

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018****liraglutide*****VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli**

boîte de 2 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 34009 396 323 6 0)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	<b>A10BJ02 (analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1))</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire incluant des patients en insuffisance rénale chronique<sup>1</sup>. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

<sup>1</sup> Ce libellé d'indication correspond à la demande de réévaluation du laboratoire. Il ne s'agit pas d'une nouvelle indication de l'AMM de VICTOZA, l'EMA ayant refusé que cette indication soit intégrée dans l'AMM de VICTOZA (cf EMA. Assessment Report VICTOZA. 22 June 2017 EMA/479764/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)).

SMR	<p>La Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions, et que le service médical rendu (SMR) de VICTOZA reste, y compris chez les patients avec insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>important</b> en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC<math>\geq</math>30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant.</li> <li>- <b>insuffisant</b> en bithérapie en association à l'insuline basale,</li> <li>- <b>important</b> 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.</li> </ul>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données initiales d'efficacité qui avaient démontré l'intérêt de l'ajout du liraglutide à d'autres médicaments par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, en termes de réduction du taux d'HbA1c, critère de jugement intermédiaire,</li> <li>- des résultats de l'étude de tolérance LEADER, qui a démontré la non infériorité puis la supériorité du liraglutide versus placebo, sur un critère de jugement composite, chez des patients DT2 à risque cardiovasculaire, rassurant sur le fait que le liraglutide n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo,</li> <li>- du fait que l'étude LEADER n'apporte pas la démonstration, avec un haut niveau de preuve, que la différence observée en faveur du liraglutide sur le taux des événements cardiovasculaires soit uniquement imputable au liraglutide, compte tenu de la méthodologie de l'étude, versus placebo, dans des conditions qui s'apparentent à une étude pragmatique,</li> <li>- du fait que l'étude LEADER n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le liraglutide par rapport aux alternatives ;</li> </ul> <p>la Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VICTOZA continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC<math>\geq</math>30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies</li> <li>- 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.</li> </ul>
ISP	<p>VICTOZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du DT2.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que les résultats de l'étude LEADER rassurent quant à la tolérance cardio-vasculaire du liraglutide. Toutefois, les risques associés aux analogues du GLP-1, incluant le liraglutide, notamment vis-à-vis du cancer du pancréas, font toujours l'objet d'un suivi national renforcé. VICTOZA peut être prescrit chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.</p> <p>L'utilisation des analogues du GLP-1, dont VICTOZA, est envisageable dans les situations particulières suivantes :</p>

Au stade de la bithérapie,

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

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

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

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30/06/2009 Date du rectificatif concerné (modification libellé indication) : 22/08/2017 Plan de Gestion des Risques : un registre relatif aux cancers médullaires de la thyroïde est en cours (rapport final 15/09/2026) Suivi national de pharmacovigilance : surveillance de pharmacovigilance renforcée de l'ensemble des incrétines (Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BJ Médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) A10BJ02 Liraglutide

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de VICTOZA, à base de liraglutide, un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire incluant des patients en insuffisance rénale chronique, sur la base des résultats d'une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire (étude LEADER<sup>2</sup>).

Les évaluations du SMR et de l'ASMR de VICTOZA sont rappelées dans le tableau suivant :

Date avis (motif)	SMR	ASMR
<b>02/12/2009</b> (Inscription)	<b>Important :</b> Bithérapie : Liraglutide + metformine ou Liraglutide + sulfamide hypoglycémiant Trithérapie : Liraglutide + metformine + sulfamide hypoglycémiant	ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie
<b>18/03/2015</b> (Extension d'indication)	<b>Insuffisant :</b> Bithérapie : Liraglutide + insuline basale <b>Important :</b> Trithérapie : Liraglutide + insuline basale + metformine	ASMR V pour la trithérapie
<b>15/04/2015</b> (Réévaluation de l'ASMR à la demande du CEPS, renouvellement inscription)	<b>Important</b> Bithérapie et trithérapie : Liraglutide + metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant	Confirmation de l'ASMR mineure (IV)

<sup>2</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.

Par ailleurs, dans un avis du 07/09/2016, la Commission avait pris acte du fait que le laboratoire ne demandait pas l'inscription au remboursement de la spécialité VICTOZA dans son AMM en monothérapie et que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable dans cette indication.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« VICTOZA est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie<sup>3</sup>, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète<sup>4</sup>

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. »

## 04 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.

[ ... ]

### **Populations particulières**

#### **Patients âgés (> 65 ans)**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Victoza n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

#### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. VICTOZA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### **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 (voir rubrique 5.1 du RCP). 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 [ ... ]. »

---

<sup>3</sup> Indication non remboursable.

<sup>4</sup> Le SMR de VICTOZA est important en association avec la metformine et/ou avec un sulfamide hypoglycémiant ainsi qu'en association avec metformine et insuline ; il est insuffisant en association avec l'insuline.

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 (DT2) 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.

D'après les recommandations de la HAS de 2013<sup>5</sup>, l'objectif glycémique des patients DT2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

**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  $\leq 6,5\%$  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.

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

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif  $\leq 7\%$  est recommandé,
- évoluée<sup>6</sup>, un objectif  $\leq 8\%$  est recommandé.

### Stratégie médicamenteuse :

La stratégie généralement recommandée est la suivante :

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

En cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et :

- 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 : trithérapie par insuline + metformine + sulfamide hypoglycémiant.

### L'utilisation des analogues du GLP-1, incluant le liraglutide, est envisageable dans certaines situations particulières :

Au stade de la bithérapie, si l'écart à l'objectif est  $> 1\%$  d'HbA1c :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine<sup>7</sup>.**

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

<sup>6</sup> Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent ( $< 6$  mois).

<sup>7</sup> si l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline sont préoccupants.

- si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) ou en cas d'échec de la bithérapie orale : **un analogue du GLP-1 peut être associé à un sulfamide hypoglycémiant**<sup>7</sup>.

Au stade de la trithérapie, **un analogue du GLP-1 peut être associé à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant**<sup>7</sup> :

- 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.

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire)<sup>7</sup>,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

La spécialité XULTOPHY, association avec un ratio fixe d'une insuline basale (insuline degludec) et d'un analogue du GLP-1 (liraglutide), administré en une injection quotidienne a une place en association à la metformine, pour les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine<sup>8</sup>. Préalablement à la prescription de XULTOPHY, une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre peut être pertinente.

Selon les recommandations de la HAS<sup>5</sup>, chez les patients avec un antécédent cardio-vasculaire connu, le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

La Commission a déjà évalué des études de morbi-mortalité réalisées en conformité aux recommandations de 2008 de la FDA<sup>9</sup> et de 2012 de l'EMA<sup>10</sup> qui exigent des laboratoires la fourniture de données de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire, notamment l'étude EMPA-REG OUTCOME<sup>11,12,13</sup> avec l'empagliflozine, l'étude ELIXA<sup>14,15,16</sup> avec le lixisénatide, l'étude EXSCCEL<sup>17,18</sup> avec l'exénatide. L'étude LEADER

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. XULTOPHY en date du 6/12/2017.

<sup>9</sup> US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

<sup>10</sup> EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits : "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

<sup>11</sup> Zinman B, et al. [Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes](#). NEJM 2015; 373: 2117-28.

<sup>12</sup> Zinman B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME CV). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102.

<sup>13</sup> HAS. Avis de la Transparence JARDIANCE. 19/10/2016.

<sup>14</sup> Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of 2Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am Heart J 2015;169:631-8.

<sup>15</sup> Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N. Engl. J. Med 2015 ;373:2247-57.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYXUMIA. 6/06/2016.

avec le liraglutide a été examinée dans un avis d'extension d'indication de XULTOPHY<sup>19</sup>. La Commission avait relevé que cette étude de sécurité cardio-vasculaire au long cours rassurait sur la tolérance cardio-vasculaire du liraglutide.

