

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

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	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisant en bithérapie en association à l'insuline basale, - important en trithérapie en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.
ASMR	<p><u>En bithérapie avec l'insuline basale</u> Sans objet.</p> <p><u>En trithérapie avec l'insuline basale et la metformine</u> Compte tenu de la supériorité du liraglutide démontrée par rapport au placebo et de son profil de tolérance, en l'absence de comparaison à un antidiabétique oral et tenant compte des limites méthodologiques de sa comparaison à l'insuline asparte, VICTOZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - La spécialité VICTOZA n'a pas de place en bithérapie avec l'insuline basale. - Elle est une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

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

La présente demande concerne l'inscription de VICTOZA dans l'extension d'indication suivante : en association à une insuline basale, en bithérapie ou en trithérapie avec un antidiabétique oral.

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

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

Il est à noter que la contre-indication de VICTOZA chez les patients avec insuffisance rénale modérée a été levée (modification du RCP datant du 20 novembre 2014) suite à la présentation des résultats de l'étude NN1250-3916. Cette étude a fait l'objet d'un examen par la Commission (Avis de renouvellement d'inscription de VICTOZA du 18 mars 2015).

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« **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^{1,2,3,4}

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.

¹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

² SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

³ 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.

⁴ 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 ≥ 30 kg/m² 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 ≥ 30 kg/m² 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 ≥ 30 kg/m² 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.

Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette nouvelle classe thérapeutique comprend trois molécules : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine. Aucune recommandation internationale n'encadre la prescription de cette classe de molécules. Selon la Commission de la transparence⁵, ces molécules sont un moyen thérapeutique supplémentaire :

- en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide, et en trithérapie avec la metformine et l'insuline pour la dapagliflozine,
- en bithérapie avec la metformine, et en trithérapie avec metformine/sulfamide ou metformine/insuline pour la canagliflozine et l'empagliflozine

Insulinothérapie et association :

Chez les patients ayant des taux d'HbA1c élevés (>9,0%), une insulinothérapie peut être proposée d'emblée en 1^{ère} ligne de traitement.

Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Aussi, il est recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline⁶.

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour FORXIGA, du 5 novembre 2014 pour INVOKANA et du 17 décembre 2014 pour JARDIANCE.

⁶ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.

En cas de contre-indications ou d'intolérance à la metformine, ce sont les sulfamides qui sont proposés. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids. Aussi, l'association avec d'autres antidiabétiques oraux peut être envisagée afin de retarder l'intensification de l'insulinothérapie.

La trithérapie gliptine + insuline + metformine n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2, mais elle représente une option thérapeutique pour les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous bithérapie insuline et metformine. Il en est de même pour l'exénatide en trithérapie avec la metformine et l'insuline⁷, ainsi que pour les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 (dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine⁵).

Les recommandations de la HAS précisent que l'association GLP1+insuline relève d'un avis spécialisé.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification habituelle consiste à agir sur la glycémie post prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide à l'insuline basale. Parmi les antidiabétiques oraux, les comparateurs sont les médicaments autres que les sulfamides hypoglycémisants, indiqués en association à l'insuline avec la metformine, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat (voir tableau ci-après).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

⁷ Avis de la Commission de la transparence du 5 novembre 2014 pour BYETTA.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/non	Indications en association avec l'insuline et la metformine**	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Agoniste du GLP-1						
BYETTA 5 µg, 10 µg Solution injectable Exénatide <i>AstraZeneca</i>	Oui	BYETTA en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	05/11/2014	Important en trithérapie*	V	Non dans cette indication
LYXUMIA 10 µg, 20 µg, 10µg/20µg Solution injectable Lixisénatide <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.	En cours d'évaluation	-	-	Non
Inhibiteurs de la DPP-4						
TRAJENTA 5 mg Comp. pelliculé Linagliptine*** <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non	En association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	20/03/2013	Insuffisant en bithérapie*		Non
				Important en trithérapie*	V	
ONGLYZA 5 mg Comp. pelliculé Saxagliptine*** <i>AstraZeneca</i>	Non	En association avec l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.	15/05/2013	Insuffisant en bithérapie		Oui
				Faible en trithérapie	V	
JANUVIA/XELEVIA Comp. Pelliculé 25 ou 50 mg Comp. Pelliculé 100 mg Sitagliptine*** <i>MSD</i>	Non	En addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	19/09/2012	Modéré en bithérapie	V	50 mg : oui 25 mg : non
			18/07/2012	Insuffisant en trithérapie		
GALVUS 50 mg, Comprimé Vildagliptine*** <i>Novartis Pharma</i>	Non	En association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.	29/10/2014	Insuffisant en bithérapie		Non dans cette indication
				Modéré en trithérapie	V	
VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, Comp. pelliculé Alogliptine <i>Takeda</i>	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	01/10/2014	Insuffisant en bithérapie		Non
				Modéré en trithérapie	V	
Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2)						
FORXIGA 10 mg Comp. pelliculé Dapagliflozine <i>AstraZeneca</i>	Non	En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	23/04/2014	Insuffisant en bithérapie		Non
				Modéré en trithérapie	V	

