



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

2 décembre 2009

**VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo pré rempli**  
**Boîte de 2 stylos de 3 ml (CIP : 396 323-6)**

**Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS**

liraglutide

Liste I  
Code ATC : A10BX07

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 30 juin 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

liraglutide

## 1.2. Indications

« VICTOZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique :

- 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. »

## 1.3. 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 utilisé en association à un traitement existant par metformine ou à une association de metformine et de thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose.

VICTOZA peut être utilisé en association à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou une association de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Lorsque VICTOZA est associé à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Une auto-surveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de VICTOZA. Toutefois, lorsque VICTOZA est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant, une auto-surveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant.

### Populations particulières

Patients âgés (> 65 ans) : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience de ce traitement chez les patients  $\geq 75$  ans est limitée.

Insuffisants rénaux : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\leq 60-90$  ml/min). L'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 ml/min) est très limitée et il n'y a pas d'expérience 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 modérée et sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

Insuffisants hépatiques : l'expérience 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.

Utilisation chez l'enfant : ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### 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<sup>1</sup>. »

#### **1.4. Principales mises en garde et précautions d'emploi (cf RCP)**

« L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II NYHA (New York Heart Association) est limitée. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA.

L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée, VICTOZA n'est donc pas recommandé chez ces patients.

L'utilisation de VICTOZA est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux passagers tels que nausées, vomissements et diarrhées.

L'utilisation d'autres analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite. Peu de cas de pancréatites aiguës ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë, à savoir une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, VICTOZA et tout autre médicament potentiellement mis en cause doivent être arrêtés.

Des effets indésirables thyroïdiens, comprenant augmentation de la calcitoninémie, goitre et néoplasie thyroïdienne, ont été rapportés dans les études cliniques en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante.

Les patients traités par VICTOZA en association à un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant. »

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2009)**

A : Voies digestives et métabolisme  
A10 : Médicaments du diabète  
A10B : Antidiabétiques, hors insuline  
A10BX : Autres antidiabétiques, hors insuline  
A10BX07 : liraglutide

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : analogue du GLP-1**

- **BYETTA 5 µg et 10 µg**, solution injectable en stylo prérempli, (exénatide) indiqué « dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. »

Note : les indications de VICTOZA et BYETTA ne sont pas totalement superposables. BYETTA n'est pas indiquée en trithérapie en association à la metformine et à une glitazone.

<sup>1</sup> la posologie de BYETTA est la suivante :

« Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par BYETTA doit être commencé pendant au moins un mois à la posologie de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour. La posologie d'exénatide peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. BYETTA peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit déjeuner et le dîner (ou précédant les 2 principaux repas de la journée : les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus). BYETTA ne doit pas être administré après un repas. »

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- en bithérapie, en association à la metformine :

- Sulfamides hypoglycémiant
- Glitazones
- Inhibiteur des alphaglucosidases intestinales
- Glinide
- Inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine)

- en bithérapie, en association à un sulfamide :

- Glitazones
- Inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales
- Inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine)

- en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant :

- Glitazones
- Insuline
- Inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine)

- en trithérapie en association à la metformine et à une glitazone :

- Sulfamides

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le programme de développement clinique LEAD (Liraglutide Effects and Actions in Diabetes) du liraglutide repose sur 6 études :

- **études LEAD 1<sup>2</sup> et LEAD 2<sup>3</sup>** évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride
- **étude LEAD 3** évaluant le liraglutide en monothérapie (utilisation non recommandée par l'AMM)
- **études LEAD 4<sup>4</sup> et LEAD 5<sup>5</sup>** évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en trithérapie en association à la metformine + le glimépiride ou en association à la metformine + la rosiglitazone
- **étude LEAD 6<sup>6</sup>** comparant l'efficacité et la tolérance du liraglutide à celles de l'exénatide en bithérapie et trithérapie.

Dans toutes les études, les comparaisons ont été nombreuses (cf les hypothèses formulées). Les tests ont été hiérarchisés et une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha a été utilisée pour éviter une surestimation de l'effet.

Le seuil de non-infériorité fixé sur la réduction du taux d'HbA1c (0,4%) est celui habituellement utilisé dans ce type d'études.

<sup>2</sup> Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* 2009;26: 268–278

<sup>3</sup> Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:84-90

<sup>4</sup> ZINMAN B, J. GERICH., BUSE JB, LEWIN A, SCHWARTZ S, RASKIN P, HALE PM, ZDRAVKOVIC M, BLONDE L. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* ; published ahead of print March 16, 2009, doi:10.2337/dc08-2124

<sup>5</sup> En cours de publication

<sup>6</sup> John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E Schmidt, Eduard Montanya, Jason H Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.

### **3.1. Résultats d'efficacité**

#### **3.1.1. Etudes en bithérapie : études LEAD 1 et LEAD 2**

##### **3.1.1.1. Etude LEAD 1**

###### **Objectif et méthodologie :**

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avec cinq groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer 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 à la rosiglitazone, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ). Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des maladies cardiaques<sup>7</sup>, une insuffisance rénale<sup>8</sup> ou des troubles hépatiques<sup>9</sup>.

Note : la pertinence de l'évaluation de la dose de 0,6 mg de liraglutide pendant 26 semaines est discutable car le RCP recommande une dose initiale de 0,6 mg qui doit être augmentée après 1 semaine de traitement à 1,2 mg. Cette même remarque s'applique à l'étude suivante, LEAD 2.

###### **Schéma d'administration :**

Mille quarante et un patients ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines :

- glimépiride (2 à 4 mg/j) + liraglutide 0,6 mg/j (n=223) ou
- glimépiride (2 à 4 mg/j) + liraglutide 1,2 mg/j (n=228) ou
- glimépiride (2 à 4 mg/j) + liraglutide 1,8 mg/j (n=234) ou
- glimépiride (2 à 4 mg/j) + placebo (n=114) ou
- glimépiride (2 à 4 mg/j) + rosiglitazone (4 mg/j) (n=232).

Critère principal de jugement : variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

###### **Les hypothèses formulées dans le protocole étaient les suivantes :**

- si la supériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + placebo était démontrée, la non-infériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + rosiglitazone était alors testée
- si la non-infériorité était démontrée, alors la supériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport au traitement par glimépiride + rosiglitazone était testée.

L'association glimépiride + liraglutide pouvait être considérée comme non-inférieure à l'association glimépiride + rosiglitazone si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements était inférieure à 0,4%.

