insuline, la teneur de 200 U/ml est pertinente puisqu'elle fournit la dose thérapeutique désirée avec la moitié du volume d'injection par rapport à la teneur de 100 U/ml.

Événements cardiovasculaires

L'essai DEVOTE est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de l'insuline dégludec à celui de l'insuline glargine, et ce, en ajout aux traitements standards tels que les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques et les anticoagulants. D'une durée médiane de 24 mois, elle regroupe 7 637 diabétiques de type 2 qui présentent un haut risque de maladie cardio-vasculaire. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non fatal. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du rapport de risque instantané (RRI) est inférieure à 1,3. Si ce critère est satisfait, la supériorité de l'insuline dégludec quant aux épisodes d'hypoglycémie grave est évaluée. Celle-ci est satisfaite lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est inférieure à 1,0.

Les résultats démontrent que l'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine pour le critère composé, car la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est égale à 1,06. L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie grave que l'insuline glargine; cependant, cette différence est jugée non cliniquement significative. En effet, il est nécessaire de traiter un nombre important de patients pour constater cette différence. De bonne qualité méthodologique, cette étude révèle que l'incidence d'événements cardio-vasculaires est similaire chez les patients recevant l'insuline dégludec ou l'insuline glargine, en association aux traitements standards chez les diabétiques de type 2.

Besoin de santé

Des épisodes d'hypoglycémie sont possibles avec l'utilisation des agents antidiabétiques. Ils peuvent nuire à la qualité de vie et à la productivité des patients. Les insulines basales actuellement inscrites aux listes sont une option de traitement lorsque les insulines intermédiaires entraînent des hypoglycémies fréquentes ou graves. L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 qui présentent un facteur de risque d'hypoglycémie. Chez les diabétiques de type 1 sans facteur de risque d'hypoglycémie, tout comme chez les diabétiques de type 2, l'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais constitue un choix de traitement supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'insuline dégludec satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2.

Motifs de la position unanime

Diabète de type 1

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Pour un même contrôle glycémique, l'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne et grave que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 avec un facteur de risque d'hypoglycémie

- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé chez l'ensemble des diabétiques de type 1, mais constitue un choix additionnel d'insuline basale.

Diabète de type 2

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Les épisodes d'hypoglycémies de tous types sont similaires entre ces deux insulines.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire parmi les insulines basales.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'insuline dégludec contenant 3 ml de 100 U/ml est de 19,74 \$ et celui contenant 3 ml de 200 U/ml est de 39,47 \$. Le prix d'une unité d'insuline dégludec est de 0,0658 \$. Il est identique à celui de l'insuline détémir, mais supérieur à celui de l'insuline glargine (Basaglar^{MC}) qui est de 0,0464 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a pour objectif principal d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine de marque Lantus^{MC} dans le traitement du diabète. Cette analyse a notamment été effectuée chez les patients ayant le diabète de type 1 et ceux de type 2 recevant de l'insuline basale et des antidiabétiques oraux. L'analyse du fabricant :

- se base sur un modèle dans lequel seul l'effet différentiel des hypoglycémies (nocturnes non graves, diurnes non graves et graves) entre les traitements est considéré;
- porte sur un horizon temporel d'une année;
- s'appuie, entre autres, sur les données d'efficacité et d'innocuité des études SWITCH 1 et SWITCH 2;
- inclut un décrétement d'utilité spécifique à chacun des types d'hypoglycémie, qui provient de la documentation scientifique;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs (ressources et interventions médicales liées à la gestion des épisodes d'hypoglycémies selon leur sévérité et acquisition des médicaments) et indirects (perte de productivité des patients).

Selon le fabricant, pour la population atteinte de diabète de type 1, l'insuline dégludec comparativement à Lantus^{MC} est [REDACTED]

[REDACTED]. Quant aux patients atteints de diabète de type 2, le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [REDACTED] \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY).

Diabète de type 1

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse pharmacoéconomique est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Comparateur : Lantus^{MC} ne peut pas être retenu comme comparateur, car les cartouches et stylos préremplis de ce produit ne sont plus inscrits à la *Liste des médicaments*. Basaglar^{MC} ainsi que Levemir^{MC} seraient plutôt les comparateurs adéquats, aux bénéfices cliniques jugés similaires à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ceux de Lantus^{MC}. Toutefois, étant donné l'inscription très récente de Basaglar^{MC} et le retrait simultané de Lantus^{MC}, les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les produits inscrits aux listes font état d'une situation où Levemir^{MC} aurait la quasi-totalité du marché comparativement à Basaglar^{MC}. Cela ne correspond pas au portrait représentatif du marché actuel, dans lequel l'insuline glargine est le leader du marché devant l'insuline détémir. Pour cette raison, l'approche considérant le coût moyen pondéré n'a pas été privilégiée; une approche conservatrice est donc retenue, avec Basaglar^{MC} comme comparateur en scénario de base.

