

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Sémaglutide (Wegovy)

Indication : Comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obésité);
- 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un état comorbide lié au poids, par exemple l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil.

Promoteur : Novo Nordisk Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Wegovy?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Wegovy dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Bien que les résultats de quatre essais cliniques montrent que la perte de poids chez les patients ayant reçu Wegovy durant 68 semaines est supérieure à celle chez les patients ayant reçu un placebo, il n'y a pas de données probantes indiquant que cette perte de poids est associée à des améliorations d'états comorbides liés au poids (p. ex. complications cardiovasculaires, arthrose [la forme la plus courante d'arthrite] et apnée du sommeil) puisque ces états n'ont pas été examinés.
- Bien que les résultats montrent des améliorations de la qualité de vie liée à la santé, la différence minimale importante n'est pas atteinte et on ne sait pas si les différences sont d'importance clinique.
- Wegovy est efficace jusqu'à deux années pour la perte de poids et présente pour cette période un profil d'effets secondaires acceptable. Toutefois, on ne sait pas s'il répond aux besoins des patients quant à l'amélioration des états comorbides liés au poids et de la qualité de vie liée à la santé.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le surpoids et l'obésité?

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui peut nuire à la santé; l'obésité correspond à une gamme d'indices de masse corporelle (IMC) plus élevée que le surpoids. L'obésité est associée à une augmentation des risques de tout un éventail de maladies et de problèmes de santé chroniques, dont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les calculs biliaires, le reflux gastro-œsophagien, le cancer, ainsi que les troubles psychologiques et psychiatriques. On estime qu'au Canada 67 % des hommes et 54 % des femmes sont en surpoids ou obèses.

Besoins non comblés en contexte de surpoids ou d'obésité

Un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques qui améliorent les états comorbides liés au poids (p. ex. diabète, complications cardiovasculaires et apnée du sommeil), font perdre du poids, présentent un profil d'effets secondaires acceptable et procurent un bénéfice à long terme.

Combien coûte Wegovy?

On s'attend à ce que le traitement par Wegovy coûte annuellement environ 4 726 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du sémaglutide comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de 30 kg/m² ou plus (obésité) ou de 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un état comorbide lié au poids, par exemple l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil.

Justification

Les données probantes issues de quatre essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu contre placebo montrent qu'un traitement par le sémaglutide à 2,4 mg en injection entraîne une réduction du poids corporel chez les personnes ayant un IMC initial de 30 kg/m² ou plus (obésité) ou de 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un état comorbide lié au poids, mais n'entraîne pas d'amélioration ni de prévention des états comorbides liés au poids. Les essais STEP 1 (N = 1 961), STEP 2 (N = 1 210), STEP 3 (N = 611) et STEP 4 (N = 803) indiquent que l'administration hebdomadaire de sémaglutide à 2,4 mg, pendant 68 semaines, comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue, est associée à des améliorations statistiquement significatives du pourcentage de variation du poids corporel par rapport aux valeurs de départ et au placebo, ce qui correspond à des différences moyennes entre les groupes de -6,21 % à -14,75 %. En outre, les essais STEP 1, STEP 2 et STEP 3 font état d'augmentations statistiquement significatives de la proportion de patients atteignant une réduction d'au moins 5 %, 10 % et 15 % du poids corporel. Les états comorbides comme les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, l'arthrose et l'apnée obstructive du sommeil ne faisaient pas partie des critères d'évaluation des essais STEP. Bien que le traitement par le sémaglutide, comparativement au placebo, ait donné lieu à des améliorations statistiquement significatives du score de fonctionnement physique au questionnaire abrégé SF-36 (*36-Item Short Form Survey*) et au questionnaire IWQOL-Lite CT (*Impact of Weight on Quality of Life Lite for Clinical Trials scale*), la différence minimale importante (DMI) n'a pas été atteinte pour le questionnaire SF-36, et est inconnue pour l'échelle IWQOL-Lite CT. Les patients expriment le besoin de traitements faciles à administrer, présentant moins d'effets secondaires et efficaces pour accroître la perte de poids, réduire les états comorbides liés au poids et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le sémaglutide s'est révélé efficace jusqu'à deux années pour la perte de poids et présente pour cette période un profil d'effets secondaires acceptable. Toutefois, on ne sait pas si cette perte de poids est associée à l'amélioration des états comorbides liés au poids et à la qualité de vie liée à la santé.

Points de discussion

- Les commentaires des patients et des cliniciens mettent en avant l'importance de la perte de poids en tant que résultat en soi. Cependant, les patients considèrent également que l'amélioration des états comorbides liés au poids et de la QVLS sont des résultats importants, qui ne semblent pas comblés de manière adéquate d'après les données probantes.

- Les données probantes dont on dispose à l'heure actuelle faisant état d'une association entre la réduction du poids corporel par la pharmacothérapie et l'amélioration des états comorbides liés au poids sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'incidence possible sur les états comorbides liés au poids des réductions de poids atteintes avec le sémaglutide dans les essais STEP.
- L'étude SELECT, en cours, compare le sémaglutide à 2,4 mg en injection et un placebo dans la prévention des événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez des patients en surpoids ou obèses atteints d'une maladie cardiovasculaire établie, mais pas de diabète. Les résultats de cette étude permettront de combler le manque de données probantes sur les effets de l'administration hebdomadaire de sémaglutide à 2,4 mg sur les résultats sur le plan de la santé cardiovasculaire dans la population indiquée.
- La normalisation des paramètres glycémiques chez les patients atteints de prédiabète au départ a été évaluée en tant que critère exploratoire dans les essais STEP 1, STEP 3 et STEP 4, ce qui limite l'interprétation des résultats et l'évaluation précise de l'incidence de la réduction du poids sur ce critère, étant donné que le sémaglutide a des effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose chez les personnes atteintes de diabète, qui sont indépendants de la réduction de poids.
- L'efficacité du sémaglutide à 2,4 mg en injection est probablement optimisée lorsque l'on combine ce traitement à des changements de mode de vie et de comportements, ce qui correspond aux conditions dans lesquelles il a été administré au cours des essais cliniques. Cependant, les programmes structurés de gestion du poids ne sont pas largement accessibles au Canada, et on ne peut clairement établir s'il est possible de généraliser les résultats des essais à la pratique clinique canadienne. De plus, si l'on cible uniquement le remboursement des médicaments dont le prix est élevé, les coûts de substitution pourraient compromettre la mise en œuvre appropriée de tels programmes.
- Le manque de données sur l'efficacité clinique du traitement par le sémaglutide à 2,4 mg en injection au-delà de 2 ans, dans l'essai STEP 5 (N = 304), crée aussi une incertitude, car l'obésité et le surpoids sont des états chroniques pouvant nécessiter d'administrer ce traitement pendant une durée indéterminée.
- Bien que l'essai STEP 8 (N = 338) montre que le sémaglutide est associé à des réductions du poids statistiquement significatives par rapport au liraglutide, l'insu n'a été appliqué qu'aux comparaisons entre chaque traitement actif et le placebo et non aux comparaisons entre le sémaglutide et le liraglutide, ce qui introduit une certaine incertitude quant à l'efficacité comparative du sémaglutide et du liraglutide.
- Le promoteur a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI) entre le sémaglutide à 2,4 mg en injection et d'autres traitements indiqués dans la gestion du poids chez les personnes en surpoids ou obèses, [REDACTED]. Toutefois, les limites de la CTI, notamment l'hétérogénéité des [REDACTED], les plans et les analyses statistiques des essais retenus ainsi que [REDACTED], sont telles qu'il est impossible d'en tirer des conclusions.

