



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

DULAGLUTIDE (Trulicity – Eli Lilly Canada inc.) Indication : diabète de type 2

Recommandation I

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) recommande d'ajouter le dulaglutide à la liste des médicaments couverts pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en association avec la metformine, afin d'améliorer la maîtrise glycémique, sous réserve de la condition que voici :

Condition :

- Le coût du dulaglutide pour les régimes d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement pharmacologique le moins cher remboursé en adjonction avec la metformine.

Motifs de la recommandation :

- Deux essais multicentriques de non-infériorité de phase 3, contrôlés par comparateur actif et menés auprès de patients prenant $\geq 1\ 500$ mg/jour de metformine ont montré que le dulaglutide, administré une fois par semaine par voie sous-cutanée (sc) à une dose de 0,75 mg ou 1,5 mg, est selon toute probabilité, supérieur sur le plan clinique à la sitagliptine, administrée tous les jours par voie orale à une dose de 100 mg, pour ce qui est de la réduction du taux initial d'hémoglobine glyquée (A1C) sur une période allant jusqu'à 104 semaines. En outre, après 26 semaines, l'administration du dulaglutide à 1,5 mg une fois par semaine n'était pas inférieure statistiquement à l'administration sous-cutanée de liraglutide à 1,8 mg une fois par jour.
- Au prix soumis, le dulaglutide n'est pas rentable comparativement aux autres schémas de deuxième intention convenant au traitement du diabète de type 2 utilisés en bithérapie avec la metformine. Par ailleurs, peu de données cliniques comparent directement le dulaglutide à d'autres médicaments moins chers généralement administrés en deuxième ligne. Les rapports coût-utilité différentiels (RCUD) déterminés par l'analyse de référence du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS sont de 278 000 \$ et de 1 500 000 \$ par rapport à ceux relatifs à une sulfonylurée et à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Recommandation II

Le CCEM recommande de rembourser le dulaglutide dans le cadre d'un traitement d'association avec la metformine et une sulfonyleurée pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 si la condition ci-après est satisfaite :

Condition :

- Le cout proposé par les régimes d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement pharmacologique le moins cher remboursé en association avec la metformine et une sulfonyleurée.

Motifs de la recommandation :

- Un essai multicentrique de non-infériorité de phase 3, avec comparateur actif, mené auprès de patients prenant $\geq 1\ 500$ mg/jour de metformine et ≥ 4 mg/jour de glimépiride, a montré que l'administration sous-cutanée de dulaglutide à raison de 0,75 mg par semaine n'est pas inférieure à celle de l'insuline glargine. En outre, lorsque le dulaglutide a été administré selon les mêmes modalités, mais à une dose de 1,5 mg en association avec la metformine et une sulfonyleurée, il s'est révélé statistiquement supérieur à l'insuline glargine pour ce qui est de la réduction du taux initial d'A1C sur une période allant jusqu'à 78 semaines.
- Au prix soumis, le dulaglutide n'est pas rentable comme traitement de troisième intention par rapport aux comparateurs pertinents. Les RCU de référence établis par le PCEM varient de 192 000 \$ à 243 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), comparativement à ceux relatifs à l'insuline isophane (NPH), et de 123 000 \$ à 182 000 \$ par AVAQ par rapport à ceux associés à l'insuline glargine.

À noter :

Le CCEM note que même si certains patients pourraient trouver plus commode de recevoir une injection hebdomadaire de dulaglutide plutôt qu'une injection quotidienne d'insuline, les données des essais cliniques sont insuffisantes pour appuyer cet avantage supplémentaire.

Lacunes des études de recherche :

Le CCEM a noté les lacunes suivantes dans les études de recherche :

- L'utilité pour les patients du point de vue de l'observance approuvée du traitement et (ou) de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) associées à l'administration hebdomadaire de dulaglutide par voie sous-cutanée par rapport à l'administration quotidienne des traitements les plus pertinents demeure incertaine et requiert d'autres études.