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indications en association avec l'insuline et la metformine**	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
INVOKANA 100 mg, 300 mg, Comp.pelliculé Canagliflozine <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014	Insuffisant en bithérapie		Non
				Modéré en trithérapie	V	
JARDIANCE 10 mg Comp. pelliculé Empagliflozine <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non	En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	En cours d'évaluation	-	-	-

* bithérapie avec insuline ; trithérapie avec insuline et metformine

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À 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 sulfonyleurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonyleurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie.	Non	

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES 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	Le service médical rendu par VICTOZA dans ses indications est 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 DONNÉES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de la spécialité VICTOZA en association à une insuline basale, en bithérapie, ou en trithérapie avec un autre antidiabétique oral s'appuie sur les données de trois études randomisées réalisées chez des patients diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat :

- l'étude 3948, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du liraglutide versus l'insuline asparte chez des patients traités par metformine et insuline degludec ;
- l'étude 3917, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du liraglutide versus placebo chez des patients traités par insuline basale avec ou sans metformine ;
- l'étude 1842, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la trithérapie insuline detemir/liraglutide/metformine versus la bithérapie liraglutide/metformine.

Compte tenu de la non pertinence de l'objectif principal de l'étude 1842 dans l'évaluation du liraglutide pour cette indication, seules les études 3948 et 3917 seront présentées dans cet avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude 3948

L'étude 3948 est une étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, et multicentrique. L'objectif principal de cette étude était de comparer à 26 semaines l'efficacité de l'ajout du liraglutide chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline degludec et metformine, versus l'ajout d'insuline asparte.

Méthodes

Les méthodes de cette étude sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude 3948 évaluant le liraglutide en association avec l'insuline degludec et la metformine

Etude 3948 : liraglutide versus insuline asparte en trithérapie	
Dates et lieux	119 centres dans 12 pays : Etats-Unis, Autriche, Belgique, Canada, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Norvège, Serbie, Espagne. Septembre 2011 à juillet 2012.
Critères d'inclusion	Les patients éligibles pour cette étude étaient les patients n'ayant pas atteint l'objectif glycémique (HbA1c>7,0%), à la fin d'un traitement de 104 semaines par insuline degludec et metformine uniquement, dans un essai clinique de phase III (étude 3579) et son étude de suivi (3643). Les critères d'inclusion de l'étude 3579 étaient les suivants : - patients diabétiques de type 2 d'âge ≥18 ans et naïfs de traitement par insuline - HbA1c [7,0;10,0] malgré un traitement par metformine seule ou en association à d'autres antidiabétiques oraux - IMC ≤ 40 kg/m ²
Principaux critères de non inclusion	- traitement préalable par agonistes du GLP-1 - fonction hépatique détériorée (ALAT≥2,5 fois la limite supérieure de la normale) - pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg et diastolique ≥ 100 mm Hg - créatininémie ≥1,4 mg/dL pour les hommes et 1,3 mg/dL pour les femmes, et débit de filtration glomérulaire < 60ml/min - rétinopathie diabétique proliférative nécessitant un traitement - hypoglycémies sévères récurrentes dans l'année précédente ou insensibilité aux hypoglycémies - insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV) ou antécédent d'angioplastie coronaire, stent, pontage coronaire ou infarctus du myocarde, AVC dans les six mois précédents De plus, les patients ne devaient pas avoir d'antécédent de pancréatite aiguë idiopathique ou chronique, ou d'antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde et de néoplasie endocrinienne multiple (type 2).
Critères d'exclusion	Critères d'hyperglycémie : - de l'inclusion à la 6 ^{ème} semaine : glycémie à jeun > 270 mg/dL - de la 7 ^{ème} à la 12 ^{ème} semaine : glycémie à jeun > 240 mg/dL - au-delà de la 12 ^{ème} semaine : HbA1c > 8,0 % et glycémie à jeun>200mg/dL

