

TRESIBA^{MC} FLEXTOUCH^{MC}

Diabète

Avis transmis au ministre en juin 2020

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)

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 à la ministre de transférer Tresiba^{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

L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline 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 » ainsi que pour « le traitement des enfants (> 2 ans) atteints de diabète sucré de type 1 ». Actuellement, l'insuline dégludec est inscrite dans la section des médicaments d'exception des listes 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. Deux autres analogues de l'insuline à action prolongée, 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}, Toujeo^{MC} SoloStar^{MC}), sont également inscrits avec la même indication de paiement. 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 sur les listes sans restriction. Le fabricant demande le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments. Il s'agit de la première demande de réévaluation de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} par l'INESSS.

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).

BREF HISTORIQUE

Mars 2018

[Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} – Avis d’inscription aux listes des médicaments – Médicament d’exception \(diabète de type 1\) et Avis de refus d’inscription aux listes des médicaments \(diabète de type 2\)](#)

Décision du ministre : Inscription aux listes des médicaments – médicament d’exception pour le diabète de types 1 et 2 (2018-09-27)

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’antihyperglycémiant 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 antihyperglycémiant oraux sont traitées par l’insuline basale, combinée ou non à des antihyperglycémiant 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.

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 suppression du permis de conduire. Les épisodes d’hypoglycémie peuvent être un obstacle à l’atteinte des cibles glycémiques, les patients étant portés à administrer des doses sous-optimales d’insuline, par crainte de futurs épisodes d’hypoglycémie. L’insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) entraîne beaucoup d’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 un besoin d’élargir l’accès 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 dégludec 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 glargine. En effet, les résultats des études réalisées sur des diabétiques de type 1 (Heller 2012, Lane 2017) et de type 2 (Garber 2012, Bode 2014, Marso 2017 et Wysham 2017) ont démontré la non-infériorité de l’insuline dégludec par rapport à l’insuline glargine quant au contrôle glycémique. Les résultats indiquaient également que, pour un même contrôle glycémique, l’insuline dégludec entraîne moins d’épisodes d’hypoglycémie symptomatique globale, nocturne ou grave, que l’insuline glargine, chez les diabétiques de type 1 à risque d’hypoglycémie. Chez les diabétiques de type 2, les épisodes d’hypoglycémie de tous types étaient similaires pour ces deux insulines.

Il convient de noter que lors de l’évaluation de la glargine ([INESSS 2005](#)), l’INESSS lui a reconnu un bénéfice clinique par rapport à l’insuline NPH; chez les diabétiques de type 1, elle 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

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).

d'hypoglycémie nocturne et symptomatique, sans effet différentiel sur le contrôle glycémique. Puisque l'insuline glargine est plus avantageuse que l'insuline NPH sur le contrôle glycémique et les hypoglycémies, l'insuline dégludec est aussi considérée comme ayant un bénéfice clinique incrémental par rapport à l'insuline NPH, mais d'ampleur indéterminée.

Analyse des données

Afin d'analyser la demande de transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments, l'évaluation de son innocuité différentielle par rapport à celle de l'insuline NPH est requise. En l'absence de comparaison directe entre l'insuline dégludec et l'insuline NPH, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée que l'INESSS a appréciée.

La MAenR non publiée a pour but de comparer les taux d'épisodes d'hypoglycémie des insulines dégludec, glargine et NPH. Elle est basée sur des données préexistantes de deux méta-analyses. La première a été réalisée par le fabricant et publiée sous forme d'affiche (Ratner 2012); son but est d'évaluer l'innocuité de l'insuline dégludec par rapport celle de l'insuline glargine. La deuxième méta-analyse a été effectuée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2008). Elle a pour objet d'estimer les taux d'épisodes d'hypoglycémie de l'insuline glargine comparativement à ceux de l'insuline NPH chez des patients diabétiques. Une revue systématique réalisée par le fabricant a permis de répertorier les études publiées depuis la revue systématique de l'ACMTS sur les insulines glargine et NPH, afin de mettre à jour les métadonnées.