Jusqu'à ce jour, aucune étude clinique n'a apporté, avec un haut niveau de preuve, la démonstration d'une protection cardiovasculaire avec un antidiabétique.

Le besoin médical dans le diabète de type 2 est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire.

---

<sup>17</sup> Rury R. Holman M. Angelyn Bethel, al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017 ; 377:1228-39.

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence BYDUREON.19/09/2018.

<sup>19</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence XULTOPHY. 5/4/2017.

## 06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

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

- **en bithérapie avec la metformine** : sulfamide hypoglycémiant, glinide, inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, gliptine, inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2,
- **en bithérapie avec un sulfamide** : gliptine, inhibiteur des alphaglycosidases intestinales.
- **en trithérapie avec la metformine et un sulfamide** : inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, gliptine, inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2.
- **en trithérapie avec la metformine et l'insuline** : gliptine, inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2.

Tableau 1 : Analogues du GLP-1

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BYDUREON 2 mg (Exénatide) AstraZeneca	Oui	En association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.	22/10/2014 19/09/2018	<b>Important :</b> Bithérapie : + MET ou + SU Trithérapie :+ MET + SU <b>Insuffisant :</b> + insuline $\pm$ MET	V dans la prise en charge	Oui
BYETTA 5 $\mu$ g, 10 $\mu$ g (Exénatide) AstraZeneca	Oui	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.	28/02/2007	<b>Important</b>	IV dans la prise en charge	Oui
		En association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	05/11/2014 20/05/2015	<b>Important :</b> Trithérapie + MET + insuline basale <b>Insuffisant :</b> + insuline basale	V dans la prise en charge	Non
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg (Dulaglutide) <sup>20</sup> Lilly	Oui	En monothérapie, en association avec d'autres hypoglycémiant, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2015	<b>Important :</b> Bithérapie + MET, Trithérapie + MET + insuline Trithérapie + MET + SU <b>Insuffisant :</b> Monothérapie, Bithérapie + insuline	V dans la prise en charge	Oui

<sup>20</sup> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

**Tableau 2 : Autres comparateurs cliniquement pertinents**

<b>Inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2</b>					
Canagliflozine	INVOKANA (Janssen-Cilag)	05/11/2014	Important : Bithérapie : + metformine, Trithérapie : + metformine + sulfamide Modéré : Trithérapie : + metformine + insuline Insuffisant : Monothérapie, Bithérapie : + sulfamide ou + insuline	V	Non
Dapagliflozine	FORXIGA (AstraZeneca)	07/10/2015	Modéré : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide, Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Insuffisant : Monothérapie, Bithérapie : + insuline, Trithérapie : + metformine + sitagliptine	V	Non
Empagliflozine	JARDIANCE (Boehringer Ingelheim)	19/10/2016	Important : Bithérapie + metformine, Trithérapie + metformine + sulfamide ou + metformine + insuline Insuffisant : monothérapie, Bithérapie + sulfamide ou + insuline	V	Non
<b>Insulinosécréteurs (voie orale)</b>					
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	Important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	Important		Oui
<b>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</b>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	Important en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + SU + MET et + insuline + MET	V	
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	Important en bithérapie : + MET et en trithérapie : + SU + MET	V	Oui
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	Important en bithérapie : + MET et en trithérapie : + SU + MET	V	Oui
			Faible en trithérapie : + insuline + MET	V	
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012	Important en bithérapie : + MET et en trithérapie : + SU + MET et + insuline + MET	V	Non
		20/06/2012			
		20/03/2013			
alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	Important en bithérapie : + MET et en trithérapie : + MET + SU	V	Non
			Insuffisant en trithérapie : + SU + MET	-	
			Modéré en trithérapie : + insuline + MET	V	

<i>Insulines d'action intermédiaire et analogue à longue durée d'action (injectable)</i>					
Insuline NPH	Insulatard (Novo Nordisk)	03/02/2016		Important	- Oui
Insuline NPH	Insuman Basal (Sanofi)	19/03/2014		Important	- Oui
Insuline NPH	Umuline NPH (Lilly)	20/02/2013		Important	- Oui
Insuline détémir	Levemir (Novo Nordisk)	21/09/2016		Important	V Oui
Insuline glargine	Lantus (Sanofi)	07/05/2014		Important	V Oui
Insuline glargine	Abasaglar (Lilly)	23/09/2015		Important	V Oui
Insuline dégludec	Tresiba (Novo Nordisk)	22/11/2017		Important	V Oui
<i>Insulines rapides (injectable)</i>					
Insuline lispro	HUMALOG (Lilly)	19/07/2017 (RI)		Important	- Oui
Insuline glulisine	APIDRA (Sanofi-Aventis)	03/02/2016 (RI)		Important	- Oui
Insuline asparte	NOVORAPID (Novo Nordisk)	17/06/2015 (RI)		Important	- Oui

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Italie	Oui	Indications de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	<p>Victoza 1,2 mg est recommandé comme alternative thérapeutique, en bithérapie (avec metformine ou sulfamide) si :</p> <p>Le patient est intolérant ou présente un contre-indication à la metformine ou aux sulfamides et,</p> <p>Le patient est intolérant ou présente une contre-indication aux DPP4 et aux glitazones.</p> <p>En trithérapie, Victoza 1,2 mg est recommandé (en association à la metformine et à un sulfamide ou une glitazone) lorsque le contrôle glycémique est inadéquat. Le patient doit également avoir un BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> ou un BMI <math>\leq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> mais chez qui l'insulinothérapie ou la prise de poids est une situation préoccupante.</p> <p>Le traitement ne peut être maintenu que si une baisse d'HbA1c d'au moins 1% après 6 mois être obtenue en bithérapie.</p> <p>Le traitement ne peut être maintenu que si une baisse d'HbA1c d'au moins 1% après 6 mois et une perte de poids d'au moins 3% est obtenue en trithérapie.</p>
Espagne	Oui	Réservé aux patients ayant un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	02/12/2009 (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"><li>- <u>en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant</u> chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée</li><li>- <u>en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione</u> chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.</li></ul>
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	<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</p>

	<p>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. 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>
--	---

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18/03/2015 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	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 <u>et/ou l'insuline basale</u> lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat
<b>SMR</b> (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisant en bithérapie en association à l'insuline basale,</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	<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>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	15/04/2015 (Réévaluation de l'ASMR à la demande du CEPS, Renouvellement de l'inscription, Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP.)
<b>Indication</b>	Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique <u>en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale</u> lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
<b>SMR</b> (libellé)	Important en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ≥ 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu de son efficacité en termes de réduction d'HbA1c dans des études versus placebo (les études versus comparateurs actifs présentant des limites méthodologiques), et du maintien de son efficacité à 78 semaines, VICTOZA continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez

	les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC≥30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	07/09/2016 (Demande de non prise en charge d'une extension d'indication)
<b>Indication</b>	VICTOZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en : Monothérapie Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée à cause d'une intolérance ou d'une contre-indication.
<b>SMR</b> (libellé)	La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité Victoza dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable dans l'indication : «Monothérapie lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni l'étude LEADER dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et secondairement l'efficacité à long terme du liraglutide versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire<sup>2,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30</sup>.

<sup>21</sup> Supplement to: Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:311-22.

<sup>22</sup> Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013 ; 166:823-30.e5.

<sup>23</sup> Daniels GH, Hegedüs L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:477-86.

<sup>24</sup> Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, et al. LEADER 3--lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. *Pancreas*. 2014 ;43:1223-31.

<sup>25</sup> Petrie JR, Marso SP, Bain SC, et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens*. 2016; 34:1140-50.

<sup>26</sup> Satman I, R Rea R, Eriksson M, et al. LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complications*. 2016 ; 30:1631-9.