Etude 3948 : liraglutide versus insuline aspartate en trithérapie

Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en deux groupes (randomisation 1 :1)* : <ul style="list-style-type: none"> - Insuline degludec 100 UI/mL/metformine/liraglutide - Insuline degludec 100 UI/mL/metformine/insuline aspartate 100 UI/mL (lors du repas le plus copieux) Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines.
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 26 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 26 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Du pourcentage de répondeurs (HbA1c<7 %) - Du poids - De la glycémie à jeûn - De la dose d'insuline degludec
Analyse statistique	Différence entre les groupes liraglutide et insuline aspartate évaluée par une ANCOVA ajustée sur la valeur d'HbA1c à l'inclusion, le sexe, la région, et l'âge. Les différences moyennes estimées étaient présentées avec leur intervalle de confiance bilatéral à 95 % (aucune p-value n'est présentée, les données ayant été considérées comme descriptive). Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Le NSN n'a pas été calculé pour cette étude. En estimant qu'à l'issue de l'étude 3643, 210 sujets pourraient être randomisés dans l'étude 3948, et considérant un écart-type de la différence d'HbA1c entre les groupes à 1,3 %, la largeur de l'intervalle de confiance à 95 % serait de 0,71 %.

*Un 3^{ème} groupe de patients a été suivi : il s'agissait des patients ayant terminé l'étude 3643 ainsi qu'une autre étude (3579) avec un taux d'HbA1c<7 %. Ces patients poursuivaient leur traitement par insuline degludec et metformine. Les résultats de ce groupe ne sont pas décrits.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude 3948, 177 patients traités par metformine et insuline degludec ont été randomisés en deux groupes : liraglutide (n=88), insuline aspartate (n=89). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 13,6 % dans le groupe liraglutide, et de 15,7 % dans le groupe insuline aspartate ; principalement en lien avec les critères d'exclusion (cf tableau 1) : 8 % dans le groupe liraglutide (n=7), 11,2 % dans le groupe insuline aspartate (n=10).

Le pourcentage de patients traités par liraglutide à la dose quotidienne de 1,8 mg était de 65,5 % et 28 % ont reçu la dose de 1,2 mg. La dose moyenne d'insuline aspartate était de 0,21 U/kg/j à 26 semaines de traitement.

Caractéristiques des patients

Les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans ($\pm 9,2$), 64,4 % avaient moins de 65 ans. Le pourcentage de femmes était de 28,4 % dans le groupe liraglutide et de 40,4 % dans le groupe insuline aspartate. Le poids moyen était de 93,3 kg ($\pm 18,1$) et l'IMC moyen de 32,2 kg/m² ($\pm 5,1$). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 12,4 ans ($\pm 6,4$) en moyenne. Parmi les patients inclus, 72,3 % avaient une hypertension artérielle, et 26,6 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c était de 7,7 % à l'inclusion.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré une diminution du taux d'HbA1c en faveur du liraglutide, en association avec l'insuline degludec et la metformine, par rapport à l'insuline aspartate à 26 semaines, avec une différence intergroupe de -0,3. L'analyse en population per protocole confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -0,3.

En termes de critères de jugement secondaires, le pourcentage de répondeurs (HbA1c \leq 7,0%) a été de 58 % dans le groupe liraglutide et de 44,9 % dans le groupe insuline aspartate. La variation de glycémie à jeun n'a pas été différente. La différence de variation de poids entre les groupes a été de -3,8 kg, en tenant compte d'un poids moyen à l'inclusion de 95 kg pour le groupe liraglutide et de 92 kg pour le groupe insuline aspartate. La dose journalière d'insuline degludec était similaire dans les deux groupes à 26 semaines.

