

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 18 mars 2015
a fait l'objet d'observations validées lors de la Commission du 15 avril 2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

VICTOZA 6 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 2 stylos de 3 mL (CIP : 34009 396 323 6 0)

Laboratoire NOVO NORDISK

DCI	liraglutide
Code ATC (2014)	A10BX07 (antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du CEPS en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale. - Renouvellement de l'inscription. - Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP.
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>« Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique <u>en association avec des antidiabétiques oraux</u> et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »</p>

SMR	Important en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC \geq 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant.
ASMR	Compte tenu de son efficacité en termes de réduction d'HbA1c dans des études versus placebo (les études versus comparateurs actifs présentant des limites méthodologiques), et du maintien de son efficacité à 78 semaines, VICTOZA continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC \geq 30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies.
Place dans la stratégie thérapeutique	En bithérapie avec la metformine ou un sulfamide, en cas de contre-indication à l'un ou l'autre de ces traitements, VICTOZA peut être associé dans des conditions particulières : en cas d'écart à l'objectif supérieur à 1 % d'HbA1c, et d'IMC \geq 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant. En trithérapie avec la metformine et un sulfamide, VICTOZA peut être associé dans les mêmes conditions.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 30 juin 2009 (procédure centralisée, rapporteur : Pays-Bas) ; Le Plan de Gestion de Risques comprend notamment deux études observationnelles à long terme sur les risques de néoplasme, une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme (étude LEADER), et la mise en place d'un registre de cancers médullaires de la thyroïde (Etats-Unis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, hors insuline A10BX07 liraglutide
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement d'inscription de la spécialité VICTOZA, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 09/04/2010 (avis publié au JO du 08/04/2010).

Par ailleurs, lors de la commercialisation de VICTOZA en avril 2010, le CEPS avait souhaité une réévaluation du SMR et de l'ASMR dans les années suivant l'inscription. Pour rappel, la réévaluation des incrétones demandée à l'ensemble des laboratoires par la Commission le 2 juillet 2013, en raison de signaux sur des atteintes pancréatiques, a été clôturée. En effet, en l'état actuel des connaissances et des données disponibles dans la littérature prises en compte par la FDA, l'EMA et l'ANSM, aucune preuve n'étaye à ce jour un lien entre les incrétones et la majoration du risque de pancréatite et de cancer du pancréas qui restent néanmoins des risques à surveiller¹. Ces risques vont faire l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance, dans des études cliniques de morbi-mortalité et des études épidémiologiques auxquelles la Commission reste attentive.

Le liraglutide, principe actif de VICTOZA est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

La spécialité VICTOZA est actuellement prise en charge dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie (avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou en trithérapie (avec metformine et sulfamide hypoglycémiant), chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements (Avis de la Commission du 2 décembre 2009, **SMR important** et **ASMR IV** dans ces indications).

Une demande d'inscription pour l'extension d'indication de VICTOZA en association à une insuline basale, est parallèlement en cours d'évaluation.

Ainsi, à l'occasion du renouvellement de son inscription sur les listes de remboursement, le SMR et l'ASMR de VICTOZA sont réévalués dans ses indications en association avec les antidiabétiques oraux.

¹ Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370:794-7.

Enfin, une modification du RCP datant du 20 novembre 2014 a été notifiée par le laboratoire, à savoir l'utilisation de VICTOZA devenue possible chez les insuffisants rénaux modérés, suite à la présentation des résultats de l'étude NN1250-3916.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.

Victoza peut être ajouté à un traitement existant par metformine ou à un traitement par metformine et thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose.

Victoza peut être ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant, à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale. Lorsque Victoza est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de Victoza. Toutefois, lorsque Victoza est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale.

Populations particulières

Patients âgés (> 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 60 à 90 ml/min et de 30 à 59 ml/min, respectivement). Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Victoza ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'expérience clinique de ce traitement chez les patients à tous les stades de l'insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Victoza chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Victoza ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Victoza doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Victoza peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Victoza à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE ^{2,3,4,5}

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. **Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 % est recommandée.** Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif ≤ 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Dans un certain nombre de cas particuliers l'objectif glycémique sera moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

² NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

³ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁴ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

⁵ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de bonne pratique de la HAS (2013), la stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant :

- si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c : trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à la bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable dans des situations particulières.

Au stade de la bithérapie :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes et si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$ ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'utilisation des analogues du GLP-1 étant envisageable dans des situations particulières, notamment en cas d'IMC ≥ 30 et d'écart à l'objectif d'HbA1c $>1\%$ (voir rubrique 05. Besoin thérapeutique), les comparateurs de VICTOZA sont les autres analogues du GLP1, ainsi que les thérapeutiques positionnées aux mêmes stades de la stratégie thérapeutique, à savoir :

- en bithérapie avec la metformine, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux sulfamides : le répaglinide ainsi que les gliptines et les inhibiteurs des alpha-glucosidases, lorsque la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.
- en bithérapie avec un sulfamide, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine : les gliptines et les alpha-glucosidases.
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide : les gliptines, les alpha-glucosidases et l'insuline basale.

Les comparateurs sont présentés dans le tableau ci-après.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

Conclusion : Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	PEC*	
Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)						
exénatide 5 µg, 10 µg,	BYETTA (Astra Zeneca)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie avec metformine+sulfamide	IV	Oui	
		5 novembre 2014	Important en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine	V	non	
exénatide 2 mg	BYDUREON (Astra Zeneca)	22 octobre 2014	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie avec metformine+sulfamide	V	Non	
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)		<i>En cours d'évaluation par la CT</i>			
dulaglutide	TRULICITY (Lilly)		<i>En cours d'évaluation par la CT</i>			
Insulinosécréteurs						
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : ascarbose miglitol	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui	
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui	
Gliptines						
sitagliptine	JANUVIA 100 mg XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie		-	
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	IV	Oui	
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	V	Oui	
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui	
vildagliptine	GALVUS JALRA* (Novartis Pharma)	21 nov. 2012	insuffisant en monothérapie		-	
		10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui	
		29 octobre 2014	Important en trithérapie avec la metformine et un sulfamide		-	
			Modéré en trithérapie avec la metformine et l'insuline Insuffisant en bithérapie à l'insuline		-	
saxagliptine	ONGLYZA KOMBOGLYZE* (Astra Zeneca)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui	
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui	
		23 juillet 2014	Important en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide	V	Non	
alogliptine	VIPIDIA VIPDOMET* (Takeda)	1 octobre 2014	important en bithérapie en association à la metformine, et à un sulfamide	V	Non	
			insuffisant en bithérapie en association à l'insuline, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide,	-		
			modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.	V		
linagliptine	TRAJENTA JENTADUETO* (Boehringer Ingelheim)	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie	-	Non	
			important en bithérapie en association à la metformine	V		
		20 mars 2013	Important en trithérapie avec la metformine et un sulfamide			
			insuffisant en bithérapie en association à l'insuline important en trithérapie, en association à l'insuline et la metformine	- V		