L'appréciation par l'INESSS de cette MAenR est la suivante :

- La stratégie de recherche n'a pas permis de répertorier toutes les études pertinentes : les essais pivots SWITCH 1 (Lane 2017) et SWITCH 2 (Wysham 2017), lesquels portent sur l'insuline dégludec, sont absents du réseau. L'impact de leur exclusion ne peut être apprécié adéquatement.
- La majorité des essais répertoriés étaient à devis ouvert. La possibilité de biais dans l'évaluation des hypoglycémies ne peut être exclue.
- L'analyse inclut un petit nombre d'études parmi lesquelles certaines ont un très faible nombre de patients.
- Des comparateurs pertinents, telles les insulines glargine et NPH, sont inclus dans le réseau. Toutefois, l'exclusion de l'insuline détémir affecte la validité externe compte tenu du fait qu'il s'agit d'un analogue de l'insuline basale utilisé au Québec.
- Dans les essais comparant les insulines glargine et NPH, les doses administrées n'ont pas été toutes spécifiées, ni les cibles glycémiques à atteindre.
- Les caractéristiques de base des patients étaient limitées et incomplètes, notamment en ce qui concerne l'HbA_{1c} moyenne et la durée du diabète. Par conséquent, l'hétérogénéité n'a pu être évaluée.
- Les paramètres d'évaluation pertinents ont été inclus dans l'analyse, notamment l'hypoglycémie globale, nocturne et grave. Cependant, aucune définition de ces hypoglycémies n'a été documentée. Par ailleurs, il y avait beaucoup d'hétérogénéité dans la façon de rapporter les résultats.
- Afin de tester la robustesse des résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant certaines études. La méthode de sélection des essais exclus et la planification de ces analyses ne sont pas documentées; un biais de sélection est donc possible.

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 raison du faible nombre d'études incluses, une méta-régression n'a pu être effectuée pour évaluer l'effet potentiel sur le risque d'hypoglycémie de certains facteurs tels que les traitements concomitants, la durée du diabète et l'âge.

En conclusion, l'analyse de la MAEnR a révélé de nombreuses limites méthodologiques qui compromettent ses validités interne et externe, limites générant une incertitude significative sur les résultats et restreignant leurs interprétations. Ainsi, ses conclusions ne peuvent être retenues.

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 chez des patients âgés, fragiles, 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 d'insuline à action prolongée comme l'insuline glargine sans l'essai préalable d'insuline NPH ou, encore mieux, en raison de son profil de stabilité et d'hypoglycémies moindres, une insuline de nouvelle génération comme l'insuline dégludec. De plus, l'insuline dégludec a l'avantage d'une flexibilité concernant le moment de l'injection.

Par ailleurs, les dernières lignes directrices canadiennes recommandent l'insuline dégludec à la place de l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie, y compris d'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 de privilégier les insulines à action prolongée, notamment les insulines glargine, détémir ou dégludec, à la place de l'insuline NPH, pour réduire le risque d'hypoglycémie symptomatique et nocturne.

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 de l'insuline dégludec pour le traitement du diabète de types 1 et 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).

Motifs de la position unanime

Diabète de type 1

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine sur la maîtrise du contrôle glycémique et elle entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne ou grave.
- Compte tenu du fait que l'insuline glargine est plus avantageuse que l'insuline NPH sur le contrôle glycémique et les hypoglycémies, l'insuline dégludec est aussi considérée comme étant plus avantageuse que l'insuline NPH.
- L'ampleur des bénéfices de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH n'a pu être établie, en raison des limites de la comparaison indirecte.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans l'essai préalable d'insuline NPH, ce qui pourrait combler un besoin de santé compte tenu du fait que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.

Diabète de type 2

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine sur la maîtrise du contrôle glycémique. La fréquence des hypoglycémies de tout type chez les patients ayant un facteur de risque d'hypoglycémie est comparable avec ces deux insulines.
- Puisque l'insuline glargine est d'efficacité comparable à celle de l'insuline NPH sur le contrôle glycémique, avec un profil d'innocuité favorable sur les hypoglycémies nocturnes et symptomatiques, l'insuline dégludec est donc considérée comme ayant un avantage sur le profil d'innocuité par rapport à l'insuline NPH.
- L'ampleur des bénéfices de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH n'a pu être établie en raison des limites de la comparaison indirecte.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans l'essai préalable d'insuline NPH, ce qui pourrait combler un besoin de santé compte tenu du fait que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.

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 est de 0,0658 \$, peu importe le format. Il est supérieur à celui d'une unité d'insuline NPH (0,0171 à 0,0245 \$, selon la marque de commerce et le format).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif principal d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline NPH pour le traitement du diabète. Cette analyse a notamment été effectuée chez les patients atteints du diabète de type 1 ou de type 2 expérimentés au traitement par une insuline basale en concomitance avec des antidiabétiques oraux. Elle se base sur les constats de la MAenR précitée, laquelle n'est pas retenue par l'INESSS en raison des limites affectant les validités interne et externe. Dans ces circonstances, l'analyse coût-utilité ne peut être retenue.