Contexte

L'Organisation mondiale de la santé définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse, qui peut nuire à la santé. Un IMC de 25 kg/m² ou plus correspond au surpoids et un IMC de 30 kg/m² ou plus correspond à l'obésité. Selon l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (2019), 35,5 % des adultes de 18 à 79 ans sont en surpoids et 24,3 % sont obèses, et selon le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GÉCSP), 67 % des Canadiens et 54 % des Canadiennes sont en surpoids ou obèses. L'obésité est associée à une foule d'états comorbides, notamment à un risque de diabète de type 2, de certains cancers, d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires et de calculs biliaires, de même que de troubles psychologiques et psychiatriques.

La gestion du surpoids et de l'obésité est une intervention multidimensionnelle faisant appel à des modifications de l'activité physique et des comportements, en plus de la thérapie nutritionnelle médicale. Selon les *Lignes directrices canadiennes de pratique clinique pour l'obésité chez l'adulte*, la pharmacothérapie ciblant le surpoids ou l'obésité n'est indiquée que chez les personnes ayant un IMC de 30 kg/m² ou plus, ou chez les personnes ayant un IMC de 27 kg/m² ou plus qui présentent au moins un état comorbide lié au poids.

Santé Canada a autorisé l'emploi du sémaglutide à 2,4 mg en injection comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un IMC initial de 30 kg/m² ou plus (obésité) ou de 27 kg/m² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un état comorbide lié au poids comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil. Le promoteur a demandé le remboursement du sémaglutide comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un IMC initial de 35 kg/m² ou plus atteint de prédiabète. Le sémaglutide est un agoniste du récepteur du peptide 1 (GPL-1) analogue au glucagon. Il est offert à une dose de 2,4 mg en solution pour injection sous-cutanée dans un stylo prérempli, et la posologie recommandée dans la monographie est de 2,4 mg une fois par semaine. À l'heure actuelle, trois autres médicaments sont autorisés dans la gestion du poids à long terme au Canada : l'orlistat, le liraglutide et l'association de bupropion et de naltrexone.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique de quatre ECR menés à double insu contre placebo et d'un ECR comparant le sémaglutide au liraglutide et à un placebo chez des patients ayant un IMC de 30 kg/m² ou plus, ou de 27 kg/m² ou plus en présence d'au moins un état comorbide lié au poids (y compris un ECR mené chez des patients atteints de diabète de type 2);
- l'examen d'une comparaison indirecte de traitements (CTI) portant sur le sémaglutide et les pharmacothérapies utilisées dans la gestion du poids chez les patients en surpoids ou obèses;

- l'examen d'un ECR mené à double insu contre placebo, de durée plus longue, mené chez des patients ayant un IMC de 30 kg/m² ou plus, ou de 27 kg/m² ou plus en présence d'au moins un état comorbide lié au poids;
- les points de vue des patients recueillis par cinq groupes de défense des intérêts de patients, la Société gastro-intestinale, Obésité Canada, la Fondation canadienne du foie, Diabète Canada et Obesity Matters;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinique possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du surpoids et de l'obésité;
- les commentaires de quatre groupes de cliniciens, du Calgary Weight Management Centre, du Centre de médecine métabolique de Lanaudière, d'Obésité Canada et de l'Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, la Société gastro-intestinale, Diabète Canada et Obesity Matters ont soumis chacun un compte rendu et deux autres groupes de défense des patients, Obésité Canada et la Fondation canadienne du foie ont soumis un compte rendu conjoint. La Société gastro-intestinale est un organisme de bienfaisance national qui s'engage à fournir aux Canadiens des renseignements fiables sur le plan médical, sans messages publicitaires, portant sur les affections et les troubles intestinaux et hépatiques, dont l'obésité. Les données recueillies dans ce compte rendu proviennent de diverses sources, dont des discussions individuelles avec des patients et des aidants, des résultats d'études publiées et un sondage mené auprès de personnes atteintes d'obésité entre le 6 octobre 2020 et le 10 janvier 2021. Le sondage a été diffusé à l'échelle mondiale, mais la majorité (96 %) des 2 050 répondants étaient au Canada. Obésité Canada et la Fondation canadienne du foie ont transmis un compte rendu conjoint. Obésité Canada, le principal organisme de bienfaisance enregistré axé sur l'obésité au pays, regroupe des professionnels de la santé, des chercheurs, des stagiaires, des étudiants, des responsables de politiques publiques et des personnes vivant avec l'obésité au Canada. La Fondation canadienne du foie se consacre à soutenir l'éducation et la recherche sur toutes les formes de maladies du foie. Les données recueillies dans le compte rendu conjoint d'Obésité Canada et de la Fondation canadienne du foie ont été obtenues à partir d'un sondage réalisé entre février et mars 2022, qui a été distribué dans leurs réseaux, dans les médias sociaux, par l'entremise de listes d'envoi de bulletins d'information et au sein de la communauté de soutien aux patients en ligne d'Obésité Canada. En tout, 109 réponses de personnes atteintes d'obésité au Canada ont été reçues. Plus de la moitié des répondants (66 %) prenaient ou avaient déjà pris des médicaments sur ordonnance pour la gestion de l'obésité, notamment le sémaglutide dans 57 % des cas. Diabète Canada est un organisme de bienfaisance national œuvrant dans le domaine de la santé qui représente des millions de Canadiens et Canadiennes touchés par le diabète et lutte contre cette maladie en aidant les personnes touchées à mener une vie saine, en prévenant l'apparition du diabète et de ses conséquences, et en se mobilisant pour la découverte d'un traitement curatif. Son compte rendu compile les commentaires de patients ayant répondu à un sondage en ligne en mars 2022. En tout,