* association fixe avec la metformine / PEC : Prise en charge

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	AMM	PRISE EN CHARGE	
	Indications	Oui/non	Populations
Europe	Victoza® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	Allemagne : oui	AMM
		Royaume-Uni : oui	Victoza® 1.2 mg est recommandé comme alternative thérapeutique : - en bithérapie (avec metformine ou sulfamide) si le patient est intolérant ou présente un contre-indication à la metformine ou aux sulfamides et aux inhibiteurs de DPP4 et glitazones - en trithérapie (en association à la metformine et à un sulfamide ou une glitazone) lorsque le contrôle glycémique est inadéquat avec un IMC ≥ 35 kg/m ² ou une situation préoccupante compte tenu de la prise de poids. Le traitement ne peut être maintenu que si une baisse d'HbA1c d'au moins 1% après 6 mois est obtenue en bithérapie, associée à une perte de poids d'au moins 3 % en trithérapie.
		Italie	AMM
		Espagne	Réservé aux patients avec IMC > 30 MG/KG ²
Etats-Unis	Victoza® est indiqué comme traitement adjuvant au régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré (type 2).	Non	
Canada	Victoza® est indiqué pour administration uni-quotidienne dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec : - la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie; - la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie.	Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	2 décembre 2009 (inscription)
Indication	<p>VICTOZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée - en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.
SMR	Important.
ASMR	<p>En bithérapie, la supériorité de VICTOZA a été établie sur la réduction du taux d'HbA1c en association à un sulfamide (le glimépiride), par rapport à l'association sulfamide + rosiglitazone, association dont la pertinence clinique est cependant discutable.</p> <p>En trithérapie, en association à la metformine et un sulfamide, VICTOZA a été supérieur à l'insuline glargine utilisée à dose non optimale.</p> <p>Cependant, VICTOZA n'a pas été supérieur à la bithérapie de référence metformine + sulfamide.</p> <p>En association à la metformine et/ou un sulfamide, la supériorité de VICTOZA à la dose de 1,8 mg par rapport à l'exénatide à la dose de 20 µg (BYETTA) a été établie, mais la différence entre ces deux analogues du GLP-1 est faible.</p> <p>Un des avantages de VICTOZA est l'administration en une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée.</p> <p>Le profil de tolérance est favorable notamment en termes de diminution du risque hypoglycémique et de perte de poids. Mais des doutes existent quant à la tolérance à long terme et le risque de pancréatite et d'effets indésirables thyroïdiens.</p> <p>Au vu de tous ces éléments, la Commission de la Transparence considère que VICTOZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.</p>
Etudes demandées	<p>La Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude (cf. annexe) auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, traités par VICTOZA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement) ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, posologie et adaptations posologiques, traitements concomitants, modalités de surveillance de la glycémie..) ; - le taux de maintenance du traitement ; - la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; - l'évolution de l'HbA1c et du poids, ainsi que la tolérance, au long cours (2 ans). <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la transparence.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation de VICTOZA en association à des antidiabétiques oraux, à la demande du CEPS, et du renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni les données de trois études :

- l'étude NN2211-1860 et ses phases de suivi, en bithérapie avec la metformine,
- la phase de suivi de l'étude LEAD 2,
- l'étude post-inscription EVIDENCE.

Les conclusions de la Commission en ce qui concerne les études évaluées lors de la primo-inscription sont rappelées dans cet avis.

Dans le cadre de la modification du RCP de VICTOZA sur son utilisation chez les insuffisants rénaux modérés, les résultats de l'étude NN1250-3916 dans cette population particulière sont présentés.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des études présentées dans l'avis du 2 décembre 2009

« En bithérapie, les études de phase III, randomisées, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avaient pour objectif principal d'évaluer après 26 semaines de traitement l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association au glimépiride par rapport à un placebo et par rapport à la rosiglitazone (étude LEAD 1, n=1 041) ou en association à la metformine par rapport à un placebo et par rapport au glimépiride (étude LEAD 2, n=1 091).

Les posologies des antidiabétiques utilisés en association au liraglutide sont en conformité avec celles recommandées par leur RCP. Cependant, les posologies de rosiglitazone dans l'étude LEAD 1, de glimépiride dans LEAD 1 et LEAD 5, d'insuline dans LEAD 5 sont faibles. Les doses de sulfamide et d'insuline auraient pu être plus élevées, ceci aurait sans doute entraîné une augmentation de leur efficacité mais au prix d'une augmentation des hypoglycémies.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c (critère principal de jugement) a été de :

- -1,3% (p<0,0001) chez les patients sous glimépiride + liraglutide (1,2 mg/j et 1,8 mg/j) comparé à ceux sous glimépiride + placebo dans LEAD 1
- -0,7% (p<0,0001) chez les patients sous glimépiride + liraglutide (1,2 mg/j et 1,8 mg/j) comparé à ceux sous glimépiride + rosiglitazone dans LEAD 1
- -1,1% (p<0,0001) chez les patients sous metformine + liraglutide (1,2 mg/j et 1,8 mg/j) comparé à ceux sous metformine + placebo dans LEAD 2.

Après 26 semaines de traitement, la supériorité de l'association metformine+ liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride n'a pas été établie. »

« En trithérapie, l'étude LEAD 5, randomisée, en double aveugle versus placebo et en ouvert versus insuline glargine, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du liraglutide en association à la metformine et au glimépiride par rapport à un placebo et à l'insuline glargine, chez 581 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie par metformine et glimépiride.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine + glimépiride + liraglutide que chez ceux sous metformine + glimépiride + placebo (différence entre liraglutide 1,8 mg/j et placebo : -1,09%, IC95% [-1,28 ; -0,90] ; p<0,0001).

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine + glimépiride + liraglutide que chez ceux sous metformine + glimépiride + insuline (différence entre liraglutide 1,8 mg/j et insuline : -0,24%, IC95% [-0,39 ; -0,08] ; p<0,0001).

Dans l'étude LEAD 6 versus exénatide, l'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide en association à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement, chez 464 patients diabétiques de type 2. Si la non-infériorité était établie, un test de supériorité était réalisé.