Contexte :

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) indiqué pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec (1) le régime alimentaire et l'exercice physique chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par la metformine du fait d'une intolérance ou de contraindications; (2) la metformine lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la dose maximale de metformine tolérée ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie; (3) la metformine et une sulfonyleurée lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et une bithérapie associant la metformine et une sulfonyleurée ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie; et (4) l'insuline prandiale et la metformine lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et une insulinothérapie basale ou basale-bolus (jusqu'à deux

injections quotidiennes d'insuline basale ou d'insuline basale et d'insuline prandiale), avec ou sans antihyperglycémiant oraux, ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

La présentation actuelle du dulaglutide au PCEM concerne son utilisation comme traitement de deuxième intention (c.-à-d. en association avec la metformine seule) ou de troisième intention (c.-à-d. en association avec la metformine et une sulfonylurée).

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le PCEM : une revue systématique d'essais contrôlés randomisés portant sur le dulaglutide, une revue de la documentation et un examen critique des résultats des comparaisons indirectes entre traitements et de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que les observations d'un groupe de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations des patients :

Un groupe de patients de l'Association canadienne du diabète a répondu à la demande de rétroaction du PCEM par le biais de sondages en ligne. Voici le résumé de leurs observations :

- Le diabète a des répercussions psychologiques et émotionnelles négatives sur la vie des patients et de leurs soignants.
- Bon nombre de patients ne parviennent pas à atteindre l'équilibre glycémique avec les traitements à leur disposition.
- S'il est mal maîtrisé, le diabète de type 2 peut entraîner de graves complications à long terme, dont la cécité, une cardiopathie, des affections rénales, des lésions nerveuses et une dysfonction érectile.
- Hormis la maîtrise glycémique et la prévention de l'hypoglycémie, les principales préoccupations des patients visent à éviter la prise de poids, à réduire l'hypertension et à prévenir la rétention hydrique, les troubles gastro-intestinaux et les infections urinaires.
- Les patients espèrent que les nouveaux médicaments seront accessibles et abordables, qu'ils permettront de maîtriser le diabète en causant peu ou pas d'effets secondaires (en particulier l'hypoglycémie), qu'ils amélioreront la qualité et l'espérance de vie en prévenant les complications et la prise de poids, qu'ils réduiront la fréquence des injections et des analyses de laboratoire, ainsi que la perte de poids et leur apporteront la guérison.

Essais cliniques

Traitement de deuxième intention

La revue systématique du CCEM a inclus deux essais multicentriques de non-infériorité de phase 3, contrôlés par comparateur actif. L'étude AWARD-5, d'une durée de 24 mois, était une étude de phase 2/3, avec plan adaptatif et procédures d'analyse inférentielle, qui a admis 1 098 patients assignés de façon aléatoire à un des quatre principaux groupes de traitement, soit le dulaglutide à 0,75 mg, le dulaglutide à 1,5 mg, la sitagliptine à 100 mg et un placebo/la sitagliptine. L'étude AWARD-6 était une étude ouverte qui a recruté 599 patients répartis au hasard pour recevoir le dulaglutide à 1,5 mg ou le liraglutide à 1,8 mg pendant 26 semaines.

Traitement de troisième intention

La revue systématique du CCEM a inclus un essai multicentrique de non-infériorité de phase 3, avec comparateur actif. L'étude AWARD-2 était une étude ouverte, à double insu en ce qui

concerne l'assignation de la dose de dulaglutide, à laquelle ont participé 810 patients répartis au hasard pour recevoir le dulaglutide à 0,75 mg, le dulaglutide à 1,5 mg ou l'insuline glargine pendant 78 semaines.

Résultats

Le PCEM a défini à priori les critères d'intérêt suivants aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de sa revue systématique :

- la mortalité
- la morbidité liée au diabète (macrovasculaire, microvasculaire)
- la maîtrise glycémique (A1C, glycémie à jeun [GJ])
- la QVLS
- le poids
- la tension artérielle
- la satisfaction et (ou) les préférences à l'égard du traitement
- la crainte des injections
- l'utilisation des ressources consacrées aux soins de santé.