Tableau 2. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITT à 26 semaines de l'étude 3948

	Liraglutide N=88	Insuline asparte N=89	Différence intergroupe
Critère de jugement principal			
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t. *)	7,7 (0,6)	7,7 (0,8)	
Variation d'HbA1c à 26 semaines, moyenne (e.t. *)	-0,73 (0,08)	-0,40 (0,07)	-0,32 [-0,53;-0,12]
Critères de jugement secondaires			
Patients avec HbA1c <7,0 % à 26 semaines, n (%)	51 (58,0)	40 (44,9)	11 (13,1)
Glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.)			
A l'inclusion	6,4 (2,4)	6,1 (1,7)	
Variation à 26 semaines	-0,12 (0,26)	-0,18 (0,26)	0,06 [-0,65;0,77]
Dose journalière d'insuline degludec en U/kg, moyenne (e.t.)			
A l'inclusion	0,70 (0,39)	0,65 (0,34)	-
A 26 semaines	0,65 (0,40)	0,64 (0,34)	
Poids (kg), moyenne (e.t.)			
A l'inclusion	95,4 (19,2)	91,3 (16,8)	
A 26 semaines	92,5 (18,5)	92,2 (17,4)	-3,75 [-4,70;-2,79]

*écart-type

9.1.2 Etude 3917

L'étude 3917 est une étude de phase IIIb randomisée, comparative, en double aveugle, et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du liraglutide sur le contrôle glycémique versus placebo après 26 semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale avec ou sans metformine.

Méthodes

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

Tableau 3. Méthodes de l'étude 3917 évaluant le liraglutide en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine

Etude 3917 : liraglutide versus placebo en bi- ou trithérapie	
Dates et lieux	76 centres dans 9 pays : Etats-Unis, Argentine, Canada, Finlande, Allemagne, Inde, Mexique, Pays-Bas, Serbie Septembre 2012 à octobre 2013
Critères d'inclusion	- patients diabétiques de type 2 âgés entre 18 et 80 ans - HbA1c [7,0;10,0] malgré un traitement par insuline basale stable à au moins 20 UI* avec ou sans metformine à dose ≥1500 mg depuis au moins 8 semaines - IMC ≤ 45 kg/m ²
Principaux critères de non inclusion	- fonction hépatique détériorée (ALAT ≥2,5 fois la limite supérieure de la normale) - traitement par d'autres antidiabétiques oraux dans les 12 semaines précédentes - pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg et diastolique ≥ 10 mmHg - débit de filtration glomérulaire < 60ml/min - rétinopathie diabétique proliférative nécessitant un traitement - hypoglycémies sévères récurrentes dans l'année précédente ou insensibilité aux hypoglycémies - insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV) ou antécédent d'angioplastie coronaire, stent, pontage coronaire ou infarctus du myocarde, AVC dans les six mois précédents - calcitonine ≥ 50 ng/L De plus, les patients ne devaient pas avoir d'antécédent de pancréatite aiguë idiopathique ou chronique, ou d'antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde et de néoplasie endocrinienne multiple (type 2).
Critères d'exclusion	Critères d'hyperglycémie : - de l'inclusion à la 6 ^{ème} semaine : glycémie à jeun > 270 mg/dL - de la 7 ^{ème} à la 12 ^{ème} semaine : glycémie à jeun > 240 mg/dL - au-delà de la 12 ^{ème} semaine : glycémie à jeun > 200mg/dL

Etude 3917 : liraglutide versus placebo en bi- ou trithérapie

Traitements administrés	Les patients étaient randomisés** en deux groupes (randomisation* 1 :1) : <ul style="list-style-type: none"> - Insuline glargine ou detemir/metformine\geq1500 mg/liraglutide - Insuline glargine ou detemir /metformine\geq1500 mg/placebo Les patients recevaient le traitement pendant 26 semaines.
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 26 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation à 26 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Du pourcentage de répondeurs (HbA1c<7 %) - De la glycémie à jeun - De la dose d'insuline basale - Du poids
Analyse statistique	Différence entre les groupes liraglutide et insuline aspartate évaluée par un modèle mixte à mesures répétées ajustée sur la valeur d'HbA1c à l'inclusion, et la région. Une analyse ANCOVA a été réalisée pour l'analyse de sensibilité. Méthode de gestion des données manquantes : analyse LOCF
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Le NSN a été estimé 446 patients en considérant une différence de 0,4 % de variation d'HbA1c entre le groupe placebo et liraglutide avec un écart-type de la différence à 1,3 %, pour une puissance de 90 % (α à 0,05 et test bilatéral).