Note : le choix de la bithérapie glimépiride + rosiglitazone est discutable. En effet, dans son indication en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide, le rapport efficacité/effets indésirables de la rosiglitazone a été qualifié par la Commission de faible en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité et d'un profil de tolérance peu favorable confirmé par les données récentes notamment en termes de tolérance cardiovasculaire et de risque de survenue de fractures chez la femme. Au vu des données disponibles notamment en termes de tolérance, le service médical rendu a été qualifié de modéré. (cf Avis CT du 15 octobre 2008). Cette remarque s'applique aussi à l'étude LEAD 4.

Principaux critères secondaires : après 26 semaines de traitement, glycémie à jeun, variation du poids et pourcentage de patients avec HbA1c  $\leq 6,5\%$

<sup>7</sup> Toute maladie cardiovasculaire y compris les antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude et/ou insuffisance cardiaque

<sup>8</sup> créatininémie > 125  $\mu\text{mol/L}$  pour les hommes, > 110  $\mu\text{mol/L}$  pour les femmes

<sup>9</sup> ALAT > 2,5 LSN

## Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion. Les patients étaient âgés en moyenne de 56,1 ans et en majorité en surpoids (IMC moyen de 29,9 kg/m<sup>2</sup>) avec un poids moyen de 81,6 kg. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 7,9 ans.

Le taux d'HbA1c était de 8,4%.

## Critère principal :

Tableau 1 : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines (population ITT) :

	<b>glimépiride + liraglutide 0,6 mg</b>	<b>glimépiride + liraglutide 1,2 mg</b>	<b>glimépiride + liraglutide 1,8 mg</b>	<b>glimépiride + placebo</b>	<b>glimépiride + rosiglitazone</b>
<b>N</b>	224	223	226	107	224
<b>Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (ET)</b>	8,4 (0,98)	8,5 (1,07)	8,5 (0,94)	8,4 (0,96)	8,4 (0,97)
<b>HbA1c à la fin du traitement</b>	7,9 (1,26)	7,5 (1,20)	7,5 (1,34)	8,7 (1,31)	8,0 (1,33)
<b>Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)</b>	-0,6 (0,07)	-1,08 (0,07)	-1,13 (0,07)	0,23 (0,10)	-0,44 (0,07)
<b>Analyse ANCOVA</b>	<b>Différence / comparateur moyenne</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Hypothèse</b>	<b>p</b>	
liraglutide 1,8 mg - placebo	-1,36	[-1,60 ; -1,13]	Supériorité	< 0,0001	
liraglutide 1,8 mg - rosiglitazone (population PP)	-0,61	[-0,81 ; -0,42]	Non-infériorité		
liraglutide 1,8 mg - rosiglitazone	-0,69	[-0,88 ; -0,51]	Supériorité	< 0,0001	
liraglutide 1,2 mg - placebo	-1,31	[-1,54 ; -1,08]	Supériorité	< 0,0001	
liraglutide 1,2 mg - rosiglitazone (population PP)	-0,57	[-0,76 ; -0,37]	Non-infériorité		
liraglutide 1,2 mg – rosiglitazone	-0,64	[-0,82 ; -0,45]	Supériorité	< 0,0001	
liraglutide 0,6 mg - placebo	-0,83	[-1,07 ; -0,60]	Supériorité	< 0,0001	
liraglutide 0,6 mg - rosiglitazone (population PP)	-0,12	[-0,31 ; -0,08]	Non-infériorité		
liraglutide 0,6 mg - rosiglitazone	-0,16	[ 0,12 ; 0,46]	Supériorité	0,0429	

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride + liraglutide que chez ceux sous glimépiride + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et placebo de -1,3%, p<0,0001, entre liraglutide 0,6 mg/j et placebo de -0,8%, p<0,0001).

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + rosiglitazone a été testée.

Dans les groupes de traitement par liraglutide 0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. Dans ces groupes de traitement, la non-infériorité de l'association glimépiride + liraglutide par rapport à l'association glimépiride + rosiglitazone a été établie.

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT pour les groupes de traitement par liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j mais pas pour le groupe de traitement par liraglutide 0,6 mg/j.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous glimépiride + liraglutide que chez ceux sous glimépiride + rosiglitazone (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et rosiglitazone : -0,7%,  $p < 0,0001$ ).

La diminution du taux d'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement.

#### Critères secondaires :

La variation moyenne de la glycémie à jeun a été de -0,72 mmol/L dans le groupe liraglutide 0,6 mg + glimépiride, de -1,57 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,2 mg + glimépiride, de -1,59 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,8 mg + glimépiride, de +1,01 mmol/L dans le groupe glimépiride seul et de -0,88 mmol/L dans le groupe traité par rosiglitazone + glimépiride.

Une différence statistiquement significative a été observée entre les trois groupes de traitement par liraglutide + glimépiride et le groupe glimépiride + placebo et entre les groupes de traitement par liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg + glimépiride et le groupe rosiglitazone + glimépiride.

Le poids a diminué de -0,23 kg dans le groupe liraglutide 1,8 mg/j et de -0,10 kg dans le groupe placebo. Il a augmenté de 0,32 kg dans le groupe liraglutide 1,2 mg, de 0,72 kg dans le groupe liraglutide 0,6 mg et de 2,11 kg dans le groupe rosiglitazone.

Des différences statistiquement significatives ont été observées entre le groupe traité par liraglutide 0,6 mg/j et le groupe placebo et entre les trois groupes de traitement par glimépiride + liraglutide et le groupe glimépiride + rosiglitazone.

Au stade de la bithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs  $< 6,5\%$ .

Cet objectif a été atteint par 12,0% des patients traités par 0,6 mg/j de liraglutide (28/233), 21,1% des patients traités par 1,2 mg/j de liraglutide (48/228), 20,5% des patients du groupe liraglutide 1,8 mg/j (48/234), 3,5% des patients du groupe placebo (4/114) et 9,5% des patients du groupe rosiglitazone (22/231).