Dans le cadre de ce même protocole, le PCEM a également précisé quels étaient les effets indésirables d'intérêt, soit :

- les effets indésirables (EI)
- les effets indésirables graves (EIG)
- les abandons pour cause d'effets indésirables
- les effets indésirables notables – hypoglycémie, réactions au point d'injection, pancréatite et cancers du pancréas et de la thyroïde.

Efficacité

Traitement de deuxième intention

Parmi les participants répartis au hasard durant les phases 1 ou 2 de l'étude AWARD-5, on a noté une baisse supérieure du taux initial de l'A1C dans les deux groupes du dulaglutide (0,75 mg et 1,5 mg) au terme du traitement de 52 semaines, comparativement au groupe de la sitagliptine : différence moyenne respective selon la méthode des moindres carrés (DMMC) (intervalle de confiance au niveau nominal à 95 % [IC]) de -0,47 (-0,63 à -0,31) ($p < 0,001$) et de -0,71 (-0,87 à -0,55) ($p < 0,001$). Dans l'étude AWARD-6, le dulaglutide à 1,5 mg s'est révélé statistiquement non inférieur au liraglutide à 1,8 mg pour ce qui est de la variation du taux d'A1C entre le début de l'étude et la semaine 26, comme l'indique la DMMC (IC de 95 %) de -0,06 (-0,19 à 0,07) ($p < 0,001$). Les résultats étaient similaires entre les différents modèles statistiques, les populations utilisées et la période de suivi la plus longue. En outre, il n'a pas semblé y avoir d'interaction importante entre les sous-groupes d'intérêt et de traitement des deux essais. Au terme des 52 semaines de l'étude AWARD-5, davantage de patients recevant le dulaglutide à 0,75 mg (48,8 %) et à 1,5 mg (57,6 %) ont atteint un taux d'A1C $< 7,0$ % par rapport à ceux recevant la sitagliptine (33,0 %) ($p < 0,001$). Dans l'étude AWARD-6, à la 26^e semaine, les proportions de patients ayant atteint un taux d'A1C $< 7,0$ dans le groupe traité par le dulaglutide à 1,5 mg (68,3 %) et celui recevant le liraglutide à 1,8 mg (67,9 %) étaient comparables (aucune différence statistique).

Dans l'étude AWARD-5, les patients recevant le dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg ont présenté une baisse plus marquée de la GJ à la semaine 52 que ceux traités par la sitagliptine : DMMC (IC à 95 %) de -0,73 mmol/L (-1,07 à -0,39) ($p < 0,001$) et de -1,47 mmol/L (-1,82 à

-1,13) ($p < 0,001$), respectivement. Dans l'étude AWARD-6, aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la GJ initiale n'a été observée à la semaine 26 entre le groupe traité par le dulaglutide à 1,5 mg et celui recevant le liraglutide à 1,8 mg : DMMC (IC à 95 %) de -0,03 mmol/L (-0,32 à 0,25) ($p = 0,828$).

Dans l'étude AWARD-5, les patients recevant le dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg ont perdu plus de poids à la semaine 52 que ceux sous sitagliptine : DMMC (IC à 95 %) de -1,07 kg (-1,65 à -0,48) ($p < 0,001$) et de -1,50 kg (-2,08 à -0,92) ($p < 0,001$), respectivement. Dans l'étude AWARD-6, la perte de poids à la semaine 26 a été moindre chez les patients recevant le dulaglutide à 1,5 mg que chez ceux traités par le liraglutide à 1,8 mg : DMMC (IC à 95 %) de 0,71 kg (0,17 à 1,26) ($p < 0,001$).