<sup>27</sup> Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 ;15:29.

<sup>28</sup> Rutten GE, Tack CJ, Pieber TR, et al. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8:37.

<sup>29</sup> Franek E, Rutten GEHM, Ørsted DD, et al. Leader 8: Type 2 Diabetes Patients: A Comparison of Baseline Characteristics of Eastern and Western European Participants with Established Cardiovascular Disease in the LEADER Trial. *J Diabetes Metab*. 2016; 7: 646.

<sup>30</sup> Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 ; 377:839-48.

## 09.1 Tolérance/effets indésirables

### 9.1.1 Etude de morbi-mortalité cardiovasculaire versus placebo

Référence	Etude LEADER <sup>2,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30</sup>
Type de l'étude	Etude de sécurité cardiovasculaire de phase IIIb versus placebo, international, multicentrique, randomisé (1 :1) sur 2 groupes parallèles, en double-aveugle et en groupes parallèles
Date et durée de l'étude	30 août 2010 au 5 février 2016 (date de cut-off pour l'analyse principale).
Cadre et lieu de l'étude	410 centres répartis dans 32 pays <sup>31</sup> .
Objectif de l'étude	Evaluer chez les patients DT2 non contrôlés, à haut risque cardiovasculaire la non-infériorité du liraglutide versus placebo sur l'incidence à long terme des événements cardiovasculaires majeurs : décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel, infarctus du myocarde mortel), infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel. Si la non infériorité du liraglutide était établie sur le critère de jugement principal, la supériorité était testée.
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p><b>Principaux critères d'inclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>hommes ou femmes diabétiques de type 2 ;</li><li>âge <math>\geq 50</math> ans et présence d'au moins un des critères suivants (prévention secondaire) :<ul style="list-style-type: none"><li>antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ;</li><li>antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;</li><li>antécédent de revascularisation coronarienne, carotidienne ou périphérique ;</li><li>sténose (<math>&gt; 50\%</math>) identifiée par angiographie ou toute autre imagerie des coronaires, carotides ou artères des membres inférieurs, ou preuve de maladie coronarienne au niveau d'une seule artère ;</li><li>antécédent de maladie coronarienne symptomatique documentée par un test d'effort positif ou par imagerie, ou angor instable avec des changements de l'ECG ;</li><li>ischémie cardiaque asymptomatique documentée par une imagerie nucléaire positive ou un test d'effort positif ou par une échographie de stress à la dobutamine ;</li><li>insuffisance cardiaque chronique (NYHA) de classe II – III ;</li><li>insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD) ;</li></ul></li></ol> <p>OU âge <math>\geq 60</math> ans et présence d'au moins un des critères suivants (prévention primaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>microalbuminémie ou protéinurie ;</li><li>hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG ou par imagerie ;</li><li>dysfonctionnement systolique ou diastolique ventriculaire gauche par imagerie ;</li><li>index cheville/bras <math>&lt; 0,9</math>.</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>naïf de traitement antidiabétique ou traité avec un ou plusieurs médicaments antidiabétiques oraux ou traités avec de l'insuline NPH humaine ou un analogue de l'insuline à longue durée d'action ou de l'insuline pré-mélangée, seuls ou en association avec des antidiabétiques oraux ;</li><li>HbA1c <math>\geq 7,0\%</math>.</li></ol>

<sup>31</sup> dont la France : 4 centres

	<p><b>Principaux critères de non inclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. diabète de type 1 ;</li> <li>2. utilisation d'un analogue du GLP-1 ou pramlintide<sup>32</sup> ou tout inhibiteur de la DPP-4 dans les 3 mois précédant la sélection ;</li> <li>3. utilisation d'insuline autre que l'insuline NPH humaine ou l'analogue de l'insuline à action prolongée ou l'insuline pré-mélangée dans les 3 mois précédant la sélection. L'utilisation à court terme d'autres insulines pendant cette période en rapport à une maladie intercurrente était autorisée, à la discrétion de l'investigateur ;</li> <li>4. décompensation aiguë du contrôle glycémique nécessitant une intensification du traitement pour prévenir les complications aiguës du diabète (ex : acidocétose diabétique) dans les 3 mois précédents;</li> <li>5. événement coronarien ou cérébrovasculaire aigu dans les 14 jours précédents;</li> <li>6. revascularisation coronarienne, carotidienne ou des artères périphériques prévues ;</li> <li>7. insuffisance cardiaque chronique de classe IV (NYHA) ;</li> <li>8. thérapie d'épuration extra-rénale continue en cours ;</li> <li>9. débit de filtration glomérulaire estimé &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD)<sup>33</sup>.</li> </ol>
<p><b>Produits étudiés</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>groupe liraglutide</b> : liraglutide + traitement antidiabétique standard ;</li> <li>• <b>groupe placebo</b> : placebo + traitement antidiabétique standard.</li> </ul> <p>Les critères de randomisation (1 :1) étaient la concentration basale (non stimulée) de la calcitonine sanguine à l'inclusion &lt; 50 ng/L et une adhésion à l'injection ≥ 50% au cours de la période de run-in.</p> <p>Stratification en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale à l'inclusion : &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> versus ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Déroulement de l'étude</b></p>	<p>L'étude LEADER était décomposée en 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• phase de sélection : 2 semaines ;</li> <li>• phase de run-in : 2 - 3 semaines ;</li> <li>• phase de traitement : 42 mois minimum de traitement et la survenue d'au moins 611 événements cardiaques majeurs composant le critère composite MACE ;</li> <li>• phase de suivi : 30 jours.</li> </ul> <p>Le placebo et le liraglutide étaient administrés en association aux traitements antidiabétiques standards avec la possibilité de modifier le traitement pour atteindre la cible glycémique. Les comorbidités (hypertension et dyslipidémie) étaient également prises en charge.</p> <p><b>Patients avec insuffisance rénale :</b></p> <p>A la demande de la FDA, le nombre de patients sélectionnés avec une insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sévère (DFGe &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) a été surveillé au cours de la période de recrutement pour assurer la randomisation de 220 patients avec une insuffisance rénale sévère et 440 patients avec une insuffisance rénale modérée. Dès que les 220 patients insuffisants rénaux sévères ont été randomisés, aucun autre patient avec une insuffisance rénale sévère ne pouvait être inclus dans l'étude.</p> <p><b>Un comité externe indépendant</b> (Event Adjudication Committee, EAC) était en charge de confirmer de manière centralisée et en aveugle tous les événements mortels et les événements cardiovasculaires, les événements microvasculaires, les pancréatites et les cancers.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Délai entre la randomisation et la 1<sup>ère</sup> survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs composant le critère composite MACE</b> (Major Adverse Cardiac Events), confirmés par le comité externe indépendant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. décès cardiovasculaire (comprenant la mort cardiaque subite, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou le choc cardiogénique, l'AVC, les autres causes cardiovasculaires ainsi que les décès pour lesquels il n'y avait pas de cause non cardiovasculaire clairement documentée) ;</li> <li>2. infarctus du myocarde non fatal ;</li> <li>3. AVC non fatal.</li> </ol>

<sup>32</sup> Non commercialisé en France

<sup>33</sup> Ce critère s'appliquait dès que 220 patients avec une insuffisance rénale sévère avaient été randomisés.