### 3.1.1.2. Etude LEAD 2

#### Objectif et méthodologie :

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et versus comparateur actif, avec cinq groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer 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 à la metformine, par rapport à un placebo et au glimépiride, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ). Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec maladies cardiaques<sup>10</sup>, une insuffisance rénale<sup>11</sup> ou des troubles hépatiques<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Toute maladie cardiovasculaire y compris les antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude et/ou insuffisance cardiaque

<sup>11</sup> créatininémie  $> 135 \mu\text{mol/L}$  pour les hommes,  $> 110 \mu\text{mol/L}$  pour les femmes

<sup>12</sup>: ALAT  $> 2,5$  LSN

### Schéma d'administration :

Mille quatre vingt et onze patients ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines :

- metformine (1 500 à 2 000 mg/j) + liraglutide 0,6 mg/j (n=242) ou
- metformine (1 500 à 2 000 mg/j) + liraglutide 1,2 mg/j (n=241) ou
- metformine (1 500 à 2 000 mg/j) + liraglutide 1,8 mg/j (n=242) ou
- metformine (1 500 à 2 000 mg/j) + placebo (n=122) ou
- metformine (1 500 à 2 000 mg/j) + glimépiride (4 mg/j) (n=244).

Critère principal de jugement : variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

### Les hypothèses formulées dans le protocole étaient les suivantes :

- si la supériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport à l'association metformine + placebo était démontrée, la non-infériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride était alors testée
- si la non-infériorité était démontrée, alors la supériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport au traitement par metformine + glimépiride était testée.

L'association metformine + liraglutide devait être considérée comme non-inférieure à l'association metformine + glimépiride si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements était inférieure à 0,4%.

Principaux critères secondaires : après 26 semaines de traitement, glycémie à jeun, variation du poids et pourcentage de patients avec HbA1c  $\leq$ 6,5%

### Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion. Les patients étaient âgés en moyenne de 56,8 ans et en majorité obèses (IMC moyen de 31,0 kg/m<sup>2</sup>) avec un poids moyen de 88,6 kg. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 7,4 ans. Le taux d'HbA1c était de 8,4%.

### Critère principal :

Tableau 2 : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines (population ITT) :

	<b>metformine + liraglutide 0,6 mg</b>	<b>metformine + liraglutide 1,2 mg</b>	<b>metformine + liraglutide 1,8 mg</b>	<b>metformine + placebo</b>	<b>metformine + glimépiride</b>
<b>N</b>	239	232	236	120	234
<b>Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (ET)</b>	8,4 (0,94)	8,3 (1,01)	8,4 (0,97)	8,4 (1,06)	8,4 (1,02)
<b>HbA1c à la fin du traitement</b>	7,8 (1,12)	7,5 (1,09)	7,5 (1,24)	8,6 (1,44)	7,5 (1,14)
<b>Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)</b>	- 0,69 (0,07)	- 0,97 (0,07)	- 1,00 (0,07)	0,09 (0,09)	- 0,98 (0,07)
<b>Analyse ANCOVA</b>	<b>Différence / comparateur moyenne</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Hypothèse</b>	<b>P</b>	
liraglutide 1,8 mg – placebo	- 1,09	[-1,30 ; -0,88]	Supériorité	< 0,0001	



liraglutide 1,8 mg – glimépiride	-0,61	[-0,81 ; -0,42]	Non-infériorité	
	- 0,09	[-0,26 ; -0,09]	Supériorité	<b>NS</b>
liraglutide 1,2 mg – placebo	- 1,06	[-1,27 ; -0,85]	Supériorité	< 0,0001
liraglutide 1,2 mg – glimépiride	0,01	[-0,16 ; 0,19]	Non-infériorité	
	0,01	[- 0,16 ; 0,18]	Supériorité	NA
liraglutide 0,6 mg – placebo	- 0,78	[-0,99 ; -0,57]	Supériorité	< 0,0001
liraglutide 0,6 mg – glimépiride	0,19	[0,01 ; 0,36]	Non-infériorité	
	-0,29	[0,12 ; 0,46]	Supériorité	NA

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine + liraglutide que chez ceux sous metformine + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg/j et 1,8 mg/j et placebo de -1,1%,  $p < 0,0001$ , entre liraglutide 0,6 mg/j et placebo de -0,8%,  $p < 0,0001$ ).

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association metformine + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride a été testée.

Dans les groupes de traitement par liraglutide 0,6 mg/j et 1,2 mg/j, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. Dans ces groupes de traitement, la non-infériorité de l'association metformine+ liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride a été établie.

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

La diminution du taux d'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la 18<sup>ème</sup> semaine de traitement dans les groupes traités par liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg et dans le groupe glimépiride. Dans le groupe placebo, l'HbA1c a augmenté jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine pour revenir à un taux comparable à l'état initial après 26 semaines de traitement.

#### Critères secondaires :

La variation moyenne de la glycémie à jeun a été de -1,13 mmol/L dans le groupe liraglutide 0,6 mg + metformine, de -1,63 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,2 mg + metformine, de -1,68 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,8 mg + metformine, de +0,40 mmol/L dans le groupe metformine seule et de -1,31 mmol/L dans le groupe traité par metformine + glimépiride.

Une différence statistiquement significative a été observée entre les trois groupes de traitement par liraglutide + metformine et le groupe metformine + placebo. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement par liraglutide + glimépiride et le groupe metformine + glimépiride.

Le poids a diminué de -2,79 kg dans le groupe liraglutide 1,8 mg/j, de -2,58 kg dans le groupe liraglutide 1,2 mg, de -1,78 kg dans le groupe liraglutide 0,6 mg et de -1,51 kg dans le groupe glimépiride. Il a augmenté de 0,95 kg dans le groupe placebo.

Des différences statistiquement significative ont été observées entre les groupes traités par liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg/j et le groupe placebo et entre les trois groupes de traitement par metformine + liraglutide et le groupe metformine + glimépiride.

Au stade de la bithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 6,5%.

Cet objectif a été atteint par 11,2% des patients traités par 0,6 mg/j de liraglutide (27/242), 20,0% des patients traités par 1,2 mg/j de liraglutide (48/240), 24,0% des patients du groupe

liraglutide 1,8 mg/j (58/242), 4,1% des patients du groupe placebo (5/121) et 21,9% des patients du groupe glimépiride (53/242).

### **3.1.2. Etudes en trithérapie : études LEAD 4 et LEAD 5**

#### **3.1.2.1. Etude LEAD 4**

##### **Objectif et méthodologie :**

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de liraglutide, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, en association à la metformine et à la rosiglitazone, par rapport à un placebo, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ) par une bithérapie par metformine et rosiglitazone. Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des maladies cardiaques<sup>13</sup>, une insuffisance rénale<sup>14</sup> ou des troubles hépatiques<sup>15</sup>.