La non-infériorité de l'association metformine ± sulfamide + liraglutide par rapport à l'association metformine ± sulfamide + exénatide a été établie.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide mais la différence entre ces 2 analogues du GLP-1 est faible (différence entre liraglutide et exénatide : -0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ; $p < 0,0001$).

Globalement, l'effet du liraglutide en termes de réduction du taux d'HbA1c est du même ordre de grandeur que celui observé avec les alternatives existantes et recommandées.

Dans les études LEAD 1, LEAD 2 et LEAD 4, les résultats ne mettent pas en évidence un effet supplémentaire du liraglutide à la dose de 1,8 mg par rapport à la dose de 1,2 mg. »

9.1.2 Phase de suivi de l'étude LEAD2

Pour rappel, l'étude LEAD 2 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avec cinq groupes parallèles. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide en association à la metformine, par rapport à un placebo et au glimépiride, après 26 semaines de traitement.

Les critères d'inclusion de l'étude LEAD 2 étaient les suivants :

- patients diabétiques de type 2 âgés entre 18 et 80 ans,
- traitement par antidiabétiques oraux depuis au moins trois mois,
- HbA1c [7,0;10,0] malgré une combinaison d'ADO ou HbA1c [7,0;11,0] malgré une monothérapie,
- IMC ≤ 40 kg/m².

Au début de cette étude, les patients traités par metformine à la dose de 2000 mg/jour ont été randomisés selon un schéma 2 :2 :2 :1 :2 en cinq groupes : liraglutide 0,6 mg, liraglutide 1,2 mg, liraglutide 1,8 mg, placebo, et glimépiride.

Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 26 semaines.

Le nombre de sujets nécessaires a été fixé à 168 patients par groupe de traitement actif (81 pour le placebo) afin de pouvoir démontrer à 26 semaines avec une puissance de 85 %, d'une part, la non-infériorité du liraglutide par rapport au glimépiride avec une marge de 0,4 % (écart-type : 1,2), et d'autre part, la supériorité versus placebo avec une différence de 0,5 % en termes de taux d'HbA1c.

Les patients ayant terminé l'étude LEAD 2 pouvaient être inclus dans une phase de suivi de 18 mois, en ouvert, et maintenus dans les cinq groupes initiaux. Le plan d'analyse statistique prévoyait une hiérarchisation des tests de supériorité par rapport au placebo et de non-infériorité par rapport au glimépiride en termes de variation d'HbA1c à 104 semaines. Compte tenu de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur la variation d'HbA1c à 104 semaines, et de l'inclusion de patients déjà répondeurs au traitement, la variation d'HbA1c à 104 semaines est considérée comme un critère secondaire.

Résultats de la phase de suivi

Parmi les 1 091 patients randomisés, 880 ont été suivis jusqu'à la fin de la première phase de l'étude LEAD 2 et traités pendant 26 semaines. Sur ces 880 patients, 780 ont été inclus dans la phase de suivi de 18 mois. Le suivi a été complet à 104 semaines pour 529 patients ; les raisons d'arrêt prématuré au cours de la phase de suivi étaient majoritairement liées à une inefficacité⁶ et à des événements indésirables (Tableau 1).

⁶ Critères d'exclusion :

- jusqu'à 8 semaines : glycémie à jeun > 13,3 mmol/L
- jusqu'à 26 semaines : glycémie à jeun >12,2 mmol/L
- après 52 semaines : glycémie à jeun > 11,1 mmol/L

L'évolution en termes d'HbA1c est présentée dans le tableau 2. Il est à noter que le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 % à 104 semaines a été de 19,7 %, 29,9 % et 31,1 % respectivement dans les groupes liraglutide 0,6 mg, 1,2 mg et 1,8 mg, versus 10,8 % dans le groupe placebo et 23,5 % dans le groupe glimépiride.

Tableau 1. Sorties d'étude de l'étude LEAD 2 et de sa phase de suivi.

	Liraglutide 0,6 N=242	Liraglutide 1,2 N=241	Liraglutide 1,8 N=242	Placebo N=122	Glimépiride N=244
Etude LEAD 2					
Patients ayant terminé les 6 mois de traitement	208 (86,0)	197 (81,7)	191 (78,9)	74 (60,7)	210 (86,1)
Sorties d'étude à 6 mois	34 (14,0)	44 (18,3)	51 (21,1)	48 (39,3)	34 (13,9)
Pour inefficacité	19 (7,9)	8 (3,3)	13 (5,4)	29 (23,8)	9 (3,7)
Pour événements indésirables	11 (4,5)	23 (9,5)	29 (12,0)	2 (1,6)	8 (3,3)
Phase de suivi de l'étude LEAD 2					
Patients ayant terminé les 24 mois de traitement	130 (53,7)	137 (56,8)	118 (48,8)	31 (25,4)	113 (46,3)
Sorties d'étude entre 6 et 24 mois	78 (32,2)	60 (24,9)	73 (30,2)	43 (35,2)	97 (39,8)
Pour inefficacité	41 (16,9)	33 (13,7)	37 (15,3)	27 (22,1)	63 (25,8)
Pour événements indésirables	11 (4,5)	8 (3,3)	6 (2,5)	1 (0,8)	6 (2,5)

Tableau 2. Evolution de l'HbA1c dans l'étude LEAD 2 et sa phase de suivi

	Liraglutide 0,6 N=242	Liraglutide 1,2 N=241	Liraglutide 1,8 N=242	Placebo N=122	Glimépiride N=244
Etude LEAD 2					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	8,4 (0,9)	8,3 (1,0)	8,4 (1,0)	8,4 (1,1)	8,4 (1,0)
HbA1c à 26 semaines (ITT-LOCF)	7,8 (1,1)	7,5 (1,1)	7,5 (1,2)	8,6 (1,4)	7,5 (1,1)
Phase de suivi de l'étude LEAD 2					
HbA1c à 104 semaines (ITT-LOCF)	8,3 (1,2)	7,8 (1,3)	7,8 (1,4)	8,7 (1,4)	7,9 (1,3)
HbA1c à 104 semaines (per protocole)	7,5 (0,9)	7,4 (1,1)	7,4 (1,2)	7,6 (1,3)	7,4 (1,1)

9.1.3 Etude NN2211-1860 et ses études de suivi

L'étude NN2211-1860 est une étude de phase IIIb ouverte randomisée, comparative, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du liraglutide en association avec la metformine versus la bithérapie metformine/sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés sous metformine à 26 semaines.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Méthodes de l'étude NN2211-1860 évaluant le liraglutide en bithérapie avec la metformine