* A l'inclusion, l'insuline basale des patients avec une HbA1c \leq 8,0 % était abaissée de 20 % pour éviter les hypoglycémies

** La randomisation était stratifiée sur le type d'insuline basale et sur la valeur d'HbA1c

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude 3917, 450 patients traités par insuline basale avec ou sans metformine ont été randomisés en deux groupes : liraglutide (n=225), placebo (n=225). Le pourcentage d'arrêt ou d'exclusion de l'étude a été de 15,5 % dans le groupe liraglutide, et de 22,7 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec les événements indésirables (5,3 % dans le groupe liraglutide, 1,3 % dans le groupe placebo) et avec les critères d'exclusion notamment dans le groupe placebo (7,1 % d'hyperglycémie dans le groupe placebo et aucune dans le groupe liraglutide).

La majeure partie des patients recevaient de la metformine en plus de l'insuline basale (92,7 %). Avant l'inclusion, 67,3 % étaient traités par insuline glargine et 32,7 % par insuline détémir.

Caractéristiques des patients

Les patients étaient âgés en moyenne de 58,4 ans (\pm 10,2), 73,3 % avaient moins de 65 ans. Le pourcentage de femmes était de 46,7 % dans le groupe liraglutide et de 39,6 % dans le groupe placebo. Le poids moyen était de 91 kg (\pm 20,7) et l'IMC moyen de 32,2 kg/m² (\pm 5,7). L'ancienneté du diabète de type 2 était de 12,1 ans (\pm 7,0) en moyenne. Parmi les patients inclus, 76 % avaient une hypertension artérielle, et 24,9 % une hyperlipidémie. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % à l'inclusion.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré la supériorité du liraglutide, en association avec l'insuline basale avec ou sans metformine, par rapport au placebo, en termes de diminution de l'HbA1c à 26 semaines, avec une différence intergroupe de -1,19 en analyse en ITT modifiée⁸ (tableau 4). L'analyse de sensibilité (méthode LOCF) confirme ces résultats avec une différence intergroupe de -1,14 (IC 95 % [-1,33;-0,95]).

En termes de critères de jugement secondaires, le pourcentage de répondeurs (HbA1c \leq 7,0%) a été de 56,6 % dans le groupe liraglutide et de 15,5 % dans le groupe placebo. La diminution du poids ainsi que de la glycémie à jeun ont été en faveur du liraglutide par rapport au placebo (-3,1 kg). La dose journalière d'insuline basale était similaire dans les deux groupes à 26 semaines.

⁸ patients randomisés, traités et avec au moins une donnée d'efficacité.

Tableau 4. Résultats de l'analyse sur les critères de jugement principal et secondaires en ITT à 26 semaines de l'étude 3917

	Liraglutide N=225	Placebo N=225	Différence intergroupe**
Critère de jugement principal			
HbA1c à l'inclusion (%), <i>moyenne (e.t. *)</i>	8,22 (0,81)	8,28 (0,90)	
Variation d'HbA1c à 26 semaines, <i>moyenne</i>	-1,36 (1,01)	-0,23 (1,09)	-1,19 [-1,39;-0,99] p<0,0001
Critères de jugement secondaires			
Patients avec HbA1c <7,0 % à 26 semaines, n (%)	125 (56,6)	34 (15,5)	91 (41,1)
Glycémie à jeun (mmol/L), <i>moyenne (e.t.)</i> A l'inclusion Variation à 26 semaines	8,32 (2,89) -1,49 (2,81)	8,21 (2,90) 0,06 (3,28)	-1,28 [-1,70;-0,86] p<0,0001
Dose journalière d'insuline basale en U/kg, <i>moyenne (e.t.)</i> A l'inclusion A 26 semaines	0,54 (0,33) 0,49 (0,31)	0,51 (0,26) 0,49 (0,25)	0,89 [0,87;0,92] p<0,0001
Poids (kg), <i>moyenne (e.t.)</i> A l'inclusion Variation A 26 semaines	90,2 (20,0) -3,3 (3,6)	91,9 (21,3) -0,4 (3,7)	-3,1 [-3,9;-2,4] p<0,0001