##### **Schéma d'administration :**

Cinq cent trente trois patients ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines :

- metformine (2 000 mg/j) + rosiglitazone (8 mg/j) + liraglutide 1,2 mg/j (n=178) ou
- metformine (2 000 mg/j) + rosiglitazone (8 mg/j) + liraglutide 1,8 mg/j (n=178) ou
- metformine (2 000 mg/j) + rosiglitazone (8 mg/j) + placebo (n=177).

**Critère principal de jugement :** variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

##### **L'hypothèse formulée dans le protocole était la suivante :**

*- si la supériorité de l'association metformine + rosiglitazone + liraglutide 1,8 mg par rapport à l'association metformine + rosiglitazone + placebo était démontrée, la supériorité de l'association metformine + rosiglitazone + liraglutide 1,2 mg par rapport à l'association metformine + rosiglitazone + placebo était alors testée.*

**Principaux critères secondaires :** après 26 semaines de traitement, glycémie à jeun, variation du poids et pourcentage de patients avec HbA1c  $\leq 7\%$

##### **Résultats :**

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion. Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans et en majorité obèses (IMC moyen de 33,5 kg/m<sup>2</sup>) avec un poids moyen de 96,3 kg. A noter que dans le groupe placebo, le poids était plus élevé (98,3 kg en moyenne). L'ancienneté du diabète était en moyenne de 9 ans. Le taux d'HbA1c était de 8,5%.

##### **Critère principal :**

Tableau 3 : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines (population ITT) :

ADO = antidiabétique oral

<b>Groupe de traitement</b>	<b>ADO + liraglutide 1,2 mg</b>	<b>ADO + liraglutide 1,8 mg</b>	<b>ADO + placebo</b>
<b>N</b>	174	177	167
<b>Valeur initiale moyenne du</b>	8,48 (1,23)	8,56 (1,22)	8,42 (1,17)

<sup>13</sup> Toute maladie cardiovasculaire y compris les antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude et/ou insuffisance cardiaque

<sup>14</sup> créatininémie > 135  $\mu\text{mol/L}$  pour les hommes, > 110  $\mu\text{mol/L}$  pour les femmes

<sup>15</sup>: ALAT > 2,5 LSN

taux d'HbA1c (ET)			
<b>HbA1c à la fin du traitement</b>	7,02 (1,06)	7,08 (1,07)	7,90 (1,29)
<b>Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)</b>	-1,48 (0,08)	-1,48 (0,08)	-0,54 (0,08)
<b>Analyse ANCOVA</b>	<b>Différence / comparateur moyenne</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Liraglutide 1,2 mg- placebo	-0,941	[-1,123 ; -0,759]	< 0,0001
Liraglutide 1,8 mg - placebo	-0,936	[-1,119 ; -0,754]	< 0,0001

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg/j et placebo : -0,94%, p<0,0001).

#### Critères secondaires :

La glycémie à jeun est passée de 10,07 à 7,71 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,2 mg +ADO (n=175), de 10,27 à 7,63 mmol/L dans le groupe liraglutide 1,8 mg +ADO (n=174) et de 9,95 à 9,50 mmol/L dans le groupe placebo + ADO (n=164).

Les différences entre les groupes liraglutide et le groupe placebo ont été statistiquement significatives.

Le poids a diminué de -1,02 kg dans le groupe liraglutide 1,2 mg/j et de -2,02 kg dans le groupe liraglutide 1,8 mg/j. Il a augmenté de +0,60 kg dans le groupe placebo.

La différence entre les groupes liraglutide 1,2 mg et placebo a été de -1,62 (IC 95% [-2,39 ; -0,85] p<0,0001), de -2,62 (IC 95% [-3,39 ; -1,84], p< 0,0001) entre les groupes liraglutide 1,8 mg et placebo.

Au stade de la trithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 7%.

Cet objectif a été atteint par 57,5% des patients traités par 1,2 mg/j de liraglutide (100/174), 53,7% des patients du groupe liraglutide 1,8 mg/j (95/177) et 28,1% des patients du groupe placebo (47/167).

### 3.1.2.2. Etude LEAD 5

#### Objectif et méthodologie :

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo et ouverte versus insuline glargine, avec trois groupes parallèles 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, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ) par une bithérapie par metformine et glimépiride<sup>16</sup>. Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des maladies cardiaques<sup>17</sup>, une insuffisance rénale<sup>18</sup> ou des troubles hépatiques<sup>19</sup>.

#### Schéma d'administration :

Cinq cent quatre vingt un patients ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines :

- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + liraglutide 1,8 mg/j (n=232) ou
- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + placebo (n=115) ou

<sup>16</sup> traité par metformine et glimépiride depuis au moins 3 semaines

<sup>17</sup> Toute maladie cardiovasculaire y compris les antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude et/ou insuffisance cardiaque

<sup>18</sup> créatininémie > 125  $\mu\text{mol/L}$  pour les hommes, > 115  $\mu\text{mol/L}$  pour les femmes

<sup>19</sup>: ALAT > 2,5 LSN

- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + insuline glargine 24 UI/j (n=234).

Critère principal de jugement : variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Les hypothèses formulées dans le protocole étaient les suivantes :

- si la supériorité de l'association metformine + glimépiride + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride + placebo était démontrée, la non-infériorité de l'association metformine + glimépiride + liraglutide par rapport à l'association metformine + glimépiride + insuline glargine était alors testée

- si la non-infériorité était démontrée, alors la supériorité de l'association metformine + glimépiride + liraglutide par rapport au traitement par metformine + glimépiride + insuline glargine était testée.

L'association metformine + glimépiride + liraglutide devait être considérée comme non-inférieure à l'association metformine + glimépiride + insuline glargine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements était inférieure à 0,4%.

Principaux critères secondaires : après 26 semaines de traitement, glycémie à jeun, variation du poids et pourcentage de patients avec HbA1c ≤ 7% ;

Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion.

Les patients étaient âgés en moyenne de 57,5 ans et en majorité obèses (IMC moyen de 30,5 kg/m<sup>2</sup>) avec un poids moyen de 85,4 kg. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 9,4 ans. Environ 25% des patients étaient âgés de plus de 65 ans dans chacun des trois groupes de traitement.

Le taux d'HbA1c était de 8,2%.