29 personnes au Canada y ont participé, dont 3 ont indiqué être atteintes de prédiabète et 26, de diabète de type 2. Parmi les 21 répondants ayant répondu à la question concernant le surpoids ou l'obésité, 19 (90 %) ont déclaré être atteints de l'un ou l'autre de ces états. Deux personnes avaient déjà pris le médicament à l'étude. Obesity Matters regroupe des personnes ayant des expériences et des préoccupations communes. Obesity Matters offre aux communautés de partout au Canada l'occasion d'échanger leurs sentiments, leurs expériences et leurs stratégies d'adaptation, et leur offre du soutien afin de leur donner les moyens d'agir et de demander de l'aide. Le compte rendu transmis par Obesity Matters, qui contient également une vidéo, s'appuie sur un sondage réalisé entre le 2 et le 15 mars 2022 auprès de 104 répondants.

Les quatre comptes rendus indiquent que le surpoids et l'obésité touchent de nombreux aspects de la vie, et que les patients présentent habituellement plusieurs états comorbides, comme l'arthrite, l'hypertension, l'apnée du sommeil, le reflux gastro-œsophagien, le syndrome du côlon irritable, l'hypercholestérolémie, le diabète, la stéatose hépatique, l'asthme, l'arthrose, l'infertilité, les cancers et les problèmes de santé mentale. Le surpoids et l'obésité peuvent avoir de multiples répercussions négatives, notamment sur la douleur et la mobilité, les activités habituelles, l'image de soi, ainsi que sur les familles et les relations des patients. La stigmatisation associée au surpoids et à l'obésité et la discrimination de la part des médecins et des employeurs sont des sujets qui reviennent souvent dans les commentaires des patients. En ce qui concerne les options actuelles de gestion du poids, la pharmacothérapie est très limitée, et les médicaments offerts ne sont pas remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics ou ne le sont que partiellement par les régimes privés. Selon les patients, ces médicaments ont des effets secondaires, tels que les nausées, la diarrhée, la constipation et les maux de tête, et par conséquent, il est important de pouvoir disposer d'un médicament pour la gestion du poids, qui est efficace à long terme, présente moins d'effets secondaires, est abordable et facile à administrer. Les groupes de défense des intérêts des patients rapportent d'autres résultats ayant de l'importance aux yeux des personnes atteintes de surpoids ou d'obésité, comme la perte de poids, l'atténuation des états comorbides liés au poids et l'amélioration de la QVLS.

Dans le compte rendu transmis par la Société gastro-intestinale, les patients qui avaient essayé le sémaglutide ont trouvé plus facile d'adhérer aux modifications du mode de vie pendant la prise du médicament. Dans le compte rendu de Diabète Canada, deux personnes avaient essayé le sémaglutide à 2,4 mg en injection et indiqué qu'elles avaient pu maintenir leur poids ou perdre du poids, et atteindre les valeurs glycémiques cibles, plus facilement, tout en rapportant une atténuation des effets secondaires gastro-intestinaux (GI) pour l'une d'elles par opposition à une nette aggravation de ces effets, pour l'autre. Dans le compte rendu conjoint d'Obésité Canada et de la Fondation canadienne du foie, une personne a décrit le sémaglutide comme étant très efficace, lui ayant permis d'augmenter son niveau d'énergie et de réduire la prise de médicaments nécessaire pour maîtriser sa pression artérielle et sa cholestérolémie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Voici les observations du clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen :

Les traitements actuels ne tiennent pas pleinement compte des multiples facettes de l'obésité, car ils ne ciblent que certaines voies dont on sait qu'elles interviennent dans la gestion du poids. Le traitement par le sémaglutide serait probablement le plus bénéfique chez les personnes qui éprouvent une envie impérieuse de manger et ont de la difficulté à réduire la taille des portions; bénéfique, dans une certaine mesure, chez la plupart de celles qui tolèrent le médicament, et le moins bénéfique chez celles qui ne signalent pas de problèmes liés à la faim et à l'hyperphagie.

Les personnes qui ont le plus besoin d'une intervention pharmacologique sont celles qui présentent des états comorbides liés au poids. La réponse au traitement doit être évaluée par la mesure des marqueurs servant à surveiller l'amélioration des états comorbides liés au poids, comme le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). En ce qui concerne l'arrêt du traitement, l'une des principales indications est la formation de calculs biliaires, ou l'échec du traitement (prise de poids ou maintien).

La question de savoir si l'on peut poursuivre le traitement par le sémaglutide immédiatement après une chirurgie bariatrique dans le cas où le patient prenait déjà ce médicament n'a pas fait l'objet d'études approfondies; les pratiques à cet égard diffèrent probablement entre les centres chirurgicaux.