Dans l'étude AWARD-5, qui n'a pas analysé la signification statistique, il a semblé y avoir une légère augmentation (du début de l'étude jusqu'à la semaine 52) de chacun des scores moyens obtenus à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) du questionnaire à 5 dimensions sur la qualité de vie liée à la santé (EuroQol), des scores de l'indice de l'état de santé de la population (EQ-5D) du R-U et des É.-U., ainsi que du score total de l'impact sur la qualité de vie-Lite (IWQOL-Lite). Dans l'étude AWARD-6, la QVLS à la semaine 26 ne s'est pas révélée différente (résultat statistiquement significatif) au cours du traitement par le dulaglutide ou le liraglutide.

L'étude AWARD-5 a enregistré un total de quatre décès, dont trois d'origine cardiovasculaire (CV) – un dans le groupe traité par le dulaglutide à 1,5 mg, un dans le groupe recevant la sitagliptine et le dernier dans le groupe sous placebo/sitagliptine. L'étude AWARD-6 n'a pas signalé de décès.

Quatre patients de l'étude AWARD-5 ont présenté une rétinopathie diabétique au cours du traitement – un était traité par le dulaglutide à 0,75 mg, deux recevaient le dulaglutide à 1,5 mg et un la sitagliptine. La néphropathie diabétique a été plus fréquente dans le groupe recevant le dulaglutide à 1,5 mg que dans les autres groupes de traitement, tandis que la neuropathie diabétique a été plus fréquente dans le groupe recevant le dulaglutide à 0,75 mg que dans les autres groupes de traitement. Quatre patients (trois sous dulaglutide à 0,75 mg et un sous dulaglutide à 1,5 mg) ont subi un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel ou une attaque ischémique transitoire (AIT). Six patients ont fait un infarctus du myocarde (IM) non mortel. Lors de l'étude AWARD-6, dans le groupe de traitement par le dulaglutide à 1,5 mg, un patient a présenté une rétinopathie diabétique et un autre a souffert de neuropathie diabétique, tandis qu'un IM non mortel a été rapporté dans le groupe recevant le liraglutide à 1,8 mg.

L'étude AWARD-5 n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement à la semaine 52 relativement au nombre de patients ayant déclaré au moins une visite aux urgences aussi bien que de ceux n'ayant pas eu besoin d'une intervention d'urgence depuis leur dernière visite. L'étude AWARD-6 n'a pas évalué l'utilisation des ressources consacrées à la santé.

D'après une métaanalyse en réseau (MAR) présentée par le fabricant, le dulaglutide à 0,75 mg ou à 1,5 mg semble être plus efficace que les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), les thiazolidinédiones, l'acarbose et les méglitinides pour entraîner des réductions cliniquement importantes du taux d'A1C; mais

aucune différence n'a été trouvée avec d'autres agonistes du GLP-1, les sulfonylurées et l'insuline. Une autre MAR (recensée lors de la recherche documentaire) a évalué l'efficacité et l'innocuité relatives des diverses classes d'agonistes du GLP-1 et n'a trouvé aucune différence.

Traitement de troisième intention

Au terme des 52 semaines de l'étude AWARD-2, le dulaglutide à 0,75 mg ne s'est pas révélé inférieur d'un point de vue statistique à l'insuline glargine pour ce qui est de la variation de la valeur initiale de l'A1C (principal critère d'évaluation de l'efficacité) — DMMC (IC de 95 %) de -0,13 (-0,29 à 0,02) ($p < 0,001$) — tandis que le dulaglutide à 1,5 mg s'est révélé statistiquement supérieur à l'insuline glargine — DMMC (IC de 95 %) de -0,45 (-0,60 à -0,29) ($p < 0,001$). Les résultats étaient comparables entre les différents modèles statistiques, les populations utilisées et les résultats obtenus au terme de 104 semaines de traitement. On a noté une interaction statistiquement significative entre le traitement et la durée initiale du diabète et les variations du taux d'A1C entre le début de l'étude et la semaine 52. L'étude n'a pas fait état de différence significative sur le plan statistique du pourcentage de patients ayant atteint un taux d'A1C $< 7,0$ % entre le groupe traité par le dulaglutide à 0,75 mg (37,1 %) et celui recevant l'insuline glargine (30,9 %). Le nombre de patients atteignant un taux d'A1C $< 7,0$ % était toutefois plus élevé dans le groupe recevant 1,5 mg de dulaglutide (53,2 %) que dans celui traité par l'insuline glargine.