Critère principal :

Tableau 4 : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines (population ITT) :

Groupe de traitement	ADO + liraglutide	ADO + placebo	ADO + insuline glargine	
n	224	110	225	
Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (ET)	8,3 (0,94)	8,3 (0,85)	8,1 (0,93)	
HbA1c à la fin du traitement	7,0 (1,00)	8,1 (1,31)	7,2 (0,93)	
Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)	- 1,33 (0,09)	- 0,24 (0,11)	- 1,09 (0,09)	
Analyse ANCOVA	Différence / comparateur moyenne	IC 95%	Hypothèse	p
liraglutide- placebo	- 1,09	[-1,28 ; -0,90]	Supériorité	< 0,0001
Liraglutide - insuline glargine (population PP)	- 0,25	[-0,40 ; -0,09]	Non-infériorité	
Liraglutide - insuline glargine	- 0,24	[-0,39 ; -0,08]	Supériorité	< 0,0001

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

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + insuline glargine a été testée.

Dans la population PP, le taux initial d'HbA1c était de 8,3% dans le groupe liraglutide et de 8,2% dans les groupes placebo et insuline. Ce taux a diminué de -1,35 dans le groupe liraglutide et de -1,10 dans le groupe insuline, soit une différence de -0,25 IC 95% [-0,40 ; -0,09].

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + insuline glargine a été établie.

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

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

#### Critères secondaires :

La glycémie à jeun est passée de 9,1 à 7,7 mmol/L dans le groupe liraglutide +ADO (n=225), de 9,4 à 10,0 mmol/L dans le groupe placebo +ADO (n=111) et de 9,1 à 7,4 mmol/L dans le groupe insuline glargine + ADO (n=226), soit une différence entre le liraglutide et le placebo de de -2,1 mmol/L (IC 95% [-2,5 ; -1,6] p < 0.0001). La différence entre le liraglutide et l'insuline n'a pas été statistiquement significative.

Le poids a diminué de -1,81 kg dans le groupe liraglutide et de -0,42 kg dans le groupe placebo. Il a augmenté de +1,62 kg dans le groupe insuline glargine<sup>20</sup>.

La différence entre les groupes liraglutide et placebo a été de -1,39 (IC 95% [-2,10 ; -0,69] p=0,0001, de -3,43 (IC 95% [-4,00 ; -2,86], p< 0,0001) entre les groupes liraglutide et insuline.

Au stade de la trithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs < 7%.

Cet objectif a été atteint par 53,1% des patients du groupe liraglutide (119/224), 15,3% des patients du groupe placebo (17/111) et 45,8% des patients du groupe insuline (103/226).

### **3.1.3. Etude versus exénatide : étude LEAD 6**

#### Objectif et méthodologie :

Etude de phase III, randomisée, ouverte dont 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 des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  et  $\leq 11\%$ ) par la metformine et/ou un sulfamide depuis au moins 3 mois. Parmi les critères de non inclusion figuraient les patients avec des maladies cardiaques<sup>21</sup>, une insuffisance rénale<sup>22</sup> ou des troubles hépatiques<sup>23</sup>.

Cette étude a fait l'objet d'une phase d'extension ouverte de 14 semaines évaluant l'effet du passage d'un traitement par exénatide à un traitement par liraglutide.

#### Schéma d'administration :

Quatre cent soixante quatre patients ont été randomisés pour recevoir pendant 26 semaines :

- metformine  $\pm$  sulfamide + liraglutide 1,8 mg/j en 1 injection (n=233) ou
- metformine  $\pm$  sulfamide + exénatide 20  $\mu$ g/j en 2 injections (n=231).

<sup>20</sup> On observe une diminution du poids moyen jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement dans le groupe liraglutide, jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine dans le groupe placebo. L'augmentation du poids a été observée tout au long de l'étude dans le groupe insuline.

<sup>21</sup> Toute maladie cardiovasculaire y compris les antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude et/ou insuffisance cardiaque

<sup>22</sup> créatininémie > 135  $\mu$ mol/L pour les hommes, > 115  $\mu$ mol/L pour les femmes

<sup>23</sup>: ALAT > 2,5 LSN

Note : les informations concernant la dose de metformine utilisée et le sulfamide administré ne sont pas étayées. Le protocole précise que les patients inclus doivent être insuffisamment contrôlés par la metformine et/ou un sulfamide depuis au moins 3 mois à dose maximale tolérée. Une bithérapie par metformine + sulfamide a été administrée chez 63% des patients.

Critère principal de jugement : variation moyenne du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Si la non-infériorité était démontrée, le protocole prévoyait un test de supériorité.

L'association metformine + sulfamide+ liraglutide devait être considérée comme non-inférieure à l'association metformine + sulfamide + exénatide si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements était inférieure à 0,4%.

Principaux critères secondaires : après 26 semaines de traitement, glycémie à jeun, variation du poids et pourcentage de patients avec HbA1c  $\leq 6,5\%$  et  $< 7\%$

### Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion.

Les patients étaient âgés en moyenne de 56,7 ans et en majorité obèses (IMC moyen de 32,9 kg/m<sup>2</sup>) avec un poids moyen de 93,1 kg. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 8,2 ans. Le taux d'HbA1c était de 8,2%.

Environ un tiers des patients étaient traités par un seul ADO (metformine ou sulfamide) et deux tiers étaient traités par des ADOs en association (metformine + sulfamide).

### Critère principal :

Tableau 5 : évolution du taux d'HbA1c à 26 semaines (population ITT) :

Groupe de traitement	ADO + liraglutide 1,8 mg	ADO + exénatide 20 µg		
n	227	226		
Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (ET)	8,2 (1,00)	8,1 (0,96)		
HbA1c à la fin du traitement	7,0 (0,91)	7,3 (1,03)		
Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (ET)	- 1,12 (0,08)	- 0,79 (0,08)		
Analyse ANCOVA	Différence / comparateur moyenne	IC 95%	Hypothèse	p
liraglutide - exénatide (population PP)	- 0,29	[- 0,45 ; - 0,13]	Non-infériorité	
liraglutide - exénatide	- 0,33	[- 0,47 ; - 0,18]	Supériorité	< 0,0001

Dans la population PP, le taux initial d'HbA1c était de 7,0% dans le groupe liraglutide et de 7,2% dans le groupe exénatide. Ce taux a diminué de -1,16 dans le groupe liraglutide et de -0,87 dans le groupe exénatide, soit une différence de -0,29% IC 95% [- 0,45 ; - 0,13].