Etude 1860 : liraglutide versus sitagliptine en bithérapie avec la metformine	
Dates et lieux	158 centres dans 13 pays
Critères d'inclusion	- patients diabétiques de type 2 d'âge compris entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,5;10,0] malgré un traitement par metformine ≥ 1500 mg depuis au moins 3 mois - IMC ≤ 45 kg/m ²
Principaux critères de non inclusion	- traitement préalable par agonistes du GLP-1 ou gliptines - fonction hépatique détériorée (ALAT ≥ 2,5 fois la limite supérieure de la normale) - HTA non contrôlée - clairance de la créatinine < 50ml/min - rétinopathie diabétique proliférative ou maculopathie nécessitant un traitement - hypoglycémies sévères récurrentes dans l'année précédente ou insensibilité aux hypoglycémies

Etude 1860 : liraglutide versus sitagliptine en bithérapie avec la metformine

	- insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA IV) ou maladie cardiovasculaire ou coronaire, AVC dans les six mois - cancer
Critère d'exclusion	Glycémie à jeun > 240 mg/dL trois jours d'affilée à partir de la 8 ^{ème} semaine et non contrôlable.
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en trois groupes (randomisation 1 :1 :1) : - liraglutide 1,2 mg + metformine ≥1500 mg/j - liraglutide 1,8 mg + metformine ≥1500 mg/j - sitagliptine 100 mg/j + metformine ≥1500 mg/j Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines. La dose moyenne de metformine reçue ne devait pas être modifiée et devait être supérieure ou égale à 1500 mg/jour.
Phases de suivi	Deux phases de suivi : - de 27 à 52 semaines : phase comparative versus sitagliptine, selon le même schéma - de 53 à 78 semaines : phase non comparative ; les patients du groupe sitagliptine ont été randomisés pour recevoir l'une ou l'autre des doses de liraglutide.
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 26 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 26 semaines : - Du pourcentage de répondeurs (HbA1c<7 %) - Du poids - De la glycémie à jeûn
Analyse statistique	Différence entre les groupes liraglutide et sitagliptine évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le pays et la valeur d'HbA1c à l'inclusion. L'analyse de non-infériorité avec une marge de 0,40 % se muait en supériorité si la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence était inférieure à 0. Hiérarchisation des tests selon la dose. Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	En considérant un écart-type de 1,2 entre l'un des groupes liraglutide et le groupe sitagliptine, le NSN a été estimé à 163 par groupe pour démontrer la non-infériorité du liraglutide (marge de 0,4 %; risque $\alpha=0,025$) avec une puissance de 85 %.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude 1860, 665 patients sous metformine (dont 658 exposés au traitement de l'étude) ont été randomisés en trois groupes : liraglutide 1,2 mg (n=225), liraglutide 1,8 mg (n=221) et sitagliptine (n=219). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 24,9 % dans le groupe liraglutide 1,2 mg, de 13,6 % dans le groupe liraglutide 1,8 mg, et de 11,4 % dans le groupe sitagliptine ; principalement en lien avec des événements indésirables dans les groupes liraglutide : 6,2 et 6,8 % dans le groupe liraglutide 1,2 et 1,8 mg respectivement (1,8 % dans le groupe sitagliptine).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes à l'inclusion, avec un âge moyen de 55,3 ans ($\pm 9,2$). Le pourcentage d'hommes était de 52,9 %. Le poids moyen était de 93,8 kg ($\pm 18,4$) et l'IMC moyen de 32,8 kg/m² ($\pm 5,2$). L'ancienneté du diabète de type 2 était en moyenne de 6,2 ans ($\pm 5,1$). Parmi les patients inclus, 66,6 % avaient une hypertension artérielle, 26,2 % une hyperlipidémie, et 15 % une hypercholestérolémie. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,4 % (0,8) à l'inclusion.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré la non-infériorité du liraglutide 1,8 mg et 1,2 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg à 26 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, puis la supériorité avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à -0,4 et -0,2 respectivement, soit inférieure à la limite de définition de la supériorité de 0,0 (tableau 4). L'analyse en population per protocole confirme les résultats de la non-infériorité avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 0,40 :

- liraglutide 1,2 mg – sitagliptine 100 mg : -0,35 [-0,53;-0,18],
- liraglutide 1,8 mg – sitagliptine 100 mg : -0,63 [-0,80;-0,46].

En termes de critères de jugement secondaires, la variation de poids et de glycémie à jeun est en faveur du liraglutide par rapport à la sitagliptine 100 mg (Tableau 4). La différence de pourcentage de patients ayant obtenu une HbA1c < 7,0 % par rapport à la sitagliptine a été de 21 % sous liraglutide 1,2 mg et de 32,2 % sous liraglutide 1,8 mg.

Tableau 4. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITT à 26 semaines de l'étude 1860

	Liraglutide 1,2 /metformine N=221	Liraglutide 1,8 /metformine N=218	Sitagliptine /metformine N=219	Différence intergroupe	
				lira 1,2 - sita	lira 1,8 - sita
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	8,4 (0,8)	8,4 (0,7)	8,5 (0,7)		
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t.*)	-1,24 (0,07)	-1,50 (0,06)	-0,90 (0,07)	-0,34 [-0,51;-0,16] p<0,0001	-0,60 [-0,77;-0,43] p<0,0001
Critères de jugement secondaires					
Patients avec HbA1c <7,0 % à 26 semaines, n (%)	96 (43,7)	119 (56,0)	49 (22,0)	47 (21,0) p<0,0001	70 (32,2) p<0,0001
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.)					
A l'inclusion	10,1 (2,4)	9,9 (2,4)	10,0 (2,0)		
Variation à 26 semaines	-1,9 (0,2)	-2,1 (0,2)	-0,8 (0,2)	-1,04 [-1,43;-0,64] p<0,0001	-1,31 [-1,70;-0,64] p<0,0001
Poids (kg), moyenne (e.t.)					
A l'inclusion	93,7 (18,5)	94,6 (18,1)	93,1 (18,9)		
Variation à 26 semaines	-2,9 (0,3)	-3,4 (0,3)	-1,0 (0,3)	-1,90 [-2,61;-1,18] p<0,0001	-2,42 [-3,14;-1,70] p<0,0001

*écart-type

Efficacité à 52 et 78 semaines

Les patients ayant terminé l'étude 1860 ont été suivis au cours d'une première phase de même schéma. Au total, 497 patients ont été inclus dans cette phase (liraglutide 1,2 mg : n=155 ; liraglutide 1,8 mg : n=176 ; sitagliptine 100 mg : n=166). A l'issue de cette phase, les patients ont été inclus dans une deuxième phase de 26 semaines, non comparative, eu égard au fait que les patients initialement sous sitagliptine aient été randomisés afin de recevoir l'une ou l'autre des doses de liraglutide. La variation du taux d'HbA1c au cours de ces différentes phases est présentée en population per protocole dans le tableau 5. Les résultats de l'analyse en ITT-LOCF sont très similaires. Ces résultats sont de nature exploratoire.