Une réduction plus marquée de la GJ a été observée à la semaine 52 en réponse au traitement par l'insuline glargine, comparativement au traitement par le dulaglutide à 0,75 mg (DMMC non précisée), mais la différence n'était pas statistiquement significative pour la dose de 1,5 mg.

Les patients recevant le dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg ont perdu plus de poids au terme des 52 semaines de traitement que ceux recevant l'insuline glargine; la DMMC n'était pas indiquée, mais les IC à 95 % pour les comparaisons respectives allaient de 2,17 kg à 3,36 kg ($p < 0,001$), et de 2,71 kg à 3,90 kg ($p < 0,001$).

Aucune différence statistiquement significative ayant trait à la réduction de la tension artérielle à la semaine 52 n'a été notée entre le dulaglutide et l'insuline glargine.

Le dulaglutide a été associé à des variations légères ou nulles de la QVLS, tandis que l'insuline glargine a provoqué une légère détérioration de la QVLS, et donc, du point de vue statistique, une réduction plus marquée de ce paramètre.

Trois décès sont survenus, dont deux d'origine CV – un dans le groupe traité par le dulaglutide à 0,75 mg et un dans le groupe recevant l'insuline glargine.

Quatre patients (tous traités par le dulaglutide à 0,75 mg) ont présenté une rétinopathie diabétique au cours du traitement, alors que deux sujets (sous insuline glargine) ont souffert de neuropathie diabétique. Les AVC, les AIT ou les IM non mortels ont été observés de façon plus fréquente dans le groupe recevant l'insuline glargine que dans les autres groupes de traitement. Une MAR présentée par le fabricant a montré l'efficacité supérieure du dulaglutide à 0,75 mg ou à 1,5 mg pour induire une baisse cliniquement importante du taux d'A1C par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 et aux thiazolidinédiones; mais elle n'a trouvé aucune différence avec

d'autres agonistes du GLP-1, les inhibiteurs du SGLT2, l'insuline basale, l'insuline biphasique et l'insuline en bolus.

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

Traitement de deuxième intention

Sur la totalité de la période de traitement de l'étude AWARD-5, soit de 24 mois, au moins 75 % des patients de chaque groupe de traitement ont éprouvé un EI dû au médicament. L'incidence des EI a été plus fréquente chez les patients recevant le dulaglutide à 0,75 mg (84,4 %) et à 1,5 mg (85,2 %) que chez ceux recevant la sitagliptine (76,8 %). Dans les quatre groupes de traitement, les deux EI les plus courants étaient la rhinopharyngite et l'hyperglycémie. Les patients ont été plus nombreux à présenter des nausées, de la diarrhée et des vomissements dans les groupes du dulaglutide, sans égard à la dose, que dans les autres groupes de traitement. L'hyperglycémie a été plus rare chez les patients traités par le dulaglutide à 1,5 mg que dans les autres groupes de traitement. Dans l'étude AWARD-6, au cours des 26 semaines de traitement, plus de 60 % des patients ont éprouvé un EI dans une proportion apparemment équivalente dans chaque groupe de traitement, les EI les plus communs étant les nausées, suivis de la diarrhée, des céphalées et des vomissements. Aucune différence dans l'incidence des EI n'a été observée entre les traitements par le dulaglutide à 1,5 mg et le liraglutide à 1,8 mg.