En absence de données comparatives fiables entre l'insuline NPH et l'insuline dégludec, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de cette dernière, tant dans le traitement du diabète de type 1 que dans celui du diabète de type 2. Toutefois, pour le diabète de type 1, il est en mesure d'émettre des

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).

constats grâce à l'utilisation de l'analyse pharmacoéconomique soumise lors de l'évaluation antérieure (INESSS 2018). De fait, il reconnaît que l'avantage de l'insuline dégludec, par rapport à l'insuline NPH, serait plus élevé que celui accordé par rapport à l'insuline glargine. Ainsi, l'efficacité différentielle (Δ QALY gagné) modélisée pour l'insuline dégludec serait supérieure pour la comparaison avec l'insuline NPH, mais d'une ampleur non quantifiable. De plus, lorsque le coût du comparateur est modifié pour en appliquer un qui serait représentatif de l'utilisation moyenne attendue avec l'insuline NPH, le différentiel de coût pour l'insuline dégludec (Δ coût) s'accroît également. Bien que cette approche soit approximative et qu'elle comporte certaines limites, elle permet de dégager le constat qu'il serait raisonnable de croire que l'insuline dégludec constituerait une option efficiente dans le traitement du diabète de type 1.

Un tel constat ne peut être émis pour le diabète de type 2; l'INESSS ne peut se servir d'un modèle coût-utilité réalisé antérieurement, alors que le devis retenu en était plutôt un de minimisation des coûts. De plus, la conclusion pharmacoéconomique pour le type 1 ne peut simplement être transposée au type 2 puisque des différences existent entre les deux types, différences qui ont une incidence importante sur l'efficacité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH. En premier lieu, la fréquence des hypoglycémies est plus faible chez les diabétiques de type 2. En effet, pour ne nommer que les hypoglycémies sévères en exemple, les études SWITCH 1 et SWITCH 2 révèlent des taux de 1,05 et de 0,09 par patient-année pour le diabète de type 1 et de type 2, respectivement. Ces résultats sont cohérents avec les approximations du nombre d'hypoglycémies par patient par année (diabète de type 1 : 1 à 1,7; diabète de type 2 : 0,02 à 0,35) issues d'une revue de littérature (Zammit 2005). En second lieu, les doses journalières d'insuline sont généralement plus élevées chez les diabétiques de type 2 (ex. SWITCH 1 : environ 40 U, SWITCH 2 : environ 83 U). Ces deux éléments font que le bénéfice absolu de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline NPH serait plus petit pour le traitement d'un diabétique de type 2, tout en s'accompagnant d'un coût incrémental encore plus élevé. Conséquemment, l'insuline dégludec serait moins efficiente que l'insuline NPH pour le traitement des diabétiques de type 2, soit la population représentant plus de 80 % des patients sous insuline basale assurés par la RAMQ.

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 avec une insuline analogue 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.

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 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'intérêt pour personnaliser la thérapie selon l'âge, la capacité d'autogestion et le mode de vie du patient. À cet égard, outre sa longue durée d'action, l'insuline dégludec peut être administrée à tout moment (flexibilité de la dose), contrairement 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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de réclamations des insulines basales, des données issues de la littérature scientifique ainsi que sur l'avis d'experts. 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, 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	Fabricant	INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre, sur 3 ans, de : Nouveaux patients traités à l'insuline NPH Nouveaux patients expérimentés avec l'insuline NPH Patients expérimentés avec l'insuline NPH ^a	s. o.	6 240, 6 296 et 6 353 0, 6 016 et 11 575 20 044, 16 215 et 13 057	
Nombre total cumulatif admissible à l'insuline dégludec (sur 3 ans)	<u>Ordonnances^b</u> ■, ■ et ■	<u>Patients</u> 26 284, 28 527 et 30 985	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché, sans transfert ^c (sur 3 ans) Insuline dégludec Autres insulines L.A. Insuline NPH	■ %, ■ % et ■ % ■ %, ■ % et ■ % ■ %, ■ % et ■ %	5 %, 9 % et 13 % 6 %, 12 % et 17 % 89 %, 79 % et 70 %	
Parts de marché de l'insuline dégludec, avec transfert ^c (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	39 %, 60 % et 75 %	
Provenance de ses parts (sur 3 ans) Insuline NPH Insulines L.A.	■ % ■ %	89 %, 81 % et 74 % 11 %, 19 % et 26 %	
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	En moyenne, en milieu d'année	
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS			
Dose moyenne d'insuline	<u>Par jour</u> ■ U	<u>Par année</u> Naïfs : 10 296 U Expérimentés : 12 214 U	
Ratio de dose lors du transfert d'une insuline NPH (insuline NPH : insuline L.A.)	■ :1	1:1	
Coût annuel moyen des traitements ^d Insuline dégludec Insulines L.A. Insuline NPH	■ \$ ■ à ■ \$ ■ à ■ \$	<u>Naïfs</u> 789 \$ 645 \$ 281 \$	<u>Expérimentés</u> 856 \$ 684 \$ 310 \$

Insuline L.A. : Insuline à action prolongée; NPH : *Neutral Protamine Hagedorn*; s. o. : Sans objet; U : Unité d'insuline.