Groupes de cliniciens

Quatre groupes de cliniciens ont fourni des commentaires, le Calgary Weight Management Centre, le Centre de médecine métabolique de Lanaudière, ainsi qu'Obésité Canada et l'Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques qui ont transmis un compte rendu conjoint. Les commentaires des groupes de cliniciens concordent avec ceux du clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen. Selon les groupes de cliniciens, le sémaglutide à 2,4 mg en injection pourrait remplacer le liraglutide et l'association de naltrexone et de bupropion chez de nombreux patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du sémaglutide :

- amorce du traitement;
- poursuite ou renouvellement;
- cessation du traitement;
- généralisabilité des populations des essais aux populations des provinces et territoires;
- prestation des soins;
- aspects systémiques et économiques.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Quatre ECR menés à double insu contre placebo, STEP 1 (N = 1 961), STEP 2 (N = 1 210), STEP 3 (N = 611) et STEP 4 (N = 803), comparent le sémaglutide administré à raison de 2,4 mg une fois par semaine à un placebo, et un ECR mené en mode ouvert, compare le sémaglutide à 2,4 mg une fois par semaine au liraglutide et à un placebo (STEP 8, N = 338), pendant 68 semaines. Tous les patients dans les études incluses sont atteints de surpoids (IMC de 27 kg/m² ou plus et au moins un état comorbide lié au poids) ou d'obésité (IMC de 30 kg/m² ou plus), et ceux inscrits à l'essai STEP 2 présentent également un diabète de type 2. Tous les essais sont des études multicentriques, financées par le promoteur, et deux essais (STEP 1 et STEP 2) sont menés dans des centres canadiens. L'essai STEP 4 comprend une période de rodage de 20 semaines précédant la répartition aléatoire, au cours de laquelle tous les patients reçoivent des doses croissantes de sémaglutide jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 2,4 mg une fois par semaine. Tous les patients ayant participé aux essais STEP reçoivent des conseils concernant l'alimentation et l'activité physique. Dans l'essai STEP 3, les patients suivent un régime hypocalorique (de 1 000 à 1 200 kcal par jour) pendant les 8 premières semaines, puis passent graduellement à un régime hypocalorique moins strict composé d'aliments traditionnels. Dans l'essai STEP 8, l'insu n'est appliqué qu'aux comparaisons entre le traitement actif et le placebo, et non entre le sémaglutide et le liraglutide. L'un des principaux critères d'évaluation est le pourcentage de réduction du poids corporel entre le début de l'essai et la semaine 68 dans tous les essais, et l'autre, l'atteinte d'une réduction d'au moins 5 % du poids corporel à la semaine 68 dans les essais STEP 1, STEP 2 et STEP 3. Les autres critères d'évaluation secondaires de confirmation faisant l'objet d'ajustements tenant compte des comparaisons multiples sont la proportion de patients atteignant une réduction égale ou supérieure à 10 % (3 essais), à 15 % (3 essais) ou à 20 % (1 essai) du poids corporel à la semaine 68, et la variation du score de fonctionnement physique entre le début de l'essai et la semaine 68 (4 essais) d'après le questionnaire SF-36 v2 qui évalue le fonctionnement récent.

Dans tous les essais, l'âge moyen des patients varie de 46 à 49 ans, sauf dans l'essai STEP 2, où il est de 55 ans. La majorité des patients sont des femmes, sauf dans l'essai STEP 2 où il y a un pourcentage équivalent d'hommes et de femmes. Dans tous les essais, la grande majorité des patients sont blancs (75 % à 93 %), à l'exception de l'essai STEP 2 où environ 60 % sont blancs et 27 %, asiatiques. Le poids corporel de départ est d'environ 105 kg dans les essais STEP 1, STEP 3 et STEP 8; il est légèrement inférieur (environ 100 kg) dans l'essai STEP 2 qui porte sur les patients atteints de diabète de type 2, et le plus faible dans l'essai STEP 4, à la fin de la période de rodage (environ 96 kg). Le taux initial d'HbA1c est d'environ 5,7 % dans les essais STEP 1 et STEP 3; de 5,5 % dans l'essai STEP 8; de 5,4 % dans l'essai STEP 4, qui comprend la période de rodage; et est beaucoup plus élevé dans l'essai STEP 2 (8,1 %), qui a recruté des patients atteints de diabète de type 2.

Efficacité

Poids corporel

Le pourcentage de variation du poids corporel entre le début de l'essai et la semaine 68 constitue un critère d'évaluation principal dans tous les essais. On observe une différence statistiquement significative quant à ce pourcentage entre le sémaglutide et le placebo dans les essais STEP 1 (différence entre les groupes de -12,44 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -13,37 % à -11,51 %; $p < 0,0001$), STEP 2 (différence entre les groupes de -6,21 %; IC à 95 % de -7,28 % à -5,15 %; $p < 0,0001$), STEP 3 (différence entre les groupes de -10,27 %; IC à 95 % de -11,97 % à -8,57 %; $p < 0,0001$) et STEP 4 (différence entre les groupes de -14,75 %; IC à 95 % de -16,00 % à -13,50 %; $P < 0,0001$). Dans l'essai STEP 8 qui compare le sémaglutide au liraglutide, la différence est également statistiquement significative (différence entre les groupes de -9,4 %; IC à 95 % de -12,0 % à -6,8 %; $p < 0,001$).

Dans les essais STEP 1, STEP 2 et STEP 3, l'un des principaux critères d'évaluation est la proportion de patients obtenant une réduction du poids corporel de 5 % entre le début de l'essai et la semaine 68, proportion qui est plus élevée avec le sémaglutide qu'avec le placebo (STEP 1 : rapport de cotes [RC] de 11,22; IC à 95 % de 8,88 à 14,19; $p < 0,0001$, STEP 2 : RC de 4,88; IC à 95 % de 3,58 à 6,64; $p < 0,0001$ et STEP 3 : RC de 6,11; IC à 95 % de 4,04 à 9,26; $p < 0,0001$). Dans l'essai STEP 4, où il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire complémentaire, le RC entre les groupes du sémaglutide et du placebo est de 8,52 (IC à 95 % de 5,93 à 12,24).

Dans l'essai STEP 8, les critères secondaires de confirmation évaluent la proportion de patients atteignant une réduction du poids corporel d'au moins 10 % (RC de 6,3; IC à 95 % de 3,5 à 11,2; $p < 0,001$), 15 % (RC de 7,9; IC à 95 % de 4,1 à 15,4; $p < 0,0001$) et 20 % (RC de 8,2; IC à 95 % de 3,5 à 19,1; $p < 0,0001$); cette proportion est plus élevée dans le groupe du sémaglutide que dans celui du liraglutide. Dans les essais STEP 1, STEP 2 et STEP 3, les différences quant à la proportion de patients atteignant une réduction de poids d'au moins 10 %, 15 % et 20 % sont également statistiquement significatives et sont favorables au sémaglutide par rapport au placebo.