<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>-Délai de 1<sup>ère</sup> survenue d'un des événements cardiaques majeurs (confirmés par le comité indépendant) composant le critère composite MACE élargi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o décès cardiovasculaire,</li> <li>o infarctus du myocarde non fatal,</li> <li>o AVC non fatal,</li> <li>o revascularisation coronarienne,</li> <li>o hospitalisation pour angor instable,</li> <li>o hospitalisation pour insuffisance cardiaque.</li> </ul> <p>-Délai de survenue de chaque événement cardiaque majeur composant le critère composite MACE élargi ;</p> <p>- Délai de survenue du 1<sup>er</sup> événement « mortalité toutes causes » ;</p> <p>- Délai de survenue du 1<sup>er</sup> événement « mortalité de cause non cardiovasculaire ».</p> <p>Critères de jugement additionnels concernant les événements microvasculaires, avec le critère microvasculaire composite comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des événements rétinopathiques : le recours à une photo-coagulation rétinienne ou à un traitement par injection intra vitréenne, une hémorragie vitréenne, une perte de vision liée au diabète.</li> <li>• des événements néphropathiques tels que : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'apparition ou la dégradation d'une néphropathie (nouvelle macroalbuminurie persistante ou un doublement de la créatine sérique),</li> <li>- la nécessité d'une thérapie de remplacement rénale,</li> <li>- le décès lié à une maladie rénale.</li> </ul> </li> <li>• le délai de 1<sup>ère</sup> survenue d'un des événements du critère microvasculaire composite ;</li> <li>• le délai de survenue de chaque événement du critère microvasculaire composite et des événements composites néphropathie et rétinopathie séparément ; le délai de 1<sup>ère</sup> survenue, chez les patients insuffisants rénaux modérés, d'un des événements d'un critère rénale composite (doublement de la créatine sérique confirmé par une 2<sup>ème</sup> mesure, nécessité d'une thérapie de remplacement en cas de cause non réversible, décès lié à une maladie rénale).</li> </ul> <p>Variation entre la sélection et l'évaluation à 3 ans au cours de la période de traitement de l'HbA1c.</p> <p>Evaluation de la qualité de vie (EQ-5D)<sup>34</sup></p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>La taille de l'échantillon était estimée sur la base du délai de 1<sup>ère</sup> survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite MACE en utilisant un test log rank sur la population FAS et les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un taux d'événement cardiaque majeur de 1,8% par an dans les 2 groupes,</li> <li>• un taux de participation à l'essai constant au cours de la période de 18 mois de recrutement avec un suivi maximal de 5 mois,</li> <li>• une marge de non-infériorité versus placebo de 1,3 pour la limite supérieure de l'IC95% bilatéral,</li> <li>• un taux d'abandon de 10%,</li> <li>• une puissance de 90% pour pouvoir rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle le HR &gt; 1,3.</li> </ul> <p>Selon les hypothèses ci-dessus, 8 754 sujets devaient être randomisés. Le nombre d'événements attendu pour obtenir une puissance de 90% était de 611.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>L'analyse primaire du critère de jugement principal était réalisée sur la population FAS correspondant à l'ensemble des patients randomisés, en utilisant le modèle de régression de Cox incluant le groupe de traitement comme facteur.</p>

<sup>34</sup> Echelle générique avec 5 items correspondant à 5 dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs et gênes, anxiété et dépression. Les réponses sur des échelles graduées en 3 points : absence de problème, problèmes modérés et problèmes sévères permettant d'établir un score sous forme de 5 chiffres consécutifs qui traduisent le profil par rapport aux 5 dimensions. Ces scores sont gradués de 0 (décès) à 1 (plein santé). La 1<sup>ère</sup> partie de l'échelle « EQ-5D descriptive system » est complétée par une échelle visuelle analogique « EQ-5D VAS », graduée de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable). EQ-5D définit un total de 243 états de santé.

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer le hazard ratio (liraglutide/placebo) et l'intervalle de confiance à 95% bilatéral.

La non-infériorité du liraglutide versus placebo était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du hazard ratio était inférieure à 1,3 ou si la valeur de p pour un test unilatéral était inférieure à 0,025 (ou équivalent à 0,05 pour un test bilatéral). H0 : HR ≥ 1,3 vs. H1 : HR < 1,3.

Si la non-infériorité était démontrée pour le critère de jugement principal, un test de supériorité était effectué. La supériorité du liraglutide versus placebo était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du hazard ratio était inférieure à 1,0 ou équivalente ou si la valeur de p pour un test unilatéral était inférieure à 0,025 (ou équivalent à 0,05 pour un test bilatéral) H0 : HR ≥ 1,0 vs. H1 : HR < 1,0.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur :

- la population PP (l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, ces patients étaient considérés comme exposés au traitement lorsque le nombre de jours cumulés de non exposition était < 120 jours) ;
- la population « *on treatment* » ; « *on treatment + 30 jours* » ;
- les groupes des patients après exclusion de tous les événements survenus après la dernière visite de la période de traitement ; avec ajustement des covariables supplémentaires ; avec ajustement par pays comme effets aléatoires ; stratifiée par l'insuffisance rénale sévère.

L'analyse de tous les critères de jugement secondaire, non hiérarchisés, était réalisée sur la population FAS en utilisant le modèle de régression de Cox.

Les données manquantes ont été traitées selon une approche LOCF (Last Observation Carried Forward) prenant en compte la dernière valeur disponible connue.

## Résultats :

### ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 12 076 patients a été sélectionné et 9 340 patients ont été randomisés :

- 4 668 patients dans le groupe liraglutide ;
- 4 672 patients dans le groupe placebo.

Parmi les 9 340 patients randomisés, 99,8% ont été exposés au traitement. Seulement 3,2% des patients n'ont pas terminé l'essai.

A la visite de fin de suivi, le statut était inconnu (patients sortis de l'essai, contact non possible ou perdus de vue) pour seulement 29 patients : 12 patients (0,3%) du groupe liraglutide et 17 patients (0,4%) du groupe placebo. Environ 80% des patients étaient présents à la visite de suivi.

**Tableau 3 : Disposition des patients**

	Groupe liraglutide	Groupe placebo	Total
<b>Patients sélectionnés, n (%)</b>			<b>12 076</b>
<b>Patients inclus dans la phase run-in, n (%)</b>			<b>9 618</b>
<b>Patients randomisés, n (%)</b>	<b>4 668 (100,0)</b>	<b>4 672 (100,0)</b>	<b>9 340 (100,0)</b>
Population FAS	4 668 (100,0)	4 672 (100,0)	9 340 (100,0)
Exposés	4 657 (99,8)	4 664 (99,8)	9 321 (99,8)
Non exposés	11 (0,2)	8 (0,2)	19 (0,2)
<b>Patients ayant terminé l'étude<sup>35</sup>, n (%)</b>	<b>4 529 (97,0)</b>	<b>4 513 (96,6)</b>	<b>9 042 (96,8)</b>
1 <sup>er</sup> événement	608 (13,0)	694 (14,9)	1 302 (13,9)
Décès de cause non cardiaque	139 (3,0)	137 (2,9)	276 (3,0)
Présent à la visite de suivi	3 782 (81,0)	3 682 (78,8)	7 464 (79,9)
<b>Patients n'ayant pas terminé l'étude, n (%)</b>	<b>139 (3,0)</b>	<b>159 (3,4)</b>	<b>298 (3,2)</b>
Vivant	127 (2,7)	142 (3,0)	269 (2,9)
Patients sortis - Contact non possible	4 (0,1)	8 (0,2)	12 (0,1)
Perdu de vue	8 (0,2)	9 (0,2)	17 (0,2)

<sup>35</sup> Un patient qui : 1) avait eu un événement cardiaque majeur (MACE), ou 2) est décédé de cause non cardiaque, ou 3) avec lequel un contact direct était établi à ou après la visite de suivi.

La durée médiane d'observation de l'étude était de 3,84 ans et la durée médiane d'exposition au traitement était de 3,52 ans. La dose moyenne de liraglutide était de 1,57 mg/jour et la dose médiane de 1,78 mg/jour.

Les patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2 non contrôlés et à haut risque cardiovasculaire dont 81,3% (n=7 598 patients) en prévention secondaire.