Dans l'étude AWARD-5, sur une période de 24 mois, la proportion de patients ayant présenté un EIG en réponse au traitement par le dulaglutide à 0,75 mg a été plus faible (7,5 %) que dans les autres groupes de traitement : dulaglutide à 1,5 mg (11,8 %), sitagliptine (10,2 %) et placebo/sitagliptine (9,0 %). Dans l'étude AWARD-6, sur une période de 26 semaines, un pourcentage plus élevé de patients traités par le liraglutide à 1,8 mg (3,7 %) a présenté un EIG, comparativement aux patients recevant le dulaglutide à 1,5 mg (1,7 %).

Dans l'étude AWARD-5, dans chaque groupe de traitement, un pourcentage équivalent d'au moins 20 % des sujets a abandonné l'étude avant le 24^e mois en raison d'un décès ou d'un EI. Dans l'étude AWARD-6, la fréquence des EI ayant mené à l'interruption du traitement à l'étude a été plus faible dans le groupe recevant le dulaglutide à 1,5 mg (2,0 %) que dans celui traité par le liraglutide à 1,8 mg (4,7 %). Les patients traités par le dulaglutide à 1,5 mg (4,3 %) ont cependant été plus nombreux à se retirer de l'étude avant la 26^e semaine pour cause d'EI que les patients recevant le liraglutide à 1,8 mg (1,7 %).

Sur la période de 24 mois de la durée de l'étude AWARD-5, la proportion de patients ayant présenté des épisodes d'hypoglycémie (glucose plasmatique [GP] \leq 3,9 mmol/L) était de 4,5 % (placebo/sitagliptine) et de 12,8 % (dulaglutide à 1,5 mg). Les patients du groupe du dulaglutide à 1,5 mg ont été plus nombreux à connaître des épisodes d'hypoglycémie et d'hypoglycémie symptomatique documentée que ceux du groupe recevant le dulaglutide à 0,75 mg. On n'a relevé aucune différence dans la proportion des patients ayant présenté d'autres effets indésirables notables, notamment des réactions au point d'injection, une pancréatite, un cancer du pancréas ou de la thyroïde, et ce, dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude AWARD-6, sur la période de traitement de 26 semaines, les patients traités par le dulaglutide à 1,5 mg (8,7 %) ont été plus nombreux à souffrir d'épisodes d'hypoglycémie que ceux recevant le liraglutide à 1,8 mg (5,7 %). Aucune différence dans la proportion des patients ayant éprouvé d'autres effets indésirables notables n'est apparue entre les deux groupes de traitement.

Traitement de troisième intention

Au cours de l'étude AWARD-2, sur la période de traitement de 78 semaines, environ 70 % des patients de chaque groupe de traitement a éprouvé un EI, dont les plus courants étaient la diarrhée et les nausées, qui sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant une des deux doses de dulaglutide que chez ceux traités par l'insuline glargine. Les patients recevant la dose la plus forte de dulaglutide ont été plus nombreux à éprouver des EI, tels que diarrhée, nausées, rhinopharyngite et céphalées que ceux prenant la dose plus faible. Le pourcentage de patients souffrant de rhinopharyngite était toutefois plus élevé dans le groupe traité par l'insuline glargine que dans les groupes recevant chacune des doses de dulaglutide.

Au moins 10 % des patients de chaque groupe de traitement ont présenté un EIG au cours de la période d'étude de 78 semaines. Les patients recevant l'insuline glargine ont été plus nombreux (12,2 %) à souffrir d'un EIG que ceux des deux groupes posologiques de traitement par le dulaglutide (0,75 mg : 10,3 %; 1,5 mg : 11,7 %).

Aucun patient sous insuline glargine n'a interrompu le médicament à l'étude en raison d'un EI, contrairement à environ 6 % des patients dans les groupes recevant chacune des doses de dulaglutide. Les patients prenant du dulaglutide, quelle que soit la dose, ont été plus nombreux à abandonner l'étude pour cause d'EI avant la 78^e semaine, comparativement aux patients recevant l'insuline glargine.