*écart-type

** estimée par la méthode d'analyse en mesure répétée

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude 3948

Au total, 87 patients traités par insuline degludec ont reçu au moins une dose de liraglutide dont 65,5 % à la dose de 1,8 mg.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 70,1 % dans le groupe liraglutide (n=61) et de 54,7 % dans le groupe insuline asparte (n=47). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et 5,2 % des patients ont eu des événements indésirables sévères. Dans le groupe liraglutide, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (20,7 %), une diarrhée (10,3 %), des rhinopharyngites (10,3 %), des vomissements (5,7 %), ainsi qu'une augmentation de la lipasémie (6,9 %). Dans le groupe insuline asparte, les événements indésirables les plus fréquents ont été les rhinopharyngites (12,8 %) ; la fréquence des autres événements indésirables était de 1,2 % au maximum.

Les événements indésirables pouvant être liés au traitement ont concerné 32,2 % des patients traités par liraglutide (n=28) et 4,7 % des patients traités par insuline asparte (n=4) ; il s'agissait principalement de nausées (18,4 %), puis de diarrhée, vomissements et d'une augmentation de l'amylasémie (4,6 % pour chacun). Des épisodes hypoglycémiques ont été rapportés chez 27,6 % des patients sous liraglutide et 67,4 % des patients sous insuline asparte.

Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 4 patients traités par liraglutide (4,6 %), non liés au traitement, et pour 5 patients sous insuline asparte (5,8 %).

Aucun décès n'a été rapporté.

Etude 3917

Au total, 225 patients traités par insuline basale avec ou sans metformine ont reçu au moins une dose de liraglutide 1,8 mg.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables a été de 69,3 % dans le groupe liraglutide (n=156) et de 58,2 % dans le groupe placebo (n=131). La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et 3,8 % des patients ont eu des événements indésirables sévères. Dans le groupe liraglutide, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (22,2 %), des diarrhées (10,7 %), une diminution de l'appétit (9,8 %), des vomissements (8,9 %), ainsi qu'une augmentation de la lipasémie ou une dyspepsie (7,1 %). Dans le groupe placebo, les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections (rhinopharyngites : 6,2 % et grippe : 7,1 %) et des céphalées (7,1 %).

Les événements indésirables pouvant être liés au traitement ont concerné 43,1 % des patients traités par liraglutide (n=97) et 16 % des patients traités par placebo (n=36) ; il s'agissait principalement de nausées (19,6 %), diminution de l'appétit (8,9 %), puis de diarrhées (8 %), vomissements (7,6 %) et d'une augmentation de l'amylasémie (5,8 %). Des épisodes hypoglycémiques ont été rapportés chez 18,2 % des patients sous liraglutide et 12,4 % des patients sous placebo.

Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 11 patients traités par liraglutide (4,9 %), non liés au traitement, et pour 7 patients sous placebo (3,1 %).

Aucun décès n'a été rapporté.

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 Résumé & discussion

La demande d'inscription de VICTOZA dans la nouvelle indication en association avec l'insuline basale, en bi ou trithérapie (avec metformine), s'appuie sur deux études cliniques réalisées chez des patients diabétiques de type 2, mal contrôlés sous traitement. Le critère de jugement principal de ces deux études était la variation d'HbA1c à 26 semaines.