L'âge moyen des patients était de 64,3 ans. Une majorité (53,7%) des patients était âgés de moins de 65 ans. L'IMC moyen était de 32,5 kg/m<sup>2</sup> et 61,6% (n=5 757) patients avaient un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> [30,1 – 81,0]. Les patients avaient une HbA1c moyenne de 8,7% reflétant le contrôle glycémique insuffisant de leur diabète et une antériorité moyenne de diabète de 12,8 ans.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients à la randomisation (Population TS)**

	<b>Liraglutide (n=4668)</b>	<b>Placebo (n=4672)</b>	<b>Total (n=9340)</b>
<b>Caractéristiques démographiques, n (%)</b>			
Age, moyenne (DS) ans	64,2 (7,2)	64,4 (7,2)	64,3 (7,2)
Hommes (%)	3011 ( 64,5)	2992 ( 64,0)	6003 ( 64,3)
<b>Caractéristiques cardiovasculaires, n (%)</b>			
Antécédent CV quel qu'il soit	4588 ( 98,3)	4603 ( 98,5)	9191 ( 98,4)
Infarctus du myocarde	1434 ( 30,7)	1373 ( 29,4)	2807 ( 30,1)
Insuffisance cardiaque	835 ( 17,9)	832 ( 17,8)	1667 ( 17,8)
Maladie cardiaque ischémique	2542 ( 54,5)	2517 ( 53,9)	5059 ( 54,2)
Hypertension	4261 ( 91,3)	4250 ( 91,0)	8511 ( 91,1)
AVC ischémique	512 ( 11,0)	526 ( 11,3)	1038 ( 11,1)
<b>Antécédents médicaux, n (%)</b>			
Neuropathie diabétique	1614 ( 34,6)	1615 ( 34,6)	3229 ( 34,6)
Rétinopathie diabétique	978 ( 21,0)	899 ( 19,2)	1877 ( 20,1)
Néphropathie diabétique	1882 ( 40,3)	1917 ( 4,0)	3799 ( 40,7)
Ulcère du pied diabétique	208 ( 4,5)	196 ( 4,2)	404 ( 4,3)
<b>Principales comorbidités, n (%)</b>			
Dyslipidémie	1 309 (28,0)	1 303 (27,9)	2 612 (28,0)
Hyperlipidémie	1 467 (31,4)	1 475 (31,6)	2 942 (31,5)
Obésité	837 (17,9)	804 (17,2)	1 641 (17,6)
Hypercholestérolémie	674 (14,1)	686 (14,7)	1 360 (14,6)
<b>Autres caractéristiques, n (%)</b>			
HbA1c, %	8,7 ( 1,6)	8,7 ( 1,5)	8,7 ( 1,5)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	32,5 ( 6,3)	32,5 ( 6,3)	32,5 ( 6,3)
Poids moyen (DS), kg	91,9 ( 21,2)	91,6 ( 20,8)	91,7 ( 21,0)
DFGe, mL/min/1,73m <sup>2</sup> (DS)	80,2 ( 27,5)	80,6 ( 27,2)	80,4 ( 27,4)
Insuffisance rénale sévère, n (%)	117 (2,5)	107 (2,3)	224 (2,4)
Insuffisance rénale modérée, n (%)	999 (21,4)	935 (20,0)	1 934 (20,7)
Insuffisance rénale légère, n (%)	1 932 (41,4)	1 975 (42,3)	3 907 (41,8)
<b>Traitements antidiabétiques associés, n (%)</b>			
Traitement antidiabétique concomitant			
Antidiabétique(s) oral(ux)	2436 ( 52,2)	2375 ( 50,8)	4811 ( 51,5)
Monothérapie orale	916 ( 19,6)	894 ( 19,1)	1810 ( 19,4)
Bithérapie orale	1357 ( 29,1)	1321 ( 28,3)	2678 ( 28,7)
> 2 antidiabétiques oraux	163 ( 3,5)	160 ( 3,4)	323 ( 3,5)
Insuline seule	361 ( 7,7)	377 ( 8,1)	738 ( 7,9)
Insuline + ADO	1677 ( 35,9)	1754 ( 37,5)	3431 ( 36,7)

	Liraglutide (n=4668)	Placebo (n=4672)	Total (n=9340)
<b>Autres traitements associés, n (%)</b>			
Antihypertenseurs, n (%)	4329 ( 92,7)	4303 ( 92,1)	8631 (92,4)
Diurétiques, n (%)	1953 ( 41,8)	1953 ( 41,8)	3906 (41,8)
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	3205 ( 68,7)	3121 ( 66,8)	6326 (67,7)
Hypolipémiants, n (%)	3564 ( 76,3)	3515 ( 75,2)	7079 (75,8)
Antithrombotique, n(%)	314 (6,7)	327 (7,0)	

ADO : antidiabétique oral, DS : déviation standard

A l'inclusion, les patients étaient traités par metformine (76,5% des patients), par un sulfamide hypoglycémiant (50,7% des patients), par insuline pour 44,6% des patients.

Au cours de l'étude, les traitements cardiovasculaires ajoutés étaient les suivants :

	Liraglutide (n=4668)	Placebo (n=4672)
Antihypertenseurs, n (%)	1452 (31,1)	1584 (33,9)
Diurétiques, n (%)	851 (18,2)	1025 (21,9)
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	701 (15,0)	773 (16,5)
Hypolipémiants, n (%)	667 (14,3)	738 (15,8)
Antithrombotique, n(%)	601 (12,9)	615 (13,2)

#### ► Résultats sur le critère de jugement principal (non infériorité puis supériorité sur le critère composite MACE)

Au cours de l'étude, 1 302 patients (13,9%) ont rapporté un événement cardiovasculaire, confirmé par le comité indépendant, pris en compte pour le critère composite MACE, dont :

- 608 patients (608/4 668 ; 13,0%) dans le groupe liraglutide,
- 694 patients (694/4 672 ; 14,9%) dans le groupe placebo.

**Tableau 5 : MACE (critère de jugement principal) (Population FAS)**

	Groupe liraglutide N = 4 668	Groupe placebo N = 4 672
<b>Patients avec événement, n (%)</b>	608 (13,02)	694 (14,85)
<b>Taux d'événement pour 100 patients-année</b>	3,41	3,91
<b>HR vs. Placebo</b>	<b>0,868</b>	
<b>IC95%</b>	[0,778 ; 0,968]	
<b>p pour HR ≥ 1,3 (unilatéral)</b>	< 0,001	
<b>p pour HR ≥ 1,0 (unilatéral)</b>	0,005	

La non-infériorité du liraglutide a été démontrée par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) (borne supérieure de l'IC95%  $< 1,3$ ) ainsi que la supériorité (borne supérieure de l'IC95%  $< 1,0$ ),  $p = 0,005$ .

Les analyses sur la population PP et des analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat.

Les résultats sur chacun des événements composants le critère MACE figurent dans le tableau ci-après.

**Tableau 6 : Evénements du critère composite MACE (critère principal) (Population FAS)**

	Groupe liraglutide	Groupe placebo
<b>N</b>	4 668	4 672
<b>Patients avec événement, n (%)</b>	608 (13,0)	694 (14,9%)
Décès cardiovasculaires, n (%)	181 (3,9)	227 (4,9)
IM non mortel n (%)	275 (5,9)	304 (6,5)
AVC non mortel, n (%)	152 (3,3)	163 (3,5)

**▮ Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

- Délai de 1<sup>ère</sup> survenue d'un des événements cardiaques majeurs composant le critère composite MACE élargi

Un total de 2 010 patients (21,5%) a rapporté un événement cardiovasculaire pris en compte pour le critère composite MACE élargi, dont :

- 948 patients (948/4 668 ; 20,3%) dans le groupe liraglutide,
- 1 062 patients (1 062/4 672 ; 22,7%) dans le groupe placebo.