Tableau 5. Evolution de l'HbA1c au cours de l'étude 1860 et de ses phases d'extension en population per protocole.

	Liraglutide 1,2 /metf. N=167	Liraglutide 1,8/metf. N=189	Sitagliptine/metf. N=193	
Etude 1860				
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	8,4 (0,8)	8,4 (0,7)	8,5 (0,7)	
HbA1c à 26 semaines	7,2 (1,0)	7,0 (0,9)	7,6 (1,0)	
Phase d'extension de 27 à 52 semaines				
	Liraglutide 1,2 /metf. N=135	Liraglutide 1,8/metf. N=149	Sitagliptine/metf. N=151	
HbA1c à 52 semaines (%), moyenne (e.t.*)	6,9 (0,8)	6,9 (1,0)	7,4 (1,1)	
Phase d'extension de 53 à 78 semaines				
	Liraglutide 1,2 /metf. N=121	Liraglutide 1,8/metf. N=131	Liraglutide 1,2 /metf. N=58	Liraglutide 1,8/metf. N=61
HbA1c à 78 semaines	7,3 (1,0)	7,1 (0,9)	7,1 (0,8)	7,1 (0,9)

9.1.4 Etude post-inscription EVIDENCE

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription EVIDENCE, étude réalisée suite à la demande de la Commission de la transparence, dans son avis du 2 décembre 2009, qui souhaitait avoir des données sur les conditions d'utilisation de VICTOZA en situation réelle de traitement (caractéristiques des patients, taux de maintenance du traitement notamment), et sur l'évolution du poids et de l'HbA1c, la tolérance au long cours.

L'étude EVIDENCE est une étude observationnelle, prospective, non comparative et multicentrique, réalisée entre septembre 2010 et novembre 2013.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer à 24 mois le pourcentage de patients encore sous traitement et avec une HbA1c < 7 %.

Méthodes de l'étude EVIDENCE

L'inclusion des patients diabétiques de type 2 était réalisée par un échantillon de médecins généralistes et spécialistes recrutés pour l'étude à partir d'une base de sondage (fichier ICOMED fourni par CEGEDIM). Les médecins spécialistes ayant accepté de participer à l'étude devaient inclure trois patients consécutifs pour lesquels un traitement par VICTOZA était initié (ou avait été initié au maximum depuis une semaine) ; ce chiffre était de deux pour les médecins généralistes participants.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients sous traitement à 24 mois et avec une HbA1c < 7 %. Parmi les nombreux critères de jugement secondaires figuraient la description des modalités d'utilisation du traitement (motif d'instauration du traitement, posologie, traitement concomittant), des données biologiques (HbA1c, glycémie à jeun) et cliniques (poids, IMC).

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé en considérant une proportion de patients avec HbA1c < 7 % sous traitement à 24 mois à 40 %. Une taille d'échantillon estimée à 1 707 patients permettra d'estimer avec une précision de +/- 2,5 % les proportions estimées avec un niveau de significativité de 95 %. Afin d'atteindre ce nombre, il était prévu d'inclure 2 845 patients, correspondant au recrutement réalisé par 580 spécialistes et 560 médecins généralistes.

Résultats

Déroulement de l'étude

Au total, sur les 2 262 médecins ayant accepté de participer à l'étude, 443 médecins spécialistes et 549 médecins généralistes ont inclus respectivement 1754 et 1398 patients, soit 3152 patients, entre septembre 2010 et novembre 2011. Ces inclusions correspondent à environ 88 % des patients éligibles pour l'étude (n=3590). Le motif de non-inclusion était principalement le refus du patient (1/3 des cas). Une différence en termes d'ancienneté du diabète a été retrouvée entre les patients inclus et non inclus, chez les médecins généralistes, les patients inclus par ces derniers ayant un diabète de 3 ans plus ancien.

Environ 85 % des patients ont été suivis jusqu'à 2 ans après l'initiation du traitement.

La durée médiane de suivi a été d'environ 23 mois. Le pourcentage de patients perdus de vue a été de 15 %, et était plus élevé parmi les patients recrutés et suivis par les médecins spécialistes (19 % versus 9 %).

Caractéristiques des patients inclus

Environ 53 % des patients inclus étaient des hommes et l'âge moyen était de 58,7 ans ($\pm 10,5$). Les patients inclus avaient un poids moyen de 95,6 kg ($\pm 19,9$), et un IMC de 34,1 kg/m² ($\pm 6,9$). A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était de 8,5 % ($\pm 1,5$), et 90,2 % des patients avaient une HbA1c supérieure à 7 %. Le diagnostic du diabète de type 2 était en moyenne de 9,7 ans ($\pm 6,7$) et 33,5 % des patients avaient au moins une complication liée au diabète (38 % des patients inclus par les médecins spécialistes et 28 % des patients inclus par les médecins généralistes).

Avant l'instauration du traitement, 88 % des patients étaient traités par metformine, à une dose médiane de 2000 mg, 57 % par sulfamide hypoglycémiant et 40 % par des gliptines. Environ 15 % des patients étaient sous insuline. Ces pourcentages sont plus élevés chez les patients suivis par

des médecins spécialistes. Lors de l'instauration du traitement par VICTOZA, les patients recevaient majoritairement une bithérapie (39,5 %) ou trithérapie (34,9 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Au total, l'analyse du critère de jugement principal a pu être réalisée chez 83 % des patients inclus (n=2607) ; ces derniers présentaient des différences significatives avec les patients exclus de cette analyse qui étaient en moyenne plus jeunes (56 ans versus 59 ans), étaient plus souvent des hommes (56 % versus 52 %), et avaient un poids plus élevé (99 kg versus 95).

Le pourcentage de patients encore traités par VICTOZA et ayant une HbA1c < 7 % à 2 ans a été de 29,5 % (IC 95 % : [27,7;31,2]) (21 % chez les patients suivis par des spécialistes et 39 % chez des patients suivis par des généralistes).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

En termes d'utilisation, la raison principale d'initiation du traitement par VICTOZA était un manque d'efficacité du traitement antérieur (84 %), suivie par l'intolérance au traitement antérieur (6 %). Les conditions d'initiation du traitement de l'AMM sont respectées avec une injection par jour (98 %) et une dose d'initiation à 0,6 mg (92 %). A la dernière visite, près de la moitié des patients prenaient une dose de 1,2 mg, et 46 % une dose de 1,8 mg par jour.