L'étude 3917 est une étude de phase IIIb randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité du liraglutide versus placebo, en association à l'insuline basale (glargine ou detemir) avec ou sans metformine. Au total, 450 patients ont été randomisés en deux groupes : liraglutide et placebo. La majeure partie des patients recevaient de la metformine en plus de l'insuline basale (93 %), c'est-à-dire en trithérapie. Une différence de variation de l'HbA1c de -1,2 % a été retrouvée entre les groupes, en faveur du liraglutide, avec une réduction de -1,4 % d'HbA1c dans le groupe liraglutide et de -0,2 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7%) a été de 57 % sous liraglutide et de 16 % sous placebo, soit une différence de 41 % entre les groupes. Une diminution du poids de 3,5 kg a été observée dans le groupe liraglutide, avec un poids initial moyen de 90 kg, plus importante que dans le groupe placebo (-0,4 kg).

L'étude 3948, est une étude de phase III randomisée, ouverte, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ajout du liraglutide chez des patients insuffisamment contrôlés par insuline degludec et metformine (taux moyen d'HbA1c à 7,7 % après 104 semaines de traitement suivi dans un essai clinique), par rapport à l'ajout d'insuline aspartate. Les 177 patients inclus ont été randomisés en deux groupes : liraglutide et insuline aspartate. Près de deux tiers des patients traités par liraglutide ont reçu la dose de 1,8 mg. Une différence de variation de l'HbA1c de -0,3 % a été retrouvée entre les groupes, en faveur du liraglutide, avec une réduction de -0,7 % d'HbA1c dans le groupe liraglutide et de -0,4 % dans le groupe insuline aspartate. Le pourcentage de patients répondeurs (HbA1c<7%) a été de 58 % sous liraglutide et de 45 % sous insuline aspartate, soit un différentiel de 13 % entre les groupes. Une diminution du poids de 3 kg a été observée dans le groupe liraglutide, avec un poids initial moyen de 95,4 kg. Une prise de poids de 0,7 kg a été observée dans le groupe insuline aspartate. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu du caractère ouvert de cette étude.

Le profil de tolérance de VICTOZA retrouvé dans ces études n'est pas modifié. Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été des événements gastro-intestinaux (nausées et diarrhées notamment), supérieurs sous liraglutide, par rapport au placebo et à l'insuline aspartate. Les hypoglycémies ont été moins fréquentes sous liraglutide que sous insuline aspartate. Le risque de pancréatite fait l'objet d'une surveillance dans le cadre du PGR et a été ajouté dans le RCP.

Remarques :

La supériorité du liraglutide a été démontrée par rapport au placebo, en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline basale, avec une réduction de 1,2 % d'HbA1c par rapport au placebo. Il est toutefois difficile d'affirmer qu'une titration appropriée de l'insuline basale visant à normaliser la glycémie à jeun ait été réalisée au préalable.

Plusieurs limites sont identifiées dans la deuxième étude, comparant le liraglutide à l'insuline aspartate en trithérapie avec insuline degludec et metformine : outre le schéma en ouvert, cette étude a inclus un faible nombre de patients, caractérisés par une HbA1c faiblement élevée, situation dans laquelle des alternatives permettraient d'éviter l'ajout d'une injection supplémentaire quotidienne de liraglutide ; de plus la comparaison s'est faite à l'ajout d'une seule injection d'insuline par jour et non d'un schéma basal-bolus avec trois bolus d'insuline rapide, schéma plus représenté dans la pratique. Enfin, l'ajustement optimal des doses d'insuline aspartate est difficile à affirmer.

Aucune étude n'a évalué l'association du liraglutide en bithérapie avec l'insuline basale, si l'on considère le très faible pourcentage de patients traités uniquement par insuline basale dans l'étude 3917.

09.4 Programme d'études

Deux études cliniques sont actuellement en cours de réalisation ou de traitement :

- 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 STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Certains patients n'atteignent pas ou ne maintiennent pas les objectifs glycémiques sous insulinothérapie seule. Aussi, il est recommandé de l'associer à un autre antidiabétique. En pratique, c'est la metformine qui est largement utilisée en association à l'insuline⁹.

En cas de contre-indications ou d'intolérance à la metformine, ce sont les sulfamides qui sont proposés. Si avec ces bithérapies, les objectifs ne sont pas atteints, les doses d'insuline peuvent être augmentées mais cette augmentation de dose est souvent associée à une majoration du risque hypoglycémique et à une prise de poids. La trithérapie gliptine + insuline + metformine n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisées par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2, mais elle représente une option thérapeutique pour les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous bithérapie insuline et metformine. Il en est de même pour l'exénatide en trithérapie avec la metformine et l'insuline¹⁰, ainsi que pour les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 (dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine¹¹).