- Dose d'insuline : L'INESSS juge que les différences de doses entre l'insuline glargine et l'insuline dégludec ne sont pas cliniquement significatives. Aucune différence de dose n'est considérée.
- Ressources et interventions médicales : La fréquence d'utilisation des ressources et interventions pour la prise en charge des hypoglycémies graves est jugée surestimée. Des hypothèses alternatives, selon l'avis d'experts, ont été retenues afin de revoir ces estimations à la baisse.

Une limite importante à l'analyse a été relevée au regard de l'horizon temporel. Étant donné que la fréquence des hypoglycémies induites par les traitements peut varier dans le temps, la courte durée de la modélisation ne permet pas d'apprécier sur une longue période l'effet différentiel de l'insuline dégludec. Ceci pourrait donc affecter les résultats obtenus.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'insuline dégludec aux insulines basales pour le traitement du diabète de type 1

Perspective sociétale	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DE BASE			
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b			
1. Comparateur : Basaglar ^{MC}	0,0181	-355	dominant ^a
2. Comparateur : Levemir ^{MC}	0,0181	-642	dominant ^a
3. Dose d'insuline	0,0181	-502	dominant ^a
4. Ressources et interventions médicales	0,0181	-122	dominant ^a
5. Perspective MSSS	0,0181	-504	dominant ^a
SCÉNARIO DE BASE			
1+3+4	0,0181	87	4 829
BORNE INFÉRIEURE			
1 ^c +2 ^c +3+4	0,0181	-198	dominant ^a
BORNE SUPÉRIEURE			
1+3+4+5	0,0181	119	6 564
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 84 % que le ratio soit \leq à 50 000 \$/QALY gagné et de 93 % qu'il soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné		

Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Stratégie avec une meilleure innocuité et étant moins coûteuse que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c Coût du traitement comparateur pondéré selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} octobre 2016 au 30 septembre 2017, en considérant seulement Levemir^{MC} (99,5 %) et Basaglar^{MC} (0,5 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de l'insuline dégludec selon la perspective sociétale pour la population diabétique de type 1 est de 4 829 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, les résultats varient de dominant à 6 564 \$/QALY gagné. De plus, la probabilité que ce coût soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 84 % et 93 %, respectivement. L'insuline dégludec est donc jugée une option efficiente chez les diabétiques de type 1.

Diabète de type 2

Selon l'INESSS, pour les patients atteints du diabète de type 2 recevant de l'insuline basale et utilisant des antidiabétiques oraux, une analyse coût-utilité ne constitue pas un devis adéquat. Cette constatation s'appuie sur le fait que l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec sont jugées semblables à celles de l'insuline glargine. Il considère également que l'insuline détémir constituerait un comparateur adéquat, dont les bénéfices cliniques ont été jugés similaires à ceux de l'insuline glargine et, par ricochet, à ceux de l'insuline dégludec. L'INESSS a alors retenu un devis d'analyse de minimisation des coûts. Toutefois, en raison des éléments mentionnés précédemment pour le diabète de type 1, la méthode considérant le coût moyen pondéré n'est pas retenue. Ainsi, le comparateur le plus pertinent pour apprécier l'efficacité de l'insuline dégludec est Basaglar^{MC}.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine pour le traitement du diabète de type 2 (INESSS)

Médicament	Prix par unité	Coût mensuel ^a
Insuline dégludec (Tresiba ^{MC} FlexTouch ^{MC})	0,0658 \$	109 \$
Insuline glargine (Basaglar ^{MC})	0,0464 \$	77 \$

a Selon une posologie quotidienne moyenne de 55 unités, où seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés.