En termes de critères d'efficacité, le taux moyen d'HbA1c a été de 7,44 % ($\pm 1,2$) à 2 ans. Le pourcentage de patients avec une HbA1c < 7 % après 2 ans a été de 39,4 %. Il est à noter que le pourcentage de patients sous VICTOZA et ayant une diminution d'HbA1c ≥ 1 % à 2 ans était de 49,2 %. Le poids moyen lors de la dernière visite était de 91 kg.

9.1.5 Etude chez les patients insuffisants rénaux modérés : étude NN1250-3916

L'étude NN1250-3916, réalisée chez des patients avec une insuffisance rénale modérée est à l'origine de la modification du RCP, avec levée de la contre-indication de l'utilisation de VICTOZA dans cette population.

Méthodologie

L'étude NN1250-3916 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de comparer l'efficacité du liraglutide 1,8 mg versus placebo à 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par un traitement par antidiabétiques oraux avec ou sans insuline basale et avec une insuffisance rénale modérée (DFG : 30–59 mL/min/1.73 m²).

Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 26 semaines.

En considérant une différence moyenne de 0,4 % d'HbA1c entre les deux groupes avec un écart-type de 1,1 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 137 par groupe pour démontrer la supériorité du liraglutide 1,8 mg (risque $\alpha=0,05$) avec une puissance de 85 %.

Résultats

Au total, 279 patients ont été randomisés, soit 140 patients dans le groupe liraglutide 1,8 mg et 139 dans le groupe placebo ; 277 ont été traités. Le pourcentage d'arrêt d'étude a été d'environ 25 % dans chaque groupe, dont la moitié en lien avec des événements indésirables dans le groupe liraglutide et principalement en lien avec des critères de sorties d'étude dans le groupe placebo (18 %).

Le pourcentage de patients de plus de 75 ans était supérieur dans le groupe liraglutide (21,4 versus 11,7 %). L'âge moyen était de 67,2 ans ($\pm 8,2$). Le poids moyen des patients à l'inclusion était de 94,6 kg ($\pm 17,5$) pour un IMC à 33,9 kg/m² ($\pm 5,4$). L'ancienneté moyenne du diabète de type 2 était de 15 ans ($\pm 8,3$). Le DFG moyen était compris entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² pour 56 % des patients et entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² pour 43 %. Environ 45 % des patients étaient uniquement traités par antidiabétiques oraux, 36 % par insuline premix et 19 % par insuline basale. Les patients avaient un taux moyen d'HbA1c de 8,0 %.

A 26 semaines de traitement, la valeur moyenne d'HbA1c, était de 7,0 % dans le groupe liraglutide 1,8 mg et 7,7 % pour les patients du groupe placebo.

Le liraglutide 1,8 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo avec une différence moyenne entre les groupes de -0,66 % (IC 95 % : [-0,90;-0,43]).

En termes de critères de jugement secondaires, 52,8% des patients du groupe liraglutide 1,8 mg avaient un taux d'HbA1c < 7% à 26 semaines versus 19,5% dans le groupe placebo (p<0,0001).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude LEAD 2

Au total, 724 patients ont reçu au moins une dose de liraglutide dont un tiers à la dose de 1,8 mg, en association avec la metformine. La durée médiane de traitement a été de 183 jours.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 81 à 83 % dans les groupes liraglutide versus 73 % dans le groupe placebo et 78 % dans le groupe glimépiride. La plupart des événements indésirables étaient d'ordre infectieux (entre 40 et 46 % pour les groupes liraglutide et le comparateur actif, le glimépiride, et 31 % pour le placebo) et d'ordre gastro-intestinal (de 43 à 49 % pour les groupes liraglutide versus 18 % sous placebo et 25 % sous glimépiride). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de 10 à 13 % des patients sous liraglutide ont eu des événements indésirables sévères versus 4 % sous placebo et 8 % sous glimépiride.

Les événements indésirables liés au traitement ainsi que les événements indésirables graves sont décrits dans le tableau 6. Le pourcentage d'hypoglycémies a été moins élevé dans le groupe liraglutide par rapport au groupe glimépiride (10 % versus 34 %). Neuf patients ont eu au moins un événement indésirable grave possiblement lié au traitement dont une coronaropathie, une insuffisance cardiaque droite, une fibrillation auriculaire, et une pancréatite.

Ont été rapportés 4 décès non liés au traitement, dont un avant la randomisation.

Tableau 6. Événements indésirables retrouvés dans l'étude LEAD 2 et sa phase de suivi.

	Bithérapie avec la metformine				
	Etude LEAD 2 + phase de suivi (104 semaines)				
	Liraglutide 0,6 N=242	Liraglutide 1,2 N=240	Liraglutide 1,8 N=242	Placebo N=121	Glimépiride N=242
EI	197 (81,4)	196 (81,7)	201 (83,1)	88 (72,7)	188 (77,7)
EI lié au traitement	96 (39,7)	107 (44,6)	107 (44,2)	21 (17,4)	54 (22,3)
Nausées	27 (11,2)	37 (15,4)	45 (18,6)	4 (3,3)	6 (2,5)
Diarrhée	16 (6,6)	16 (6,7)	27 (11,2)	3 (2,5)	10 (4,1)
Vomissements	13 (5,4)	15 (6,3)	19 (7,9)	0	1 (0,4)
Dyspepsie	5 (2,1)	5 (2,1)	17 (7,0)	0	1 (0,4)
Gastrite	7 (2,9)	6 (2,5)	10 (4,1)	1 (0,8)	2 (0,8)
Anorexie	6 (2,5)	10 (4,2)	14 (5,8)	1 (0,8)	1 (0,4)
Diminution appétit	4 (1,7)	13 (5,4)	10 (4,1)	0	0
Céphalée	7 (2,9)	6 (2,5)	7 (2,9)	2 (1,7)	3 (1,2)
Hypoglycémies	24 (9,9)	20 (8,3)	21 (8,7)	7 (5,8)	83 (34,3)
- sévères	0	1 (0,4)	0	0	0
EI graves, n (%)	36 (14,9)	25 (10,4)	16 (6,6)	9 (7,4)	24 (9,9)
Cardiaques	12 (5,0)	6 (2,5)	3 (1,2)	1 (0,8)	5 (2,1)
EI graves lié au traitement, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)	3 (1,2)	0	0
Décès, n	2 (0,8)	1 (0,4)	0	0	0

Etude 1860

Au total, 419 patients ont reçu au moins une dose de liraglutide dont la moitié à la dose de 1,8 mg, en association avec la metformine. La durée médiane de traitement a été d'environ 181 jours.