La demande de remboursement du promoteur vise les patients ayant un IMC de 35 kg/m² ou plus et qui sont prédiabétiques. Cette population n'a pas fait l'objet d'une analyse planifiée par sous-groupes dans le cadre des essais inclus, bien que le promoteur ait effectué cette analyse à postériori [REDACTED] chez les patients ayant un IMC de 35 kg/m² ou plus et qui sont prédiabétiques selon la définition de l'America Diabetes Association (ADA). Le pourcentage moyen de variation du poids corporel par rapport au début dans ce sous-groupe est de [REDACTED] comparativement au placebo. En tout, [REDACTED] des patients traités par le sémaglutide ([REDACTED] avec le placebo) dans ce sous-groupe ont perdu au moins 5 % de leur poids, ce qui semble concorder avec les résultats rapportés pour l'ensemble de la population en [REDACTED].

Dans les essais STEP 1, STEP 2, STEP 3 et STEP 4, la variation du tour de taille entre le début de l'essai et la semaine 68 constitue également un critère d'évaluation secondaire complémentaire. Par rapport au placebo, le sémaglutide permet de réduire le tour de taille moyen (STEP 1 : différence de -9,42 cm; IC à 95 % de -10,30 à -8,53; $p < 0,0001$; STEP 2 : différence de -4,88 cm; IC à 95 % de -5,97 à -3,79; $p < 0,0001$; STEP 3 : différence de -8,34 cm; IC à 95 % de -10,08 à -6,59; $p < 0,0001$; STEP 4 : différence de -9,74 cm; IC à 95 % de -10,94 à -8,54; $p < 0,0001$). Dans l'essai STEP 8, la variation entre le début de l'essai et la semaine 68

est un critère d'évaluation secondaire complémentaire, pour lequel on observe une différence de -6,6 cm (IC à 95 % de -9,1 à -4,2) entre le sémaglutide et le liraglutide.

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée au moyen du score de fonctionnement physique au questionnaire SF36 dans les essais STEP 1, STEP 2, STEP 3 et STEP 4. Dans chacun de ces essais, la variation moyenne du fonctionnement physique par rapport au début de l'essai représente un critère d'évaluation secondaire de confirmation. On observe une amélioration statistiquement significative du fonctionnement physique avec le sémaglutide comparativement au placebo dans tous les essais (STEP 1 : 1,80, IC à 95 % de 1,18 à 2,42; $p < 0,0001$; STEP 2 : 1,52, IC à 95 % de 0,44 à 2,61; $p = 0,0061$; STEP 4 : 2,45, IC à 95 % de 1,59 à 3,32; $p < 0,0001$) sauf dans l'essai STEP 3, où la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative (0,84; IC à 95 % de -0,23 à 1,92; $p = 0,1249$). La DMI pour le score du fonctionnement physique obtenu avec l'outil SF36 est de 3.

Les réponses concernant le score de fonctionnement physique au questionnaire IWQOL-Lite sont rapportées en tant que critères d'évaluation secondaires de confirmation dans les essais STEP 1 et STEP 2. La différence entre le sémaglutide et le placebo quant à la variation moyenne du fonctionnement physique entre le début de l'essai et la semaine 68 est de 9,43 (IC à 95 % de 7,50 à 11,35; $p < 0,0001$) dans l'essai STEP 1 et de 4,83 (IC à 95 % de 1,79 à 7,86; $p = 0,0018$) dans l'essai STEP 2. La DMI pour cet outil de mesure est inconnue.

Normalisation des paramètres glycémiques

L'état glycémique (normoglycémique, prédiabétique, diabétique) est évalué dans tous les essais, à l'exception de l'essai STEP 2, qui a recruté des patients déjà atteints de diabète de type 2. Dans l'essai STEP 8, chez les patients normoglycémiques au départ, le pourcentage de ceux ayant évolué vers un état prédiabétique est respectivement de [REDACTED] avec le sémaglutide, le liraglutide et le placebo. Aucune évolution vers le diabète n'est rapportée. Dans les essais STEP 1, STEP 3 et STEP 4, 3 % des patients sous sémaglutide dans chacun des essais ont évolué vers un état prédiabétique, alors que de 6 % à 13 % des patients dans le groupe placebo ont évolué vers un état prédiabétique.

Dans l'essai STEP 8, parmi les patients considérés comme prédiabétiques au départ, 90 % de ceux recevant le sémaglutide étaient normoglycémiques à la fin de l'essai, comparativement à 65 % avec le liraglutide et à 13 % avec le placebo. La proportion de patients ayant évolué vers le diabète était de 3 % avec le sémaglutide, de 3 % avec le liraglutide et de 10 % avec le placebo. Dans les essais STEP 1, STEP 3 et STEP 4, de 83 % à 90 % des patients sous sémaglutide sont devenus normoglycémiques, comparativement à 48 % à 68 % avec le placebo. Dans le groupe recevant le sémaglutide, aucun patient n'a progressé vers le diabète dans les essais STEP 3 ou STEP 4, et seulement 1 % des patients sont devenus diabétiques dans l'essai STEP 1, tandis que dans le groupe du placebo [REDACTED] des patients de l'essai STEP 4, 1 % des patients de l'essai STEP 3 et 3 % des patients de l'essai STEP 1 ont évolué vers le diabète.

Effets néfastes (innocuité)

Au cours de l'essai STEP 8, on rapporte au moins un effet indésirable (EI) pendant le traitement chez 95 % des patients des groupes du sémaglutide et du placebo, et chez 96 % des patients du groupe du liraglutide. Les EI les plus courants sont des troubles GI, comme les nausées (sémaglutide : 61 %; liraglutide : 59 %; placebo : 22 %) et la constipation (sémaglutide : 39 %; liraglutide : 32 %; placebo : 24 %). Dans les ECR contre placebo (STEP 1,

STEP 2, STEP 3 et STEP 4), les EI touchent de 88 % à 96 % des patients sous sémaglutide, et de 75 % à 96 % de ceux recevant le placebo. Les troubles GI sont les EI les plus fréquents dans les groupes de ces essais sous sémaglutide, notamment les nausées (sémaglutide : 14 % à 58 %; placebo : 5 % à 22 %) et la diarrhée (sémaglutide : 14 % à 36 %; placebo : 7 % à 22 %).