Dans chaque groupe de traitement, plus de la moitié des patients a éprouvé des épisodes d'hypoglycémie ($GP \leq 3,9$ mmol/L), mais la proportion était plus élevée dans le groupe traité par l'insuline glargine (71,4 %) que dans les deux groupes posologiques de traitement par le dulaglutide (56,6 % pour la dose de 0,75 mg et 58,6 % pour la dose de 1,5 mg). Cette tendance concorde avec les résultats observés dans les trois groupes de traitement relativement à l'incidence des épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentée et d'hypoglycémie nocturne. Il n'a pas semblé y avoir de différence dans la proportion des patients ayant souffert d'autres effets indésirables notables entre les groupes.

Cout et rentabilité

Au prix indiqué de 47,95 \$ pour un stylo prérempli de 0,75 mg/0,5 ml ou de 1,5 mg/0,5 ml, le cout journalier du traitement par le dulaglutide (6,85 \$) est comparable à celui d'autres agonistes du GLP-1 comme le liraglutide à 1,8 mg (6,85 \$) et l'exénatide (Bydureon) à 2 mg (6,85 \$, administration hebdomadaire), mais plus élevé que celui du liraglutide à 1,2 mg (4,57 \$), de l'exénatide (Byetta) à 5 µg ou à 10 µg (3,99 \$, administration biquotidienne), des inhibiteurs de la DPP-4 (2,25 à 2,98 \$, dose quotidienne), des inhibiteurs du SGLT2 (2,45 \$ à 2,70 \$, dose quotidienne), des insulines (2,26 \$ à 6,19 \$ par ml), de la metformine (0,18 \$, dose quotidienne) et des sulfonyles (jusqu'à 0,43 \$ par dose quotidienne).

Le fabricant a soumis une analyse cout-utilité du dulaglutide dans le cadre de son administration en adjonction à la metformine ou à l'association de metformine et d'une sulfonyle en utilisant comme résultats ceux du modèle d'étude prospective du diabète menée au Royaume-Uni (UKPDS pour *United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Dans le cas d'un traitement de deuxième intention (association de dulaglutide et de metformine), le dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg a été comparé aux sulfonyles, à l'insuline basale, à l'insuline biphasique et à d'autres analogues du GLP-1. Dans le cas d'un traitement de

troisième intention (combinaison de dulaglutide, de metformine et d'une sulfonilurée), le dulaglutide à 0,75 mg et à 1,5 mg a été comparé à l'insuline glargine, aux insulines biphasiques et à d'autres analogues du GLP-1. L'analyse a été menée sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie d'un patient (jusqu'à 40 ans) et a adopté la perspective d'un payeur public canadien. Les données cliniques prises en compte pour les comparaisons d'intérêt provenaient d'essais cliniques portant sur le dulaglutide ou de MAR.

Dans le contexte d'un traitement de deuxième intention, les RCUD du dulaglutide par AVAQ varient de 104 402 \$ à 126 049 \$ par comparaison avec ceux de l'insuline basale; de 9 101 \$ à 9 356 \$ par rapport à ceux de l'insuline biphasique et de 165 971 \$ à 185 013 \$ par rapport à ceux des sulfonilurées. Selon la source des données cliniques et lorsqu'on compare le dulaglutide à d'autres analogues du GLP-1, celui-ci coûte moins cher et est associé à des bienfaits légèrement supérieurs ou inférieurs. Dans le cadre d'un traitement de troisième intention, les RCUD du dulaglutide par AVAQ varient de 56 016 \$ à 66 674 \$, par comparaison avec ceux relatifs à l'insuline glargine et de 10 820 \$ à 11 740 \$ par rapport à ceux associés aux insulines biphasiques. Le dulaglutide domine (moins cher et plus efficace) par rapport à d'autres analogues du GLP-1.