**Tableau 7 : Résultats sur le critère composite MACE élargi (Population FAS)**

Patients avec événement, n (%)	Groupe liraglutide N = 4 668	Groupe placebo N = 4 672	HR Liraglutide/placebo IC95%	p pour HR = 1,0 (bilatéral)
<b>Population FAS</b>	4 668	4 672		
<b>Critère MACE élargi</b>	948 (20,3)	1 062 (22,7)	0,88 [0,81 ; 0,96]	0,005
<b>Composant du critère MACE élargi :</b>				
<b>Décès cardiovasculaire</b>	219 (4,7)	278 (6,0)	0,78 [0,66 ; 0,93]	0,007
<b>IDM non fatal</b>	281 (6,0)	317 (6,8)	0,88 [0,75 ; 1,03]	NS
<b>AVC non fatal</b>	159 (3,4)	177 (3,8)	0,89 [0,72 ; 1,11]	NS
<b>Hospitalisation pour angor instable</b>	122 (2,6)	124 (2,7)	0,98 [0,76 ; 1,26]	NS
<b>Revascularisation coronarienne</b>	405 (8,7)	441 (9,4)	0,91 [0,80 ; 1,04]	NS
<b>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</b>	218 (4,7)	248 (5,3)	0,87 [0,73 ; 1,05]	NS

- Survenue de l'événement mortalité toutes causes, mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire

Au cours de l'essai 828 patients sont décédés, 381 patients dans le groupe liraglutide et 447 patients dans le groupe placebo.

**Tableau 8 : Résultats sur la mortalité toute cause (Population FAS)**

	Groupe liraglutide N = 4 668	Groupe placebo N = 4 672	HR Liraglutide/placebo IC95%	p pour HR = 1,0 (bilatéral)
<b>Mortalité toutes causes</b>	381 (8,2)	447 (9,6)	0,847 [0,739 ; 0,971]	0,017
Mortalité cardiovasculaire,	219 (4,7)	278 (6,0)	0,78 [0,66 ; 0,93]	0,007
Mortalité non cardiovasculaire	162 (3,5)	169 (3,6)	0,952 [0,768 ; 1,181]	NS

- Résultats d'analyses exploratoires en sous-groupes

Un total de 37 analyses en sous-groupes du critère de jugement principal prévues au protocole ont été réalisées, sans gestion du risque alpha pour la multiplicité des analyses. Aucune différence statistiquement significative entre les sous-groupes de patient n'a été mise en évidence, excepté sur les sous-groupes suivants.

Dans le sous-groupe de patients en prévention secondaire qui représentent 81,3% de la population de l'étude, le liraglutide a réduit la survenue du critère MACE (survenue d'un décès CV,

IDM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo, avec un HR de 0,83 ; IC95% : [0,74 ; 0,93] p = 0,04.

Dans le sous-groupe de patients en prévention primaire, le Hazard Ratio était de 1,20, IC95% [0,86 ; 1,67]. Le nombre d'événement était réduit dans ce sous-groupe avec 72 événements dans le groupe liraglutide et 65 dans le groupe placebo.

Chez les patients DT2 en prévention secondaire, la filtration glomérulaire estimée avec un débit de filtration glomérulaire < 60 (n=2 158) et  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n=7 182) était respectivement  $45,7 \pm 10,9$  et  $90,8 \pm 21,6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le liraglutide a réduit la survenue du critère principal MACE versus placebo, avec un Hazard Ratio de 0,69 (IC 95 % = 0,57-0,85) pour le sous-groupe < 60 (n=172 (15,41%) liraglutide, n=223 (21,40%) placebo) et de 0,94 (IC 95 % = 0,83-1,07) pour le sous-groupe  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n=436 (12,27%) liraglutide, n=471 (12,98%) placebo), p=0,012.

#### - **Autres résultats de tolérance**

Un total de 18 681 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 61,5% des patients et 13 641 événements indésirables graves ont été rapportés chez 50,0% des patients, sans différence entre les 2 groupes dans la proportion de patients ayant rapporté un EIG (49,7% dans le groupe liraglutide et 50,4% dans le groupe placebo).

Une proportion plus importante de patients dans le groupe liraglutide a rapporté des EIG ou des EI non graves conduisant à l'arrêt définitif du traitement de l'étude par rapport au groupe placebo (9,6% versus 7,3%). Davantage de patients du groupe liraglutide ont rapporté des EI non graves (5,6% dans le groupe liraglutide versus 2,2% dans le groupe placebo et principalement par des événements appartenant à la SOC « affections gastro-intestinales » (respectivement 4,1% versus 1,2% des patients).

La proportion de patients ayant rapporté un événement « néphropathie » était plus faible dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (5,7% versus 7,2%).

A l'inclusion de l'étude LEADER, les patients n'ont pas eu de fond d'œil systématique et le statut rétinien des patients reposait sur des données d'anamnèse, la proportion de patients ayant rapporté un événement « rétinopathie » était plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (2,3% versus 2,0%), avec davantage d'hémorragies du vitrée dans le groupe liraglutide : 32 patients versus 22 dans le groupe placebo.

Au moins 1 événement de néoplasie a été reporté chez 6,3% des patients dans le groupe liraglutide et de 6,0% dans le groupe placebo. Les cancers les plus rapportés concernaient les cancers dermatologiques (non-mélanome), de l'appareil reproducteur masculin, des poumons/bronches et colorectaux). L'incidence des cancers du pancréas était faible dans les 2 groupes (liraglutide : 0,3%, 13 patients avec 14 événements; placebo : 0,1%, 5 patients avec 5 événements).

Aucune différence n'a été constatée entre les groupes concernant les pancréatites et 33 événements de pancréatite aiguë de faible sévérité (selon les critères révisés d'Atlanta) ont été confirmés avec une distribution similaire entre liraglutide et placebo (17 événements [89,5%] dans le groupe liraglutide et 26 événements [83,9%] dans le groupe placebo).

Un total de 235 patients ont rapporté 275 événements « lithiases vésiculaires aiguës » au cours de l'essai (145 patients [3,1%] ont rapporté 160 événements dans le groupe liraglutide et 90 patients [1,9%] ont rapporté 115 événements dans le groupe placebo). La proportion de patients ayant rapporté un événement « lithiases vésiculaires aiguës » était plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant rapporté des hypoglycémies sévères étaient plus faibles dans le groupe liraglutide 2,44% ; (1,0 événement pour 100 patients-années) que dans le groupe placebo 3,27% (1,5 événements pour 100 patients-années).

Moins de 1% des patients dans les 2 groupes ont rapporté un épisode d'hypoglycémie sévère nocturne (25 patients dans le groupe liraglutide et 34 patients dans le groupe placebo). La proportion de patients ayant rapporté des hypoglycémies sévères nocturnes et le taux d'événement étaient légèrement plus faibles dans le groupe liraglutide 0,54% ( 0,2 événement pour 100 patients-années) que dans le groupe placebo 0,73% ( 0,3 événements pour 100 patients-années).

La proportion de patient ayant rapportés l'événement « ulcère du pied diabétique » était comparable entre les 2 groupes (181 patients [3,9%] ont rapporté 268 événements dans le groupe liraglutide et 198 patients [4,2%] ont rapporté 304 événements dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant rapporté une réaction allergique comme EIG ou EI non grave et le taux d'événement était plus élevé dans le groupe liraglutide (1,3% ; 0,42 événements pour 100 patients-années) que dans le groupe placebo (0,9% ; 0,27 événements pour 100 patients-années). Une faible proportion de patients américains a développé des anticorps anti-liraglutide au cours de l'étude (11 des 1247 patients américains du groupe liraglutide [0,9%] et 2 des 1267 patients américains du bras placebo [0,2%]). Les titres étaient inférieurs à 9 pour tous les échantillons positifs. Pour 5 des 11 patients du groupe liraglutide qui ont développé un anticorps anti-liraglutide au cours de l'étude, les anticorps ont montré une réactivité croisée au GLP-1 natif. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-liraglutide avec un effet de neutralisation *in vitro*.