Dans l'essai STEP 8, 8 % des patients sous sémaglutide, 11 % des patients sous liraglutide et 7 % des patients recevant le placebo rapportent des effets indésirables graves (EIG). Les plus communs sont les néoplasmes bénins, malins et non spécifiés, survenus chez 2 % des patients dans les groupes du sémaglutide et du liraglutide, et chez 1 % des patients dans le groupe du placebo. Dans les ECR contre placebo, on rapporte des EIG chez 8 % à 10 % des patients dans le groupe du sémaglutide et chez 3 % à 9 % des patients dans le groupe du placebo.

Dans l'essai STEP 8, les taux d'abandon définitif du traitement à l'étude pour cause d'EI sont de 3 % dans le groupe sous sémaglutide, de 13 % dans le groupe sous liraglutide et de 4 % dans le groupe du placebo; le motif le plus courant étant les troubles GI, touchant 1 % des patients dans les groupes du sémaglutide et du placebo, et 6 % dans le groupe du liraglutide. Dans les essais STEP 1, STEP 2 et STEP 3, ces taux sont de 6 % à 7 % avec le sémaglutide et de 3 % à 4 % avec le placebo, et dans l'essai STEP 4 où les patients ont été soumis à une période de rodage de 20 semaines, ils sont de 2 % avec le sémaglutide et de 3 % avec le placebo.

On signale tout au plus un décès dans chacun des groupes des différents essais.

Comme indiqué précédemment, les troubles GI sont les plus courants de tous les effets néfastes notables. On signale d'autres effets néfastes notables dans l'essai STEP 8, par exemple les troubles biliaires chez 1 % des patients des groupes du sémaglutide et du placebo, et chez 3 % des patients du groupe du liraglutide. On rapporte un cas de pancréatite aiguë et un cas d'hypoglycémie dans le groupe du liraglutide, mais aucun cas dans les groupes du sémaglutide et du placebo. Parmi les autres effets néfastes notables figurent les troubles cardiovasculaires (CV) (sémaglutide : 13 %; liraglutide : 14 %; placebo : 11 %), les réactions au point d'injection (sémaglutide : 0 %; liraglutide : 11 %; placebo : 6 %) et les troubles psychiatriques (sémaglutide : 6 %; liraglutide : 15 %; placebo : 11 %).

Dans les ECR contre placebo, la fréquence des troubles biliaires varie de 0,2 % à 5 % avec le sémaglutide et de 1 % à 3 % des patients avec le placebo, la lithiase biliaire étant l'EI le plus fréquent (sémaglutide : 0,2 % à 3 %; placebo : 1 % à 3 %). La pancréatite aiguë est rare, touchant entre 0 et 0,2 % des patients dans chaque groupe. On signale des troubles CV chez 5 % à 12 % des patients sous sémaglutide et chez 10 % à 12 % des patients recevant le placebo. Dans les essais STEP 1, STEP 3 et STEP 4, la fréquence des événements CV jugés liés au traitement est de 0,2 % à 2 % avec le sémaglutide et de 0 à 1 % avec le placebo, et celle de l'hypoglycémie, de 0,5 % à 0,6 % avec le sémaglutide et de 0 à 1 % avec le placebo. Dans l'essai STEP 2, où les patients sont également atteints de diabète de type 2, la fréquence des événements CV est de 6 % avec le sémaglutide et de 3 % avec le placebo. Les réactions au point d'injection sont rapportées à une fréquence de 3 % à 5 % avec le sémaglutide et de 2 % à 7 % avec le placebo, et les troubles psychiatriques, à une fréquence de 6 % à 15 % avec le sémaglutide et de 4 % à 13 % avec le placebo.

Évaluation critique

Les essais inclus sont raisonnablement bien menés en ce qui concerne la répartition aléatoire, l'insu et les ajustements visant à tenir compte des comparaisons multiples dans les analyses statistiques. Dans les essais STEP 1, STEP 2, STEP 3 et STEP 4, il est possible que l'insu n'ait pas été strictement maintenu, étant donné le déséquilibre lié aux EI GI, une complication bien connue des agonistes du récepteur du GLP-1 et le fait que le principal critère d'évaluation repose sur une mesure objective et facile à quantifier (perte de poids) que les patients peuvent eux-mêmes effectuer. Dans l'essai STEP 8, qui est le seul ECR contre traitement de référence, il n'y a pas eu d'insu entre les groupes recevant le traitement actif (sémaglutide et liraglutide). Dans l'essai STEP 4, la période de rodage relativement longue (20 semaines) pourrait avoir contribué à sélectionner une population qui répondait déjà au sémaglutide et le tolérait avant d'être soumise à la répartition aléatoire, en plus de biaiser les résultats en faveur du sémaglutide, car les patients recevant le placebo ont repris du poids dû à l'effet rebond de l'arrêt du sémaglutide. Par ailleurs, les analyses à posteriori du sous-groupe de patients ayant un IMC de 35 kg/m² ou plus et qui étaient prédiabétiques ont une portée très limitée, et la raison pour laquelle seules les données concernant ■ sont présentées pour ce sous-groupe n'est pas clairement indiquée.

Les mesures structurées concernant l'alimentation et le mode de vie qui font partie des traitements de fond dans tous les essais STEP peuvent limiter la généralisabilité des résultats, car il est peu probable que la majorité des personnes vivant au Canada qui amorcent un traitement par le sémaglutide y aient accès. Les études retenues sont toutes d'une durée de 68 semaines et il est peu probable que cette durée soit suffisante pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du sémaglutide. En d'autres termes, aucune des études retenues n'évalue en bonne et due forme les effets du traitement par le sémaglutide sur l'apparition d'états comorbides ou sur la prévention des événements cardiovasculaires.

Comparaisons indirectes

Données probantes cliniques

Une CTI, soumise par le promoteur et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide, à une dose hebdomadaire de 2,4 mg, et des comparateurs pharmacologiques pertinents dans la gestion du poids chez les patients atteints de surpoids ou d'obésité, a été examinée. Les auteurs de l'étude ont procédé à une revue systématique de la documentation et à une métaanalyse en réseau (MR) de type bayésien.