Le PCEM a relevé certains aspects importants de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- Comparaison avec les analogues du GLP-1 : une analyse de minimisation des coûts s'avère plus appropriée qu'une analyse coût-utilité pour évaluer la rentabilité du dulaglutide par rapport à celle d'autres analogues du GLP-1, si l'on tient compte de l'absence de différences significatives associées aux résultats cliniques présentés dans la MAR soumise par le fabricant. Le PCEM a également noté qu'il est possible d'obtenir le liraglutide à un prix public inférieur à celui utilisé par le fabricant.
- Incertitude rattachée aux coefficients d'utilité : le fabricant a attribué à l'augmentation de l'indice de masse corporelle un coefficient d'utilité plus élevé que celui utilisé dans les analyses précédentes de l'ACMTS. Il a également appliqué un coefficient d'inutilité à l'autosurveillance de la glycémie (ASG) à partir d'une source indéterminée dont la validité est incertaine.
- Choix de l'insuline basale : le fabricant a uniquement comparé le dulaglutide à l'insuline glargine; l'ACMTS recommande toutefois d'utiliser l'insuline isophane chez la plupart des patients qui nécessitent un traitement de troisième intention. Il est à noter également que certains régimes publics d'assurance médicaments adhérant au PCEM ne remboursent l'insuline glargine de façon restrictive qu'à condition que le patient ait déjà essayé l'insuline isophane.
- Comparateurs administrés par voie orale : la plupart des comparateurs oraux ont été exclus des analyses, car on a supposé que le traitement par le dulaglutide visait principalement à remplacer d'autres médicaments injectables (c.-à-d. des schémas à base d'insuline et des analogues du GLP-1). Le PCEM considère cependant comme pertinents les autres comparateurs administrés par voie orale.

Pour les traitements de deuxième et de troisième intention qui associent des inhibiteurs de la DPP-4 et des inhibiteurs du SGLT2, les analyses de référence du PCEM ont tenu du compte du prix révisé du liraglutide, du coefficient de désutilité associé au gain de poids précédemment utilisé dans les rapports de l'ACMTS, mais elles ont exclu la valeur de désutilité liée à l'ASG.

Les RCUD de référence établis par le PCEM pour l'emploi du dulaglutide en traitement de troisième intention sont les suivants :

- 293 000 \$ à 512 000 \$ par AVAQ comparativement à l'insuline basale
- 13 000 \$ environ par AVAQ comparativement aux insulines biphasiques
- 245 000 \$ à 278 000 \$ par AVAQ comparativement aux sulfonyles
- 741 000 \$ à 1,5 million \$ par AVAQ comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4
- 871 000 \$ à 2,6 millions \$ par AVAQ comparativement aux inhibiteurs du SGLT2.

Les RCUD de référence établis par le PCEM pour l'emploi du dulaglutide en traitement de troisième intention sont les suivants :

- 123 000 \$ à 182 000 \$ par AVAQ comparativement à l'insuline glargine
- 192 000 \$ à 243 000 \$ par AVAQ comparativement à l'insuline isophane
- 29 000 \$ environ par AVAQ comparativement aux insulines biphasiques
- 304 000 \$ à 468 000 \$ par AVAQ comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4
- 423 000 \$ à 846 000 \$ par AVAQ comparativement aux inhibiteurs du SGLT2.

Pour que le prix du dulaglutide soit considéré comme avantageux par rapport à celui d'une sulfonyle en traitement de deuxième intention, ou par rapport à un inhibiteur de la DPP-4 ou du SGLT2 en traitement de deuxième et de troisième intention, il faudrait le réduire d'au moins 50 %. D'après le scénario de référence du PCEM, le prix du dulaglutide devrait faire l'objet d'une baisse égale ou supérieure à 25 % pour être considéré comme rentable par rapport à l'insuline glargine et d'une baisse encore plus importante par rapport à l'insuline isophane.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^r Harindra Wijesundera.

Réunion du 18 mai 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de ces renseignements conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité du PCEM*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne un patient particulier ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial ou du fabricant du médicament.