A 26 semaines, le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 66 % dans le groupe liraglutide 1,2 mg, et de 72,9 % avec la dose de 1,8 mg versus 58 % avec la sitagliptine 100 mg. La plupart des événements indésirables étaient d'ordre gastro-intestinal (de 33 et 40 %

pour les groupes liraglutide 1,2 et 1,8 mg versus 21 % sous placebo) et infectieux (de 27 à 29 %). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et environ 3 % des patients ont eu des événements indésirables sévères.

Les événements indésirables liés au traitement ainsi que les événements indésirables graves sont décrits dans le tableau 7. Un seul événement indésirable était possiblement lié au liraglutide 1,2 mg (problème thyroïdien).

Ont été rapportés deux décès non liés au traitement, dont un dans le groupe liraglutide 1,8 mg.

Tableau 7. Événements indésirables retrouvés dans l'étude 1860 à 26 semaines.

Etudes	Bithérapie avec la metformine		
	Etude 1860		
	Liraglutide 1,2 N=221	Liraglutide 1,8 N=218	Sitagliptine 100 N=219
EI	146 (66,1)	159 (72,9)	127 (58,0)
EI lié au traitement	69 (31,2)	96 (44,0)	41 (18,7)
Nausées	42 (19,0)	53 (24,3)	7 (3,2)
Diarrhée	13 (5,9)	17 (7,8)	4 (1,8)
Vomissements	13 (5,9)	11 (5,0)	3 (1,4)
Dyspepsie	6 (2,7)	12 (5,5)	4 (1,8)
Constipation	7 (3,2)	7 (3,2)	4 (1,8)
Diminution appétit	7 (3,2)	8 (3,7)	2 (0,9)
Anorexie	8 (3,6)	6 (2,8)	1 (0,5)
Vertige	6 (2,7)	7 (3,2)	2 (0,9)
Céphalée	6 (2,7)	8 (3,7)	6 (2,7)
Hypoglycémies mineures	12 (5,4)	10 (4,6)	10 (4,6)
Hypoglycémies sévères	1 (0,5)	0	0
EI graves, n (%)	6 (2,7)	6 (2,8)	4 (1,8)
Décès, n	0	1 (0,5)	1 (0,5)

A la fin de la 2^{ème} phase de suivi (78 semaines), le pourcentage de patients avec événements indésirables était de 74,2 % dans le groupe liraglutide 1,2 mg, 81,2 % dans le groupe liraglutide 1,8 mg. Au total deux décès sont survenus dans le groupe liraglutide 1,8 mg, trois décès dans le groupe sitagliptine 100 mg et un décès avant randomisation. Un cas de pancréatite a été rapporté entre 26 et 52 semaines comme potentiellement lié au traitement (liraglutide 1,8 mg). Treize événements thyroïdiens sur 47 ont été potentiellement considérés comme liés au traitement (n=4 dans le groupe liraglutide 1,2 mg, n=2 dans le groupe liraglutide 1,2 mg et n=7 dans le groupe sitagliptine).

Etude EVIDENCE

Dans l'étude post-inscription EVIDENCE, 21,4 % des 3152 patients inclus ont rapporté au moins un événement indésirable (n=673) ; l'événement indésirable était considéré comme grave pour 5,3 % des patients et lié au traitement pour 14,5 %. Les événements indésirables étaient plus fréquemment rapportés chez les patients suivis par un médecin spécialiste.

Dix-sept patients sont décédés dont deux ont été considérés comme possiblement liés au traitement (cancer pancréatique et cancer hépato-cellulaire). Quatre pancréatites aiguës ont été rapportées.

Le profil de tolérance était similaire à celui retrouvé dans les études cliniques. La fréquence des événements indésirables notifiés était plus faible que dans les études cliniques, compte tenu du fait qu'il s'agisse d'une étude post-inscription en vie réelle.

Etude chez les insuffisants rénaux modérés : étude NN1250-3916

Au total, 140 patients ont reçu au moins une dose de liraglutide 1,8 mg sur 26 semaines. Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été de 76,4 % dans le groupe liraglutide et de 68,6 % dans le groupe placebo. Les principaux événements indésirables étaient d'ordre gastro-intestinal et plus fréquent dans le groupe liraglutide (35,7 % versus 17,5 %). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère.

Le profil de tolérance est similaire à celui retrouvé dans les autres études cliniques précédemment décrites.

Le pourcentage de patients avec hypoglycémie confirmée a été de 10,7 % dans le groupe liraglutide versus 16,8 % dans le groupe placebo. Un patient a présenté une hypoglycémie sévère dans le groupe liraglutide.

Le pourcentage d'événements indésirables graves était d'environ 10 % et comparable entre les deux groupes. Ont été rapportés 5 décès non liés au traitement, dans le groupe liraglutide et un décès dans le groupe placebo.

9.2.2 Données issues du RCP

Selon la dernière version du RCP (mise à jour le 20/11/2014), les événements indésirables retrouvés lors des essais de phase 3 contrôlés à long terme ou rapportés spontanément (après commercialisation) ont été, selon leur fréquence :

- Très fréquents ($\geq 1/10$) : nausées, diarrhées ;
- Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : rhinopharyngite, bronchite, hypoglycémie, anorexie, diminution de l'appétit, céphalées, vertiges, augmentation de la fréquence cardiaque, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale haute, constipation, gastrite, flatulences, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, mal de dents, rash, fatigue, réactions au site d'injection ;
- Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : déshydratation, urticaire, prurit, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, malaise ;
- Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : réactions anaphylactiques, obstruction intestinale ;
- Très rare ($< 1/10\ 000$) : pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)

09.3 Données d'utilisation

L'utilisation de VICTOZA a été évaluée dans l'étude post-inscription EVIDENCE (voir rubrique 9.1.4)

09.4 Résumé & discussion

9.4.1 Réévaluation à la demande du CEPS et renouvellement de l'inscription

Dans le cadre de la réévaluation de VICTOZA en association à des antidiabétiques oraux, à la demande du CEPS, et du renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni les données de trois études, en ouvert, dont une étude observationnelle de deux ans.

Efficacité

Les nouvelles données d'efficacité portant sur le liraglutide concernent essentiellement des patients en bithérapie avec la metformine. Les schémas en ouvert de ces études limitent la portée de leurs résultats.