### 9.1.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR/PBRER couvrant les périodes suivantes : 1/7/2014-30/6/2015, 1/7/2015-30/12/2015, 1/7/2015-30/6/2016, 31/12/2015- 31/12/2016, 1/01/2017 – 31/12/2017 qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

### 9.1.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans cinq essais cliniques de phase 3a de grande envergure et menés 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 réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les essais 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 réactions indésirables gastro-intestinales peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement. 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 le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie sévère ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. »

### 9.1.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

## 09.2 Efficacité

### 9.2.1 Résultat sur le critère de jugement secondaire d'efficacité (non hiérarchisé) : variation du taux d'HbA1c de l'étude clinique LEADER

A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était comparable entre les 2 groupes de traitement, à savoir 8,7%. Après 3 ans de traitement, l'HbA1c moyenne dans le groupe liraglutide était de 7,5% versus 7,9% dans le groupe placebo. La variation moyenne de l'HbA1c entre l'inclusion et la visite des 3 ans a été de - 1,16 % dans le groupe liraglutide et de - 0,77 % dans le groupe placebo, soit une différence de - 0,396%, IC95% [- 0,453 ; - 0,338],  $p < 0,001$ .

Au terme d'un suivi de 3 ans, une proportion plus importante de patients avait une HbA1c < 7% dans le groupe liraglutide (41,6%) par rapport au groupe placebo (25,8%).

Une majorité des patients (84,8%) ont reçu une dose de liraglutide de 1,8 mg/jour.

Dans les 2 groupes, l'investigateur avait la possibilité de modifier le traitement antidiabétique après la randomisation. Les patients des 2 groupes ont nécessité l'ajout d'antidiabétiques après la randomisation avec davantage de patients du groupe placebo (29,1%, n=1358) par rapport au groupe liraglutide (21,7%, n=1012) ayant nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique (sauf l'insuline) et davantage de patients sous placebo (43,2%, n=2019) ayant nécessité l'administration d'insuline par rapport aux patients sous liraglutide 28,8%, n=1346. Davantage de patients du groupe placebo (n=2019, 43,2%) ont reçu de l'insuline par rapport au groupe liraglutide (n=1346, 28,8%).

### 9.2.2 Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie était l'un des critères secondaires. A l'inclusion, la qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ-5D était similaire entre les 2 groupes de traitement. Au cours de l'étude, le score EQ-5D était dégradé dans les 2 groupes de traitement.

**Tableau 9 : Variation du score EQ-5D (Population FAS)**

	Groupe liraglutide N = 1 523	Groupe placebo N = 1 534	Différence Liraglutide/placebo IC95%	p
<b>Variation de l'EQ-5D entre l'inclusion et la visite des 3 ans</b>	N = 1 496	N = 1 500		
	- 0,027	- 0,046	0,018 [0,001 ; 0,035]	0,034
<b>Variation de l'EQ-5D VAS entre l'inclusion et la visite des 3 ans</b>	N = 1 477	N = 1 483		
	- 0,146	- 1,449	1,302 [0,101 ; 2,504]	0,034

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2018), VICTOZA a fait l'objet de 519 287 prescriptions.

## 09.4 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de tolérance LEADER, randomisée, en double-aveugle, contrôlée dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire à long terme du liraglutide versus placebo, en association aux traitements standards, chez 9 340 patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite MACE (Major Adverse Cardiac Events) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel.

Cette étude a été réalisée en conformité avec les recommandations de 2008 de la FDA<sup>36</sup> qui demande aux laboratoires de fournir une étude de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 64,3 ans, avec une majorité (53,7%) de patients âgés de moins de 65 ans. L'IMC moyen était de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. L'antériorité du diabète était en moyenne de 12,8 ans.

La majorité (81,3%) des patients était à haut risque cardiovasculaire avec preuve de maladie cardiaque ischémique pour 54,2% des patients, un infarctus du myocarde pour 30,1%, une insuffisance cardiaque pour 17,8%, un antécédent d'AVC ischémique pour 11,1%. Une hypertension artérielle était rapportée chez 91,1% des patients ainsi qu'une néphropathie diabétique (40,7%), une neuropathie diabétique (34,6%), une rétinopathie diabétique (20,1%). A

<sup>36</sup> US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

l'inclusion, 92,4% des patients étaient traités par des médicaments antihypertenseurs, 41,8% par des diurétiques, 75,8% par un traitement hypolipémiant, 67,7% par un antiagrégant plaquettaire. Seuls 3,9% des patients étaient naïfs de traitement pour leur DT2.

A l'inclusion, 19,2% des patients étaient traités par une monothérapie, 65,4% par une bithérapie (metformine et insuline ou bithérapie orale), 3,5% par trithérapie ou plus. Le taux d'HbA1c à la randomisation était de 8,7% ( $\pm$  1,5%), reflet d'un contrôle glycémique insuffisant du diabète.

Les patients des 2 groupes ont nécessité l'ajout d'antidiabétiques, à la discrétion de l'investigateur, après la randomisation avec davantage de patients du groupe placebo (29,1%) par rapport au groupe liraglutide (21,7%) ayant nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique (sauf l'insuline) et davantage de patients sous placebo (43,2%) ayant nécessité l'ajout d'insuline par rapport aux patients sous liraglutide 28,8%.

Une majorité des patients (84,8%) a été traitée par une dose élevée de liraglutide de 1,8 mg/jour, correspondant à la dose maximale de l'AMM.

Cette étude a démontré la non infériorité du liraglutide + traitement antidiabétique standard par rapport au placebo + traitement antidiabétique standard sur le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (critère composite de morbi-mortalité MACE ; critère de jugement principal) : HR = 0,86 (IC95% [0,778 ; 0,968] ;  $p < 0,001$  avec une borne supérieure de IC 95%  $<$  à la marge prédéfinie de 1,3).

De plus, la supériorité du liraglutide par rapport au placebo sur le critère composite de morbi-mortalité MACE a également été démontrée dans la mesure où, une fois la non infériorité démontrée, le protocole prévoyait de tester la supériorité démontrée par une borne supérieure de l'IC95%  $<$  1,0 ( $p = 0,005$ ). Les analyses sur la population PP et des analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat.

A titre exploratoire, chez les patients DT2 en prévention secondaire, dans les sous-groupes de patients avec une filtration glomérulaire estimée avec un débit de filtration glomérulaire  $<$  60 ( $n=2158$ ) et  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $n=7182$ ), le liraglutide a réduit la survenue du critère principal MACE versus placebo, HR=0,69 (IC 95 % [0,57-0,85]) pour le sous-groupe  $<$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $n=172$  [15,41%] liraglutide,  $n=223$  [21,40%] placebo) et de 0,94 (IC 95 % [0,83-1,07]) pour le sous-groupe  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $n=436$  [12,27%] liraglutide,  $n=471$  [12,98%] placebo),  $p=0,012$ .

Les résultats d'efficacité (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) observés sur la variation du taux d'HbA1c montrent qu'après 3 ans de traitement, l'HbA1c moyenne dans le groupe liraglutide était de 7,5% et de 7,9% dans le groupe placebo, avec une différence de - 0,396%, IC95% [- 0,453 ; - 0,338],  $p < 0,001$ ). Cette étude n'était pas conçue pour démontrer une efficacité du liraglutide sur la variation du taux d'HbA1c.

La Commission note que VICTOZA, comme le dulaglutide, peut être prescrit chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, contrairement à l'exénatide à libération prolongée non recommandé chez les patients avec une atteinte modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min). L'autre analogue du GLP-1, l'exénatide n'est pas recommandé chez les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $<$  30 ml/min).