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été inférieure au seuil fixé. La non-infériorité de l'association ADO + liraglutide par rapport à l'association ADO + exénatide a été établie.

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les

patients sous ADO + liraglutide que chez ceux sous ADO + exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : -0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ;  $p < 0,0001$ ).

Dans les deux groupes de traitement, le taux d'HbA1c a diminué jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine, de façon plus marquée dans le groupe traité par liraglutide 1,8 mg que dans le groupe traité par exénatide 20 $\mu$ g. A partir de la 12<sup>ème</sup> semaine, ce taux a augmenté dans les deux groupes de traitement.

#### Critères secondaires :

La glycémie à jeun est passée de 9,78 à 7,91 mmol/L dans le groupe liraglutide, de 9,47 à 8,80 mmol/L dans le groupe exénatide, soit une différence entre le liraglutide et l'exénatide de -1,01 mmol/L (IC 95% [-1,37 ; -0,65]  $p < 0,0001$ ).

Le poids a diminué de -3,24 kg dans le groupe liraglutide et de -2,87 kg dans le groupe exénatide. La différence entre les deux groupes de traitement n'a pas été significative.

Le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c  $\leq 6,5\%$  (objectif en bithérapie) a été de 35% dans le groupe liraglutide et de 21% dans le groupe exénatide ( $p < 0,05$ ).

Au stade de la trithérapie, l'objectif est de ramener les taux d'HbA1c à des valeurs  $< 7\%$ .

Après 26 semaines de traitement, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c  $< 7\%$  a été significativement plus important dans le groupe traité par liraglutide 1,8 mg que dans le groupe traité par exénatide (54,2% versus 43,4% ;  $p = 0,0015$ ).

#### Résultats de la phase d'extension de 14 semaines<sup>24</sup>

##### Sur le critère de jugement principal :

Après 40 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c par rapport à l'état initial a été de -1,29 (IC95% [-1,43 ; -1,16] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 40 semaines, de -1,17 (IC95% [-1,31 ; -1,03] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe précédemment traité par exénatide (soit traité par liraglutide depuis 14 semaines).

La différence par rapport à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement n'a pas été significative dans le groupe de traitement par liraglutide depuis 40 semaines. Elle a été de -0,32 (IC95% [-0,41 ; -0,24] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 14 semaines.

##### Sur les principaux autres critères d'efficacité :

A 40 semaines de traitement, la glycémie à jeun a diminué de -2,2 (IC95% [-2,52 ; -1,87] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 40 semaines par rapport à l'état initial et de -1,7 (IC95% [-2,02 ; -1,29] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 14 semaines.

La différence par rapport à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement n'a pas été significative dans le groupe de traitement par liraglutide depuis 40 semaines. Elle a été de -0,9 (IC95% [-1,27 ; -0,63] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 14 semaines.

Entre la 40<sup>ème</sup> semaine et l'état initial, le poids a diminué de -3,2 kg (IC95% [-3,84 ; -2,64] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 40 semaines et de -3,4 kg (IC95% [-3,89 ; -2,83] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité depuis 14 semaines.

Entre la 40<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement, cette diminution a été de -0,4 kg (IC95% [-0,67 ; -0,10] ;  $p = 0,0089$ ) dans le groupe traité par liraglutide depuis 40 semaines et de -0,9 kg (IC95% [-1,18 ; -0,60] ;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité depuis 14 semaines.

---

<sup>24</sup> Ont participé à cette phase d'extension 386 patients : 200 issus du groupe liraglutide, 186 issus du groupe exénatide

## **3.2. Données de tolérance**

### **3.2.1. Issues du RCP**

« Dans cinq études cliniques de grande envergure et menées sur le long terme, plus de 2 500 patients ont été traités, soit par VICTOZA seul, soit par VICTOZA en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents. Ces effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement par VICTOZA. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement.

Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également.

De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque VICTOZA était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie majeure ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée observés au cours des études cliniques étaient mineurs. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été observé durant l'étude réalisée avec VICTOZA utilisé en monothérapie. Les cas d'hypoglycémie majeure peuvent survenir peu fréquemment avec VICTOZA et ont principalement été observés lorsque VICTOZA était associé à un sulfamide hypoglycémiant (0,02 cas/patient-année). Quelques rares épisodes d'hypoglycémie (0,001 cas/patient année) ont été observés lors de l'administration de VICTOZA en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants.

#### **Effets indésirables gastro-intestinaux**

Lorsque VICTOZA était associé à la metformine, 20,7% des patients ont rapporté au moins un épisode nauséeux et 12,6% des patients au moins un épisode diarrhéique. Lorsque VICTOZA était associé à un sulfamide hypoglycémiant, 9,1% des patients ont rapporté au moins un épisode nauséeux et 7,9% des patients au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées en début de traitement, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement.

#### **Immunogénicité**

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par VICTOZA peuvent développer des anticorps anti-liraglutide. En moyenne, 8,6% des patients ont développé des anticorps. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité de VICTOZA. Quelques cas (0,05%) d'angioedème ont été rapportés au cours des études cliniques à long terme menées avec VICTOZA.

#### **Réactions au site d'injection**

Lors des études cliniques contrôlées à long terme (26 semaines ou plus), environ 2% des patients traités par VICTOZA ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité et n'ont pas conduit à l'arrêt de VICTOZA.

#### **Pancréatite**

Lors des études cliniques à long terme réalisées avec VICTOZA, peu de cas (< 0,2%) de pancréatite aiguë ont été observés. Une relation de causalité entre VICTOZA et la pancréatite ne peut être ni établie ni exclue.

#### **Evénements thyroïdiens**

Le taux global des effets indésirables thyroïdiens dans toutes les études de durée intermédiaire et à long terme était respectivement de 33,5, 33,0 et 21,7 événements pour 1 000 patients-année d'exposition pour l'ensemble des groupes liraglutide, placebo et tous comparateurs;



respectivement 5,4, 2,1 et 0,8 événements concernaient des effets indésirables thyroïdiens sévères.

Chez les patients traités par le liraglutide, les néoplasies thyroïdiennes, l'augmentation de la calcitoninémie et les goitres ont été les effets indésirables thyroïdiens les plus fréquents. Ils ont été rapportés respectivement chez 0,5%, 1% et 0,8% des patients. »

### **3.2.2. Etude LEAD 6 versus exénatide**

Des événements indésirables ont été rapportés chez 74,9% des patients du groupe liraglutide et 78,9% des patients du groupe exénatide.