- a Ces patients expérimentés représentent les cas prévalents, c'est-à-dire les patients qui recevaient une insuline NPH avant la première année de la présente analyse. Chaque année de l'analyse, ils peuvent avoir maintenu leur insuline NPH, commencé une insuline L.A. ou cessé leur insuline. Les cas incidents ne sont pas ajoutés à ceux-ci. La diminution progressive du nombre est attribuable aux abandons de traitement de toute cause, estimés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- b Afin d'estimer son marché, le fabricant considère l'ensemble des ordonnances d'insuline basale.
- c L'absence de transfert simule le statut actuel, à savoir l'estimation du marché lorsque l'insuline dégludec est inscrite sur les listes, dans la section des médicaments d'exception. Le scénario avec transfert suppose, quant à lui, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière.
- d Les coûts estimés par le fabricant tiennent compte d'un usage de 0,545 aiguilles additionnelles par jour (0,38 \$ par aiguille) avec les insulines NPH. Les coûts tiennent également compte du ratio des doses, à l'exception de l'insuline détémir, où le ratio est de 1:1. Les coûts estimés par l'INESSS sont pondérés en fonction des parts de marché des comparateurs de chaque type d'insuline.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de ■ ordonnances. Cet impact budgétaire tient compte d'une réduction 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'utilisation des aiguilles nécessaires aux injections d'insuline, dans l'hypothèse selon laquelle les insulines NPH sont associées à une plus grande utilisation de celles-ci.

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation de la taille du marché sont bien détaillées. L'estimation des coûts de traitement est également adéquate. Toutefois, l'utilisation relative des aiguilles pour les injections d'insuline est basée sur des données non publiées difficilement vérifiables. Les hypothèses relatives aux parts de marché attendues de l'insuline ainsi qu'à leur provenance sont bien expliquées. Pour ces raisons, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant est jugée adéquate.

Toutefois, l'INESSS n'adhère pas à certaines hypothèses du fabricant. Dans ce contexte, il a réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire, dans laquelle il intègre des hypothèses qui diffèrent de celles du fabricant, notamment les suivantes :

- Population admissible : Le fabricant l'estime à partir de l'ensemble des ordonnances d'insuline basale. L'INESSS considère qu'il est peu pertinent d'incorporer l'ensemble de celles-ci, puisque certaines d'entre elles concernent des patients déjà traités par une insuline à action prolongée et qu'il est peu plausible que ces patients soient amenés à changer leur traitement pour l'insuline dégludec. Dans ce contexte, l'INESSS a plutôt ciblé les patients traités par une insuline NPH. Par ailleurs, notamment afin de tenir compte de leur utilisation respective, il a distingué les patients naïfs, soit ceux qui commenceront leur première insuline basale, et les patients expérimentés. Les analyses de l'INESSS reflètent également le constat qu'une proportion de ces deux catégories de patients transfèrera vers une insuline à action prolongée. Ces modifications ont un effet à la baisse sur l'analyse d'impact budgétaire.
- Parts de marché de l'insuline dégludec et provenance : Le fabricant suppose que le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la liste des médicaments augmenterait ses parts de marché de ■ % après 3 ans parmi l'ensemble des insulines basales. L'INESSS, pour sa part, estime que l'insuline dégludec serait préférée par l'ensemble (100 %) des patients naïfs aux insulines basales, en raison de son effet bénéfique sur les hypoglycémies comparativement à l'insuline NPH. En ce qui concerne les patients expérimentés et toujours traités par une insuline NPH, selon l'avis d'experts, environ 40 % de ces patients après trois ans auraient transféré vers l'insuline dégludec. Après avoir pris en considération la taille de chacune de ces populations, les parts de marché globales de l'insuline dégludec seraient de 75 % après trois ans. Compte tenu des dénominateurs très différents auxquels se rapportent ces parts de marché, elles sont difficilement comparables à celles du fabricant. Les hypothèses de l'INESSS impliquent néanmoins une plus grande croissance du marché de l'insuline dégludec. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Le fabricant considère un ratio de conversion des doses de ■:1 entre l'insuline NPH et l'insuline dégludec. L'INESSS, pour sa part, retient un ratio de 1:1 puisque, selon l'expérience clinique des experts consultés, les doses d'insuline à action prolongée rejoignent assez rapidement celles qui étaient utilisées avec l'insuline NPH avant le transfert. Par ailleurs, les données de facturation de la RAMQ ne suggèrent pas que les insulines à action prolongée sont utilisées à des doses plus basses. Enfin, le fabricant estime que les patients consomment en moyenne ■ unités d'insuline par jour. L'INESSS retient quant à lui une consommation annuelle (par les patients naïfs et expérimentés) estimée à partir des statistiques