La portée des résultats de l'étude de tolérance LEADER est limitée par les points suivants :

- l'utilisation pour plus de 80% des patients de l'étude LEADER de la dose maximale de l'AMM du liraglutide, soit 1,8 mg/jour.
- la non infériorité appliquée sur un critère de jugement composite : l'utilisation de limites différentes de non infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.
- cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le liraglutide par rapport aux alternatives.
- le choix du placebo est acceptable pour une étude de tolérance mais n'est pas adapté pour une démonstration probante d'efficacité sur les événements cardiovasculaires.

- les conditions de l'étude qui permettaient l'adaptation des traitements antidiabétiques après la randomisation (davantage prescrits dans le groupe placebo que dans le groupe liraglutide) et des traitements cardiovasculaires se rapprochent d'une étude pragmatique, et ne permettent pas de s'assurer que l'effet observé soit uniquement imputable au liraglutide.
- le maintien du double aveugle pose question au regard des effets indésirables digestifs caractéristiques du liraglutide.
- les résultats d'études similaires, précédemment examinées par la Commission<sup>37</sup>, réalisées avec d'autres analogues du GLP-1 ne sont pas cohérents avec ceux de l'étude LEADER ayant démontré une supériorité sur le critère principal MACE, notamment avec le lixisénatide dans l'étude ELIXA<sup>16</sup> et l'exénatide dans l'étude EXSCEL<sup>18</sup>, pour lesquels seule une non infériorité versus placebo a été démontrée, mais pas une supériorité sur le critère principal MACE.
- les résultats, portant sur une population importante de patients DT2 à haut risque vasculaire, rassurent sur le fait que le liraglutide n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, mais ne permet pas de conclure, avec un niveau de preuve suffisant, que le liraglutide diminue les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Comme observé précédemment dans les études cliniques avec le liraglutide, les troubles digestifs ont été plus fréquents dans le groupe de patients traités par liraglutide par rapport au groupe placebo. La Commission relève que la proportion de patients ayant rapporté un événement « rétinopathie » était plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (2,3% versus 2,0%), avec davantage de patients ayant eu une hémorragie du vitré dans le groupe liraglutide (32 versus 22 dans le groupe placebo). Dans l'étude LEADER, 13 patients du groupe liraglutide (0,3%) versus 5 patients du groupe placebo (0,1%) ont rapporté un cancer du pancréas. Les résultats d'une étude de l'Ansm n'ont pas fourni d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas<sup>38</sup>. Toutefois, les risques associés aux analogues du GLP-1, incluant le liraglutide, notamment vis-à-vis du cancer du pancréas, font toujours l'objet d'un suivi national renforcé.

Au vu des résultats de l'étude LEADER chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il est attendu un impact du liraglutide en termes de tolérance sur la morbi-mortalité de ces patients. Les résultats en termes d'impact sur la qualité de vie ne sont pas exploitables. Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de VICTOZA sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas complètement garantie, en raison de l'utilisation possible dans l'étude LEADER de schémas thérapeutiques ne correspondant pas nécessairement à la stratégie thérapeutique préconisée en France.

## 09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir avec VICTOZA.

<sup>37</sup> L'étude SUSTAIN 6 avec le sémaglutide (OZEMPIC) est en cours d'examen par la Commission.

<sup>38</sup> Ansm. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

**Place actuelle de VICTOZA dans la stratégie thérapeutique du DT2**

La Commission considère que les résultats de l'étude LEADER rassurent quant à la tolérance cardio-vasculaire du liraglutide. Toutefois, les risques associés aux analogues du GLP-1, incluant le liraglutide, notamment vis-à-vis du cancer du pancréas, font toujours l'objet d'un suivi national renforcé.

VICTOZA peut être prescrit chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

**L'utilisation des analogues du GLP-1, dont VICTOZA, est envisageable dans les situations particulières suivantes :**

Au stade de la bithérapie,

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

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

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

En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :

- l'ajout d'un agoniste du GLP-1, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
- ou l'intensification de l'insulinothérapie.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (bithérapie) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

**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.
- ▶ Les spécialités VICTOZA entrent dans le cadre du traitement curatif et préventif des hyperglycémies du diabète de type 2.
- ▶ Au vu des résultats de l'étude de tolérance LEADER rassurant sur le fait que le liraglutide n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, de l'absence de données nouvelles en termes d'efficacité sur la variation du taux d'HbA1c, le rapport efficacité/effets indésirables de VICTOZA reste important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention (cf paragraphe 010).

### ▶ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données disponibles, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : VICTOZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du DT2.

**En conséquence, la Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions, et que le service médical rendu par VICTOZA reste, y compris chez les patients avec insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chronique :**

- important en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ≥ 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hyperglycémies préoccupant.
- 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.

### ▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité qui avaient démontré l'intérêt de l'ajout du liraglutide à d'autres médicaments par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs, en termes de réduction du taux d'HbA1c, critère de jugement intermédiaire,
- des résultats de l'étude de tolérance LEADER, qui a démontré la non infériorité puis la supériorité du liraglutide versus placebo, sur un critère de jugement composite, chez des patients DT2 à risque cardiovasculaire, rassurant sur le fait que le liraglutide n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo,
- du fait que l'étude LEADER n'apporte pas la démonstration, avec un haut niveau de preuve, que la différence observée en faveur du liraglutide sur le taux des

événements cardiovasculaires soit uniquement imputable au liraglutide, compte tenu de la méthodologie de l'étude, versus placebo, dans des conditions qui s'apparentent à une étude pragmatique,

- du fait que l'étude LEADER n'a pas été conçue avec une démarche hypothéco-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le liraglutide par rapport aux alternatives ;

la Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance LEADER ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions à savoir :

- VICTOZA continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant dans des situations cliniques restreintes, à savoir : chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous traitement de première intention (metformine et/ou sulfamide), avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ≥ 30 ou assorti d'un risque préoccupant de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies
- 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 n'est pas modifiée. Les données épidémiologiques les plus récentes permettent de considérer qu'en 2016, 3,286 millions patients diabétiques sont traités pharmacologiquement parmi lesquels environ 3,128 millions sont des patients diabétiques de type 2<sup>39</sup>. Une analyse des données d'ENTRED 2007<sup>40</sup> permet d'estimer respectivement à 5,5%, 8,1% et 18,2% le pourcentage de patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie par metformine, en monothérapie par sulfamides et en bithérapie par metformine et sulfamides présentant un taux d'HbA1c > 8% et un IMC ≥ 30kg/m<sup>2</sup>.

Indication concernée	Population initiale	Population actualisée	Source
Patients en échec d'une monothérapie correctement menée par la metformine	307 000 <sup>41</sup>	23 300	Evolution de la prévalence du diabète traité (INVS)  Avis CT Victoza du 15/04/2015
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	55 300 <sup>41</sup>	6 200	
Patients en échec d'une bithérapie correctement menée par metformine et sulfamide	238 400 <sup>41</sup>	59 900	ENTRED 2007
Patients non contrôlés par un traitement par insuline basale et antidiabétique oral	127 000 <sup>42</sup>	129 800	
<b>TOTAL</b>		<b>219 200</b>	

### Estimation

**La population cible de VICTOZA est estimée à environ 219 200 patients.**

<sup>39</sup> InVS. Données épidémiologiques – Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>

<sup>40</sup> Fournier C. Etude ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques Traitées). 2011.

<sup>41</sup> HAS. Avis VICTOZA en date du 2/12/2009

<sup>42</sup> HAS. Avis VICTOZA en date du 18/03/2015

La Commission donne :

- ✓ un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :
  - en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC $\geq$ 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupant,
  - 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
- ✓ 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 dans l'indication « en bithérapie en association à l'insuline basale »

et aux posologies de l'AMM.