En bithérapie avec insuline basale

En l'absence de données cliniques sur l'injection du liraglutide en association à l'insuline basale seule, et son utilisation n'étant pas recommandée dans cette indication, VICTOZA n'a pas de place en bithérapie avec l'insuline basale.

En trithérapie avec insuline basale et metformine

La place de VICTOZA dans cette indication est définie à partir des données d'efficacité et de tolérance d'une étude clinique ayant montré la supériorité du liraglutide par rapport au placebo, en l'absence de comparaison à un antidiabétique oral, et tenant compte des limites méthodologiques de sa comparaison à l'insuline asparte.

Ainsi, la spécialité VICTOZA est une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Une titration appropriée de l'insuline basale visant à normaliser la glycémie à jeun doit avoir été préalablement réalisée.

Cette utilisation s'inscrit dans le cadre d'un avis spécialisé justifiant l'escalade thérapeutique pour la prise en charge du diabète de type 2.

⁹ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence du 5 novembre 2014 pour BYETTA.

¹¹

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 de VICTOZA :
 - non établi en bithérapie avec l'insuline basale en l'absence de donnée clinique,
 - important en trithérapie en association avec l'insuline basale et la metformine.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ La spécialité VICTOZA n'a pas de place en bithérapie avec l'insuline basale. Elle est une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

▶ 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 établies¹². 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, est :

- **insuffisant en bithérapie en association à l'insuline basale,**
- **important en trithérapie en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.**

¹² 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

En bithérapie avec l'insuline basale

Sans objet.

En trithérapie avec l'insuline basale et la metformine

Compte tenu de la supériorité du liraglutide démontrée par rapport au placebo et de son profil de tolérance, en l'absence de comparaison à un antidiabétique oral, et tenant compte des limites méthodologiques de sa comparaison à l'insuline aspartate, VICTOZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

011.3 Population cible

La population cible de VICTOZA dans son extension d'indication est constituée des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale et la metformine à dose optimale, intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Les dernières données épidémiologiques françaises issues d'une part du rapport «Atlas du diabète» publié par la Fédération Internationale du Diabète et d'autre part des données de l'Assurance Maladie estiment la prévalence du diabète à 3,5 millions de personnes en France, dont 2,9 millions traités pharmacologiquement (4,4% de la population générale en 2009). Avec un taux de croissance annuel de la population diabétique traitée estimé à 4,7% (régime général uniquement), 3,33 millions de personnes seraient concernées en 2012. Par ailleurs, les données extraites de l'étude ENTRED 2007-2010 montrent que le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente et représente 91,9% des patients diabétiques (soit 3,06 millions de personnes traités pour un diabète de type 2).

L'étude ENTRED a montré qu'environ 17% des patients traités pour un diabète de type 2 recevaient de l'insuline. Par ailleurs, l'étude ECODIA 2 a montré que 61% des patients sous insulinothérapie étaient traités par une association insuline + ADO et que 40% de ces patients n'étaient pas suffisamment contrôlés.

Tableau 1 : Récapitulatif des données épidémiologiques permettant d'évaluer la population cible de VICTOZA

Populations considérées	Effectifs	Sources
Patients diabétiques	3,50 millions	Fédération Internationale du Diabète
Patients diabétiques traités	3,33 millions	Assurance Maladie
Patients diabétiques de type 2	3,06 millions	ENTRED
Patients traités par insulinothérapie basale (17% des diabétiques de type 2)	520 200	ENTRED
Patients traités par insuline + ADO (61%)	317 322	Etude ECODIA 2
Sous-population non contrôlée (HbA1c>8%) par un traitement insuline basale + ADO (40%)	126 929	

Dans le cadre de cette extension d'indication, la population cible de VICTOZA est incluse au sein d'une population d'environ 127 000 patients diabétiques de type 2, non contrôlés par un traitement insuline basale et antidiabétique oral.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

En bithérapie avec l'insuline basale

La Commission donne un avis défavorable à 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.

En trithérapie avec l'insuline basale et la metformine

La Commission donne un avis favorable à 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 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.