Efficacité

Les modèles les mieux adaptés (modèles de scénario de référence) sont présentés ci-dessous :

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Effets néfastes (innocuité)

[REDACTED]

Évaluation critique

La CTI s'appuie sur une vaste revue systématique de la documentation et les critères d'inclusion des études y sont présentés de manière transparente. Un protocole d'étude a été finalisé [REDACTED] avant de procéder à l'examen. [REDACTED] Les analyses ont été effectuées de façon adéquate et ont fait l'objet de rapports. Les patients ayant participé aux études retenues présentent des caractéristiques comparables à celles des personnes qui utiliseraient cette intervention dans un contexte réel. Les principaux résultats en matière d'efficacité et d'innocuité sont rapportés. [REDACTED] Il existe une certaine hétérogénéité clinique concernant [REDACTED], qui n'a pas été prise en compte. De plus, il est difficile d'évaluer l'incidence que les différentes approches en matière de [REDACTED], d'un essai à l'autre, peuvent avoir sur les résultats. [REDACTED] Les intervalles de crédibilité sont [REDACTED], probablement en raison de l'utilisation de [REDACTED]. La déclaration des méthodes employées manque d'exhaustivité car les [REDACTED] ne sont pas rapportés, ce qui complique l'évaluation de l'incidence d'un risque de biais. Les analyses de sensibilité visant à examiner les effets de [REDACTED].

Autres données pertinentes

Données probantes cliniques

De tous les essais STEP, STEP 5 est le seul ECR d'une durée de 2 ans (104 semaines). À l'instar des essais STEP 1, STEP 2, STEP 3 et STEP 4, il s'agit d'un essai comparatif contre placebo à double insu, mais non d'un essai pivot. Pour cette raison, il ne remplit pas les critères d'inclusion de la revue systématique.

L'essai STEP 5 a été mené dans 41 centres au Canada, aux États-Unis et en Europe, et a réparti au hasard 304 patients atteints de surpoids ou d'obésité selon un rapport 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le sémaglutide et l'autre, un placebo. Les critères d'évaluation de cet essai sont semblables à ceux des autres essais STEP, les principaux critères étant le pourcentage de variation du poids corporel depuis le début de l'essai et la proportion de patients ayant atteint une perte de poids d'au moins 5 %. Les critères d'évaluation secondaires de confirmation comprennent la proportion de patients ayant atteint une perte de poids d'au

moins 10 % à la semaine 104, d'au moins 15 % à la semaine 104, et la variation entre le début de l'essai et la semaine 104 du tour de taille, de la pression artérielle systolique et du score du fonctionnement physique au questionnaire SF-36.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont comparables à ceux des essais STEP 1, STEP 3, STEP 4 et STEP 8. Les patients admis sont des adultes ayant un IMC de 30,0 kg/m² ou plus, ou de 27,0 kg/m² ou plus présentant au moins un état comorbide lié au poids et ayant déjà tenté au moins une fois de perdre du poids sans succès. Pour être admis à la répartition aléatoire, les patients devaient également avoir tenu un journal alimentaire, ne pas avoir d'antécédents de comportements ou d'idées suicidaires et avoir un score à l'outil QSP-9 (Questionnaire sur la santé du patient) inférieur à 15 au moment de la répartition aléatoire.

Les patients ont reçu le sémaglutide à une dose hebdomadaire de 2,4 mg, comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue, ou le placebo correspondant.

Efficacité

Le sémaglutide entraîne une réduction plus importante et statistiquement significative du poids corporel en pourcentage entre le début de l'essai et la semaine 104, comparativement au placebo, soit une différence de -12,6 % (IC à 95 % de -15,3 à -9,8; $p < 0,0001$) entre le traitement et le placebo. La proportion de patients ayant atteint une perte de poids d'au moins 5 % entre le début de l'essai et la semaine 104, qui représente l'autre critère d'évaluation principal, est égale à 77 % dans le groupe du sémaglutide et à 34 % dans celui du placebo, soit une différence statistiquement significative entre les groupes de [REDACTED].

Effets néfastes (innocuité)

Dans cet essai, on rapporte des EI chez [REDACTED] des patients sous sémaglutide et [REDACTED] des patients recevant le placebo, et des EIG chez [REDACTED] des patients sous sémaglutide et [REDACTED] des patients recevant le placebo. Les EI les plus fréquents avec le sémaglutide par rapport au placebo sont [REDACTED]. Parmi les autres effets néfastes notables du sémaglutide par rapport au placebo, [REDACTED].