Les principaux événements indésirables observés ont été d'ordre gastro-intestinal (principalement diarrhée et nausées) chez environ 45% des patients dans chaque groupe et des infections (essentiellement rhinopharyngites) chez 35% des patients dans chaque groupe.

La survenue d'au moins un épisode hypoglycémique a concerné 25,5% des patients traités par liraglutide et 33,6% des patients traités par exénatide.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 9,8% des patients du groupe liraglutide et 13,4% des patients du groupe exénatide.

Environ 58% des patients ont eu des anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude (109/187 patients), 3/202 patients ont eu des anticorps anti-liraglutide. Chez 5 patients du groupe exénatide et 2 patients du groupe liraglutide, ces anticorps ont montré une réactivité croisée avec le GLP-1 natif. Un effet neutralisant positif a été observé chez 12 patients du groupe exénatide.

Dans la phase d'extension, environ 37% des patients dans chaque groupe de traitement ont eu des événements indésirables, principalement des nausées et de la diarrhée qui ont concerné environ 15% des patients. Treize patients du groupe liraglutide et 22 patients du groupe exénatide ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie.

### **3.3. Conclusion**

La firme a fourni à l'appui de sa demande cinq études cliniques : deux études évaluant l'efficacité du liraglutide en bithérapie, deux en trithérapie, versus placebo et comparateur actif, et une étude versus l'exénatide en bithérapie et trithérapie, l'autre analogue du GLP-1 disponible.

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).

Dans ces études, l'âge moyen des patients était relativement jeune (entre 55 et 57 ans) et l'IMC plus important (de 30 à 33 kg/m<sup>2</sup>) par rapport aux valeurs observées dans la population française des diabétiques de type 2 (âge moyen de 65 ans, IMC moyen de 29 kg/m<sup>2</sup>), d'après les données de l'étude ENTRED<sup>25</sup> 2007-2010.

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 :

---

<sup>25</sup> Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques en France. 2007-2010

- -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 4, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de liraglutide, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, en association à la metformine et à la rosiglitazone par rapport à un placebo, chez 533 patients diabétiques de type 2.

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine + rosiglitazone + liraglutide que chez ceux sous metformine + rosiglitazone + placebo (différence entre liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg/j et placebo : -0,94%, p<0,0001).

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<sup>26</sup>.

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.

En termes de tolérance, les événements indésirables plus fréquemment observés ont été des troubles gastro-intestinaux (principalement nausées et diarrhée) et des infections (rhinopharyngites).

<sup>26</sup> Les variations moyennes du taux d'HbA1c observées sont de l'ordre de :

- -1 à -1,5% avec la metformine
- -1 à -1,5% avec les sulfamides
- -1% avec les glitazones
- -0,8% avec les glinides
- -0,7% avec les gliptines
- -0,5 à 1% avec les inhibiteurs des alphaglucosidases.

Les hypoglycémies sont moins fréquentes avec VICTOZA sauf quand il est associé à un sulfamide hypoglycémiant.

Pour l'analyse du critère variation du poids, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les trois groupes de traitement par glimépiride + liraglutide et le groupe glimépiride + rosiglitazone dans l'étude LEAD 1, entre les groupes traités par liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg/j et le groupe placebo dans les études LEAD 2 et LEAD 4, entre les trois groupes de traitement par metformine + liraglutide et le groupe metformine + glimépiride dans l'étude LEAD 2, entre les groupes liraglutide et placebo et liraglutide et insuline dans LEAD 5. La perte de poids a varié de 0,2 à 3,2 kg.

Dans LEAD 6, le poids a diminué de -3,24 kg dans le groupe liraglutide et de -2,87 kg dans le groupe exénatide. La différence entre les deux groupes de traitement n'a pas été significative. Le liraglutide paraît moins immunogène que l'exénatide. Ceci s'explique par le fait que le liraglutide possède 97% d'homologie avec le GLP-1 natif alors que cette homologie est de 50% pour l'exénatide.

Le plan de gestion de risque européen intègre notamment par la mise en place de 6 études le suivi plus particulier des pancréatites, des cancers de la thyroïde, des infections et des patients insuffisants rénaux ou ayant une altération de la fonction hépatique.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves. VICTOZA entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables en bithérapie et trithérapie est important.

La réduction du taux d'HbA1c est proche de la valeur habituellement constatée avec d'autres antidiabétiques. Cependant, les données de tolérance à long terme sont inconnues notamment en ce qui concerne les risques de pancréatite et les effets indésirables thyroïdiens.

VICTOZA est un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge des patients diabétiques de type 2. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Celui correspondant à la sous population des patients susceptibles de bénéficier de VICTOZA est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

En l'absence de démonstration sur la morbi-mortalité et de données à long terme sur l'équilibre de l'HbA1c des patients traités par VICTOZA, l'impact attendu de la part de VICTOZA n'est pas directement quantifiable.

Toutefois, au vu des résultats des essais sur la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> associée à la perte de poids, un impact théorique faible peut être attendu à court terme chez les patients diabétiques de type 2, en particulier les patients obèses (IMC≥30).

Un impact positif est attendu chez les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale, l'absence de titration avec VICTOZA et l'utilisation d'une dose fixe permettent également d'envisager un impact positif chez les patients dont l'HbA1c est insuffisamment contrôlée par l'insuline dont la titration peut ne pas être optimale par crainte des hypoglycémies.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas totalement assurée, notamment car :

- l'observance de VICTOZA, traitement nécessitant une injection quotidienne et entraînant fréquemment des troubles gastro-intestinaux, n'est pas garantie ;
- Trente centres français ont été inclus dans quatre des six essais présentés, mais l'effectif exact (probablement faible) de patients français inclus dans ces centres n'est pas précisé.

Or les caractéristiques de la population étudiée sont sensiblement différentes de la population diabétique française (population des essais plus jeune, diabète moins ancien, niveau d'HbA1C plus élevé).

Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VICTOZA en cas d'échec d'une monothérapie orale. Il est attendu un intérêt de santé publique faible pour ce médicament en cas d'échec d'une bithérapie orale.

Le service médical rendu par VICTOZA dans ses indications est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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.

En trithérapie, en association à la metformine et un sulfamide, VICTOZA a été supérieur à l'insuline glargine utilisée à dose non optimale.