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).

de facturation de la RAMQ. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires du transfert de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} à la section régulière de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	5 493 183 \$	10 661 059 \$	15 442 005 \$	31 596 247 \$
Nombre de personnes	10 248	17 177	23 150	23 150 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	3 382 029 \$	6 219 814 \$	8 542 629 \$	18 144 472 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			14 857 883 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			21 332 293 \$

- 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 ratio de dose moyenne administrée entre les insulines NPH et les insulines à action prolongée (dont dégludec) de 1: 0,9, basé sur l'avis d'experts.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de transfert des patients déjà traités par NPH vers l'insuline dégludec plus élevé de 50 % (30, 45 et 60 %). Les parts de marché globales de l'insuline dégludec sont alors rehaussées à 47, 69 et 83 % aux années 1, 2 et 3 respectivement.

Ainsi, selon l'INESSS, il est prévu que le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la *Liste des médicaments* pourrait générer un impact net de 18,1 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Il convient de noter que des économies liées à la diminution de l'utilisation des aiguilles pourraient être obtenues avec l'usage de l'insuline dégludec. Ces économies seraient toutefois marginales et difficilement quantifiables.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

Le transfert à la section régulière de la *Liste des médicaments* de l'insuline dégludec, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 6,0 M\$ pour le traitement de 16 858 patients. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre le transfert du médicament

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).

Coût d'opportunité lié au transfert de Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 6 048 157 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Patient en thérapie avec l'insuline dégludec	359 \$ en coût additionnel moyen par patient	16 858 patients
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	72 869 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	81 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	81 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	25 096 jours

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 l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition est respectée.

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 de l'insuline dégludec est meilleur que celui de l'insuline NPH, avec, notamment, une diminution des hypoglycémies. Il n'est toutefois pas possible de statuer sur l'ampleur de ces bénéfices.
- Chez les diabétiques de type 1 ou 2, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans essai préalable de l'insuline NPH et, ainsi, comblerait un besoin de santé vu que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.
- Pour le traitement du diabète de type 1, l'INESSS ne peut adéquatement évaluer l'efficacité de l'insuline dégludec. Toutefois, bien que l'approche soit imparfaite, l'utilisation du modèle pharmacoéconomique soumis antérieurement permettrait de dégager le constat que le produit serait vraisemblablement efficace.
- Pour le traitement du diabète de type 2, lequel représente la grande majorité des consommateurs d'une insuline basale parmi les patients assurés par la RAMQ, l'INESSS ne peut évaluer l'efficacité de l'insuline dégludec. Son coût incrémental s'accompagne d'un bénéfice de santé en réduisant les hypoglycémies symptomatiques et nocturnes, dont l'ampleur n'a pu être évaluée.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la *Liste des médicaments* engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de 18,1 M\$ sur 3 ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments pour le

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).

traitement du diabète de type 1 et 2 constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix de l'insuline dégludec diminue de 299 901 \$ 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. Le constat d'efficience serait favorablement influencé par un rabais ou une ristourne sur Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}. L'analyse d'impact budgétaire serait également favorablement influencée par un rabais sur Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}, mais défavorablement influencée par un rabais ou une ristourne sur Basaglar^{MC} et Toujeo^{MC}.

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>
- **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.
- **CADTH.** Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes - Update of CADTH Technology Report No. 92 optimal therapy report 2008;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.
- **Garber A, King A, Del Prato S, et coll.** Insulin degludec, an ultra-long acting 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-long acting 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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC} - Diabète. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Tresiba_Flex_Touch_2018_03.pdf
- **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.
- **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.
- **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, 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).

- **Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et coll.** Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Communication présentée au 72e Congrès de l'ADA, Philadelphie.
- **Zammit 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).