On constate que l'insuline dégludec est environ 40 % plus chère que l'insuline glargine Basaglar^{MC}, ce qui en fait une option jugée non efficiente.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les réclamations des insulines à action prolongée. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRES	FABRICANT	INESSS
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché de Tresiba ^{MC} FlexTouch ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	2 %, 5 % et 8 %
Provenance des parts de marché	Basaglar ^{MC} , Lantus ^{MC} , Levemir ^{MC} (■)	Basaglar ^{MC} , Lantus ^{MC} , Levemir ^{MC} (proportionnellement)
Décroissance annuelle de Lantus ^{MC}	■ %	9 %
Projections des parts de marché de Basaglar ^{MC}	À partir des données de Lantus ^{MC}	À partir des statistiques de facturation de la RAMQ
Coût de traitement		
Coût de Tresiba ^{MC} FlexTouch ^{MC}	■ \$ par réclamation	0,0658 \$ par unité d'insuline

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ ■ M\$ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de ■ ordonnances. Toujours d'après ses estimations, des économies d'environ ■ \$ pourraient être réalisées, en raison de la diminution de tests d'automesure de la glycémie.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Parts de marché de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} : L'INESSS juge que les parts de marché sont surestimées. Selon l'avis d'experts, elles sont revues à la baisse. Cela diminue les estimations par rapport à celles du fabricant.
- Projections des parts de marché de Basaglar^{MC} : Le fabricant utilise les données de Lantus^{MC} tandis que l'INESSS estime les parts de marché de Basaglar^{MC} en se basant sur les récentes statistiques de facturation de la RAMQ. Cela est jugé plus réaliste de la pénétration du marché de ce dernier.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	700 737 \$	1 836 933 \$	3 090 373 \$	5 628 043 \$
Nombre de stylos ^b	26 626	69 799	117 427	213 853
IMPACT NET^c				
Diabète de type 1 ^d	22 426 \$	70 099 \$	135 140 \$	227 665 \$
Diabète de type 2 ^d	51 235 \$	160 149 \$	308 742 \$	520 126 \$
RAMQ (total)	73 661 \$	230 248 \$	443 882 \$	747 791 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e			721 954 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			1 121 686 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Correspond au nombre de stylos préremplis d'insuline et provient à 50 % de la teneur de 100 U/ml et 50 % de celle de 200 U/ml.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en considérant une proportion de 30 % pour le diabète de type de 1 et 70 % pour le type 2, basée sur des données épidémiologiques et l'avis d'experts.
e Les estimations sont réalisées en considérant une diminution annuelle de Lantus^{MC} de 12 %.
f Les estimations sont réalisées en considérant une augmentation de 50 % des parts de marché de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}.

Ainsi, selon l'INESSS, il est prévu que l'inscription de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} pourrait générer des coûts d'environ 750 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, soit 230 000 \$ pour le diabète de type 1 et 520 000 \$ pour le diabète de type 2. Il convient de noter que des économies liées à la diminution des tests d'automesure de glycémie pourraient être obtenues avec l'usage de l'insuline dégludec chez les diabétiques de type 1. Cependant, celles-ci sont jugées marginales et difficilement quantifiables.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Diabète de type 1

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 1.

Motifs de la position unanime

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne et grave que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 avec un facteur de risque d'hypoglycémie.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais constitue un choix additionnel d'analogue d'insuline basale chez l'ensemble des diabétiques de type 1.
- Comparativement à Basaglar^{MC}, l'insuline dégludec représente une option jugée efficace avec un ratio de 4 829 \$/QALY gagné selon la perspective sociétale.
- L'inscription de l'insuline dégludec engendrait des coûts d'environ 230 000 \$ sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Diabète de type 2

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Motifs de la position unanime

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Les épisodes d'hypoglycémies de tous types sont similaires entre ces deux insulines.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire parmi les insulines basales.
- Comparativement à Basaglar^{MC}, l'insuline dégludec représente une option jugée non efficiente, sur la base d'un coût de traitement plus élevé.
- Des coûts d'environ 520 000 \$ sont estimés au budget de la RAMQ durant les trois années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle pour Basaglar^{MC}. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament réduirait l'efficacité de l'insuline dégludec (diabète de type 1) ou augmenterait son inefficacité (diabète de type 2).
- Chaque réduction de 1 % du prix de l'insuline dégludec réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 59 939 \$. Inversement, chaque réduction de 1 % du prix de Basaglar^{MC} augmente cet impact budgétaire de 9 533 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour le diabète de type 1 pourrait être modifiée afin d'inclure la population atteinte de diabète de type 2, comme suit :
 - ◆ 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et Coll.** Efficacy and safety of insulin degludec 200 u/ml and insulin degludec 100 u/ml in patients with type 2 diabetes (BEGIN : COMPARE). *Endocrine Practice* 2014;20(8):785-91.
- **Garber A, King A, Del Prato S, et Coll.** Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498–507.
- **Heller S, Buse J, Fisher M, et Coll.** Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1489–97.
- **Lane W, Bailey TS, Gerety G, et Coll.** Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44.
- **Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et Coll.** Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events) - DEVOTE 1. *Am Heart J* 2016;179:175-83.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et Coll.** Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA 2017;318(1):45-56.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).