Cependant, VICTOZA n'a pas été supérieur à la bithérapie de référence metformine + sulfamide.

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. Un des avantages de VICTOZA est l'administration en une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée.

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.

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.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette maladie.

On recourt aux antidiabétiques oraux lorsque les mesures hygiénodietétiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6%. Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone.

Ces recommandations n'intègrent pas cinq traitements antidiabétiques ayant eu une AMM ultérieure à 2006 : deux analogues du GLP-1 : l'exénatide (AMM novembre 2006) et le liraglutide (AMM juin 2009), trois inhibiteurs de la DPP-4 : la sitagliptine (AMM mars 2007), la vildagliptine (AMM septembre 2007) et la saxagliptine (AMM octobre 2009).

Au stade de la bithérapie orale (en échec des monothérapies : HbA1c > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies à dose maximale), l'une des bithérapies suivantes peut être proposée :

- metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide)
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alphaglucosidases

- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Le choix de l'association doit prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

#### Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>27</sup>

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	- Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone ou - insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

#### Place de la spécialité VICTOZA dans la stratégie thérapeutique

En bithérapie, VICTOZA est une nouvelle alternative thérapeutique aux autres bithérapies recommandées. Cependant, la supériorité par rapport à la bithérapie de référence metformine + sulfamide n'a pas été établie, seule la non-infériorité a été établie.

En trithérapie, les alternatives thérapeutiques sont les associations metformine + sulfamide hypoglycémiant + glitazone, metformine + sulfamide hypoglycémiant + exénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf glitazone. On dispose d'une étude comparant VICTOZA à l'insuline glargine et à l'exénatide.

En l'absence de comparaisons directes avec l'ensemble des trithérapies disponibles, aucune ne peut être recommandée préférentiellement.

#### 4.4. Population cible

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de VICTOZA correspond aux patients diabétiques de type 2 traités :

- par metformine ou sulfamide hypoglycémiant n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée (HbA1c >6,5%)
- par la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine associée à une thiazolidinedione n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies (HbA1c >7%).

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon Permanent des Assurés Sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

<sup>27</sup> Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

(CNAMTS)<sup>28</sup> indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8% en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7%. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, est restée constante entre 2006 et 2007 le nombre de patients diabétiques traités en 2007 serait d'environ 2 485 000 patients<sup>29</sup>.

Parmi ceux-ci, 91% seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007) : 83,2% des patients diabétiques de type 2 sont traités par un ADO sans insuline, 24% par metformine seule, 21,6% par sulfamide seul.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5 %.

Le pourcentage de patients ayant une contre indication ou une intolérance à la metformine est mal connu. On fait l'hypothèse que 20% des patients pourraient être concernés.

#### En bithérapie orale :

- 83,2 % des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24% sont traités par metformine seule et 21,6% sont traités en monothérapie par sulfamide
- 68% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%.

Les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et par un traitement correctement mené par la metformine représenterait donc **307 000 patients**.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une monothérapie correctement menée par sulfamide et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication serait de **55 300 personnes**.

#### En trithérapie :

- 83,2% des diabétiques de type 2 sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 24,6% sont traités en bithérapie par metformine et sulfamide et 6,4% sont traités en bithérapie par metformine et glitazone.
- 51,5% des patients ont une HbA1c supérieure à 7 %.

Sur ces bases, la population des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide s'élèverait donc à **238 400 personnes**, celle des patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et glitazone à **62 000**.

La Commission rappelle qu'il n'est pas recommandé d'utiliser VICTOZA chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Ces états correspondent à des contre-indications ou des précautions d'emploi de la metformine, des sulfamides et des glitazones mais sont difficilement chiffrables.

En conséquence, la population chiffrée ci-dessus est une estimation maximale de la population correspondant à l'AMM.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.

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 :

- les caractéristiques des patients traités (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement) ;

<sup>28</sup> Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

<sup>29</sup> sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2008

- 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).

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.

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.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

## ANNEXE

### JUSTIFICATIF DE DEMANDE D'ETUDE POST-INSCRIPTION

#### VICTOZA® (liraglutide)

Pour le dossier VICTOZA (liraglutide) dans le traitement du DT2, le groupe « Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-Inscription », au cours de la séance de travail d'octobre, avait évalué l'ISPA de cette spécialité et avait souhaité la réalisation d'une étude post-inscription.

Cette demande d'étude était justifiée par le manque de données dans le dossier soumis à la Commission de la transparence sur les trois principaux points suivants :

- absence de données à court, moyen et long termes sur la morbi-mortalité ;
- absence de données à moyen et long termes sur l'HbA1c, le poids et la tolérance ;
- absence de données comparatives à moyen et long termes notamment versus BYETTA (d'autant plus que les critères utilisés pour cette comparaison à court terme étaient des critères intermédiaires : évolution de l'HbA1c et du poids).

De telles données permettraient de confirmer l'hypothèse qu'en conditions réelles d'utilisation, VICTOZA puisse apporter un plus en termes de morbidité (voire mortalité) à long terme par rapport à la stratégie thérapeutique existante. Cette hypothèse soutient l'ASMR et l'ISPA accordée à VICTOZA.

Initialement, le groupe ISPEP avait donc souhaité que soit évalué l'impact de VICTOZA, en conditions réelles d'utilisation, sur la morbidité des patients traités par la réalisation d'une étude comparant VICTOZA aux autres traitements antidiabétiques, sur des critères de morbidité (complications macroangiopathiques – cardiovasculaires - et microangiopathiques rénales et rétiniennes), auprès d'un échantillon représentatif de patients français, diabétiques de type 2, non équilibrés sous traitement par mono ou bithérapie et dont l'ancienneté du diabète était au moins supérieure à 5 ans<sup>30</sup>).

Cependant, une discussion a eu lieu en Commission de la transparence lors de l'adoption de l'avis définitif de VICTOZA. Il est apparu nécessaire de prendre en compte, par souci d'équité, les demandes d'étude post-inscription antérieures concernant les autres spécialités.

Aussi, la Commission maintient bien une demande d'étude post-inscription pour VICTOZA, mais son libellé sera identique à celui des autres études portant sur les spécialités à même visée thérapeutique déjà en cours.

---

<sup>30</sup> Ce critère permettait d'inclure des patients à un stade déjà avancé de leur pathologie et présentant un risque plus élevé de complications macro et microangiopathiques, ceci afin d'augmenter le nombre d'événements observés.