Évaluation critique

Cet essai comporte aussi des limites, semblables à celles des autres essais STEP, par exemple, le risque de levée de l'insu en raison d'un effet manifeste du traitement ou de la survenue d'effets néfastes notables comme des EI GI, qui sont beaucoup plus fréquents avec le sémaglutide que le placebo. Les problèmes de généralisabilité constatés à propos de l'essai STEP 5 s'appliquent également aux autres essais STEP, notamment le programme structuré de gestion du poids suivi par les patients au cours de l'essai, qui est peu susceptible d'être offert dans la plupart des régions au Canada. Malgré le suivi de plus longue durée de l'essai STEP 5 (104 semaines au lieu de 68 dans les autres essais STEP), cet essai n'est pas conçu ni n'a la puissance suffisante pour évaluer les effets du sémaglutide sur l'apparition d'états comorbides liés au poids comme les maladies cardiovasculaires.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Populations cibles	Indication de Santé Canada : comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un IMC initial de 30 kg/m ² ou plus (obésité), ou de 27 kg/m ² ou plus (surpoids) en présence d'au moins un état comorbide lié au poids comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'apnée obstructive du sommeil. Demande de remboursement : comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue dans la gestion du poids à long terme chez l'adulte ayant un IMC initial de 35 kg/m ² ou plus et qui est prédiabétique.
Traitements	Sémaglutide à une dose hebdomadaire de 2,4 mg pendant un maximum de 2 ans comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une activité physique accrue.
Prix indiqué	Sémaglutide (Wegovy) : 363,51 \$ la boîte de 4 stylos préremplis à dose unique, sans égard à la dose (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ou 2,4 mg)
Cout du traitement	Le cout d'un traitement de 28 jours par le sémaglutide est de 363,51 \$, sans égard à la dose.
Comparateurs	Traitement de référence : régime hypocalorique (réduction de 500 kilocalories par jour) et activité physique accrue (150 minutes d'activité physique par semaine).
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	40 ans
Principale source de donnée	Essais cliniques STEP
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur suppose qu'une perte de poids non maintenue aura d'importants effets positifs sur de nombreux états comorbides liés à l'obésité tels que les cancers et les accidents vasculaires cérébraux. Les données probantes tirées des essais ne montrent pas d'effet sur les états comorbides mis à part la régulation de la glycémie (c.-à-d. le prédiabète et le diabète de type 2). Dans le modèle, les équations du risque présument que la perte de poids a une incidence immédiate sur les états comorbides et que le poids antérieur n'exerce aucune influence sur le risque d'apparition d'états comorbides. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, il n'existe pas suffisamment de données probantes pour établir un lien entre la perte de poids à court terme et l'amélioration des nombreux états comorbides liés au poids auxquels le promoteur fait référence. Les données probantes tirées de la documentation n'appuient pas non plus ces conclusions. Le promoteur présume que la perte de poids entraîne une réduction immédiate du risque de mortalité sans rapport avec la prévention des états comorbides, une hypothèse non étayée par les données probantes limitées, d'après le clinicien expert. De même, les données probantes tirées de la documentation montrent que la réduction du risque de mortalité après une perte de poids durable atteinte à la suite d'une chirurgie bariatrique n'a été observée qu'après 5 à 6 ans, bien qu'elle puisse être liée à la prévention des états comorbides plutôt qu'aux effets directs de cette perte de poids. Le promoteur présume que le sémaglutide ne sera administré que pendant un maximum de deux ans et que l'arrêt du traitement après une année n'aura pas d'effet sur la reprise de poids. Le clinicien expert estime qu'il est peu souhaitable d'interrompre le traitement à un moment arbitraire à moins qu'il n'y ait une reprise de poids ou des effets secondaires intolérables. Les données probantes obtenues

Aspect	Description
	<p>lors de la phase de prolongation de l'essai STEP 1 font état d'une reprise rapide du poids après l'arrêt du traitement; par conséquent, dans une cohorte traitée par le sémaglutide, le poids moyen pourrait augmenter à mesure que le nombre de patients interrompant le traitement s'accroît.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un algorithme de conversion a été utilisé pour déterminer l'utilité associée à un score d'IMC donné obtenu à partir des données du questionnaire SF-36 de l'essai STEP 1. L'ACMTS note que le même algorithme de conversion produit des résultats différents lorsque l'on transforme les données du questionnaire SF-36 en valeurs d'utilité EQ-5D à partir de l'essai SCALE, alors que, sans faire de conversion, une vaste étude de cohorte a mesuré directement les valeurs d'utilité EQ-5D pour plusieurs scores d'IMC. • Selon le promoteur, les personnes reprendraient tout le poids perdu dans les 3 années suivant l'arrêt du traitement à raison de 33 % par année, mais d'après les données probantes issues de la phase de prolongation de l'essai STEP, la reprise de poids un an après l'arrêt du traitement est de 64 %. • La population totale visée par l'indication de Santé Canada est très vaste et hétérogène. Il existe un degré élevé d'incertitude quant à l'ampleur du bienfait associé au sémaglutide dans certains sous-groupes répondant à l'indication, comme ceux qui sont en surpoids et présentent un état comorbide lié au poids. • Le modèle n'explore pas les conséquences négatives possibles des variations cycliques du poids sur la santé.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a entrepris des réanalyses pour tenir compte des limites de l'évaluation économique du promoteur, notamment en présumant que le sémaglutide n'a pas d'effet bénéfique supplémentaire une fois le poids repris; en excluant de l'analyse les états comorbides autres que le diabète, ainsi que l'IMC comme facteur de risque indépendant de mortalité; en utilisant un ensemble de valeurs différent pour l'utilité liée à l'IMC et les données de la phase de prolongation de l'essai STEP 1 pour évaluer la reprise de poids après l'arrêt du traitement; en supposant que le traitement est administré pendant 3 ans et en établissant un lien explicite entre l'arrêt du traitement et le poids moyen de la cohorte. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED du sémaglutide est de 204 928 \$ l'AVAQ par rapport au traitement de référence (coûts différentiels de 9 385 \$; gain de 0,046 AVAQ) dans la population visée par la demande de remboursement. Pour que le sémaglutide soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ, il faudrait réduire son prix de 71 %. <ul style="list-style-type: none"> ◦ L'ACMTS a procédé à une analyse de scénario portant sur l'indication complète approuvée par Santé Canada, en précisant qu'elle ne devrait être considérée que comme exploratoire compte tenu du degré élevé d'incertitude quant à l'exactitude des résultats obtenus. Dans cette analyse, le RCED est de 223 572 \$ par AVAQ. ◦ L'analyse de scénarios donne des résultats assez similaires lorsque l'on inclut l'apnée du sommeil comme état comorbide évitable supplémentaire, que l'on élimine les économies de coûts liées à l'état prédiabétique, à l'apparition retardée du diabète de type 2, la règle concernant l'arrêt du traitement, et que l'on suppose que la reprise de poids est totale 2 ans après l'arrêt du traitement. Ces analyses donnent un RCED allant de 178 937 \$ à 247 859 \$ par AVAQ.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IMC = indice de masse corporelle; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

Compte tenu du degré élevé d'incertitude, l'ACMTS n'a pas effectué d'analyse du scénario de référence, mais a examiné plusieurs scénarios dans le but de déterminer l'incidence d'autres hypothèses liées à la part de marché que pourrait occuper le sémaglutide et aux taux de remboursement par les régimes publics. D'après ces analyses, l'impact budgétaire sur 3 ans pourrait atteindre 4 138 911 478 \$ dans le cadre de l'indication complète de Santé Canada et 676 362 279 \$ dans le cadre de la demande de remboursement.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 28 juillet 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.