Etude NN2211-1860

L'étude NN2211-1860 est une étude de phase IIIb ouverte dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité à 26 semaines du liraglutide en bithérapie avec la metformine versus la bithérapie metformine/sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés sous metformine. Au total, 665 patients traités par au moins 1500 mg de metformine, avec une HbA1c moyenne de 8,4 %, ont été randomisés en trois groupes : liraglutide 1,2 mg (n=225), liraglutide 1,8 mg (n=221) et sitagliptine 100 mg (n=219). L'analyse montre une supériorité du liraglutide 1,8 mg et 1,2 mg par rapport à la sitagliptine, en association avec la metformine, avec des différences intergroupes respectives de -0,63 (IC 95 % : [-0,80;-0,46]) et de -0,35 (IC 95 % : [-0,53;-0,18]). Dans les deux phases de suivi, un maintien de l'effet sur l'HbA1c à 78 semaines est observé en

population ITT et per protocole (malgré un nombre important de sorties d'étude d'environ 30 % dans les groupes liraglutide et de 39 % dans le groupe sitagliptine).

La comparaison du liraglutide à la sitagliptine dans l'étude NN2211-1860 est peu pertinente en termes de recommandations ; elle montre toutefois un maintien de l'efficacité de VICTOZA à 78 semaines.

Phase de suivi de l'étude LEAD 2 (étude précédemment évaluée lors de la primo-inscription).

Parmi les 880 patients ayant terminé les 26 semaines de traitement de l'étude LEAD2 (sur 1091 randomisés), 780 ont poursuivi leur traitement en association avec la metformine pendant une phase de suivi de 18 mois dans l'un des cinq groupes de traitement : liraglutide 0,6 mg, liraglutide 1,2 mg, liraglutide 1,8 mg, placebo et glimépiride. Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure au maintien de l'efficacité du liraglutide, compte tenu de son caractère ouvert et d'un grand nombre de sorties d'étude variant selon les groupes de traitement, notamment en raison d'événements indésirables et d'un manque d'efficacité (jusqu'à deux-tiers des patients du groupe placebo et près de la moitié des patients des groupes liraglutide) ; ces sorties d'étude impliquent une sélection des patients pour lesquels le liraglutide est bien toléré et est efficace.

Etude post-inscription EVIDENCE, demandée par la Commission (avis du 2 décembre 2009).

L'étude observationnelle EVIDENCE, prospective, non comparative, a inclus 3 152 patients, recrutés par 443 médecins spécialistes et 549 médecins généralistes. Elle avait pour objectif principal d'évaluer à 24 mois le pourcentage de patients encore sous VICTOZA et avec une HbA1c < 7 %. Ce pourcentage a été de 29,5 %, en considérant 15 % de patients perdus de vue. L'HbA1c moyenne à l'inclusion était de 8,5 % et à 2 ans de 7,4 %. Des différences ont été retrouvées sur le critère de jugement principal et en termes de caractéristiques de la maladie, selon la qualification du médecin ayant recruté et suivi le patient (généraliste/spécialiste), en lien avec un biais d'indication. Les proportions de médecins spécialistes et généralistes prescripteurs de liraglutide inclus ne sont pas représentatives de l'existant en France, le liraglutide étant plus prescrit par les médecins spécialistes, qui plus est chez des patients avec un diabète plus fréquemment compliqué.

Cette étude montre toutefois un respect des conditions de prescription, en termes d'instauration de la prescription qui est réalisée dans 70 % des cas chez des patients ayant un IMC > 30 kg/m².

Tolérance

Au vu des nouvelles données, le profil de tolérance de VICTOZA n'est pas modifié. Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été des événements gastro-intestinaux (nausées et diarrhées notamment), supérieurs sous liraglutide (avec un effet dose), par rapport au placebo et aux comparateurs actifs (glimépiride, sitagliptine). Les hypoglycémies ont été moins fréquentes que sous sulfamide hypoglycémiant. Les pancréatites aiguës ont été intégrées au RCP et précisées dans le plan de gestion de risques.

9.4.2 Modification du RCP chez l'insuffisant rénal

Dans le cadre de la modification du RCP de VICTOZA sur son utilisation chez les patients avec insuffisance rénale modérée, une étude de phase III en double aveugle a été réalisée dans cette population, versus placebo. Au total, 279 patients avec une HbA1c moyenne de 8,0 % ont été randomisés en deux groupes : liraglutide 1,8 mg (n=140) et placebo (n=139). Environ 45 % des patients étaient uniquement traités par antidiabétiques oraux, 36 % par insuline premix et 19 % par insuline basale. A 26 semaines de traitement, le liraglutide 1,8 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo avec une différence moyenne entre les groupes de -0,66 % (IC 95 % : [-0,90;-0,43]). On ne connaît cependant pas l'évolution de la fonction rénale sous liraglutide.

09.5 Programme d'études

Deux études cliniques sont actuellement en cours de réalisation ou d'analyse :

- l'étude LEADER de phase IIIb, randomisée et en double aveugle, avec pour objectif d'évaluer l'effet de VICTOZA sur la survenue d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, chez les patients diabétiques de type 2 à haut niveau de risque cardiovasculaire ; cette étude devrait s'achever en octobre 2015.
- l'étude LIRA-LIXI, randomisée et en ouvert, versus lixisénatide ; la fin de cette étude était prévue pour novembre 2014.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'utilisation des analogues du GLP-1 en association avec les antidiabétiques oraux est envisageable dans des situations particulières, selon les recommandations de la HAS de 2013⁷.

Au stade de la bithérapie :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$ ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant** si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou si la prise de poids sous insuline sont une situation préoccupante :

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$,
- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Les résultats de l'étude post-inscription EVIDENCE, qui montrent que moins de la moitié des patients ont une HbA1c $< 7\%$ après 2 ans de traitement, soulignent l'intérêt d'une réévaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement par VICTOZA.

Au vu des résultats d'une étude de phase III, l'utilisation de VICTOZA chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale modérée est désormais possible.

⁷ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important au regard des autres antidiabétiques oraux, en association avec la metformine et/ou un sulfamide.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ En bithérapie avec la metformine et/ou un sulfamide, en cas de contre-indication à l'un ou l'autre de ces traitements, VICTOZA peut être associé dans des conditions particulières : en cas d'écart à l'objectif supérieur à 1 % d'HbA1c, et d'IMC \geq 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant. VICTOZA peut être associé en trithérapie à la metformine et à un sulfamide dans les mêmes conditions.

▶ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids représenté par le diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées. Le poids correspondant à la sous population des patients relevant des indications de VICTOZA est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies⁸. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité VICTOZA. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de VICTOZA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité VICTOZA n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité VICTOZA dans l'ensemble des indications de son AMM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VICTOZA, y compris chez les patients avec insuffisance rénale légère ou modérée, reste important en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC \geq 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant.

⁸ Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Réduire la fréquence et la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires, plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de son efficacité en termes de réduction d'HbA1c dans des études versus placebo (les études versus comparateurs actifs présentant des limites méthodologiques), et du maintien de son efficacité à 78 semaines, VICTOZA continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC \geq 30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %