

VICTOZA^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Victoza

Dénomination commune : Liraglutide

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 6 mg/ml

Maintien d'une décision antérieure - Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le liraglutide est le premier analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué « pour administration unique quotidienne dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec :

- la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie;
- la metformine et une sulfonurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie ».

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement du diabète de type 2. Il s'agit de la deuxième évaluation de Victoza^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2011 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du liraglutide a été reconnue pour le traitement du diabète de type 2 lorsqu'il est associé à la metformine, avec ou sans l'ajout d'une sulfonurée. Les études LEAD-2 (Nauck 2009), LEAD-5 (Russell-Jones 2009) et celle de Pratley (2010) ont montré qu'un traitement, d'une durée de 26 semaines, combinant le liraglutide à la metformine ou à l'association metformine et glimépiride, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon statistiquement et cliniquement significative. De plus, l'étude de Russell-Jones a démontré que le liraglutide à la dose de 1,8 mg est non inférieur à l'insuline glargine, en association avec la metformine et une sulfonurée quant à la réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Toutefois cette étude n'a pu conclure à la supériorité du liraglutide 1,8 mg en raison de l'utilisation d'une dose d'insuline jugée sous-optimale.

Le liraglutide est généralement bien toléré, à l'exception de problèmes gastro-intestinaux qui peuvent survenir surtout au début du traitement. Cet hypoglycémiant induit une perte de poids d'intérêt pour les personnes diabétiques obèses (indice de masse corporelle (IMC) plus grand ou égal à 30 kg/m²). Cependant, aucune donnée d'efficacité à long terme ne sont disponibles.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Celles-ci permettraient de valider le maintien des bénéfices reconnus pour les personnes diabétiques à court terme.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'INESSS a retenu les publications provenant des prolongations de l'étude de Pratley (2011) et des études LEAD-3 (Garber 2011) et LEAD-6 (Buse 2009), afin de répondre aux questionnements soulevés. De plus, [REDACTED] non publiée a été analysée.

Efficacité comparative du liraglutide et de la sitagliptine, en association avec la metformine : données de prolongation à 52 semaines

L'essai de Pratley est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à celles de la sitagliptine 100 mg chez 665 personnes ayant un IMC moyen de 33 kg/m². Toutes reçoivent au moins 1 500 mg de metformine par jour. Les résultats principaux à 52 semaines sont :

- la différence de l'HbA_{1c} moyen entre les sujets recevant le liraglutide 1,8 mg et ceux recevant la sitagliptine est de -0,63 % (IC95 % : -0,81 à -0,44) en faveur du liraglutide. Cette différence est de -0,40 % (IC95 % : -0,59 à -0,22) entre les sujets recevant le liraglutide 1,2 mg et ceux recevant la sitagliptine;
- la différence de poids moyen entre les sujets recevant le liraglutide 1,8 mg et ceux recevant la sitagliptine est de -2,53 kg (IC95 % : -3,33 à -1,72) en faveur du liraglutide. Cette différence est de -1,62 kg (IC95 % : -2,43 à -0,82) entre les sujets recevant le liraglutide 1,2 mg et ceux recevant la sitagliptine. La perte de poids est significativement plus importante chez les sujets recevant la dose de 1,8 mg par rapport aux sujets recevant la dose de 1,2 mg (p = 0,03);
- la proportion de personnes présentant des hypoglycémies mineures est de 8 % dans les groupes recevant le liraglutide et de 6 % dans le groupe recevant la sitagliptine. Aucune hypoglycémie majeure n'a été observée pendant la période de prolongation.

Les résultats à 52 semaines démontrent que le liraglutide est non inférieur à la sitagliptine, en association avec la metformine, quant à la réduction de l'HbA_{1c}. Bien qu'aucune marge ne soit prédéterminée afin d'évaluer la supériorité, le non-chevauchement des intervalles de confiance démontre, selon les auteurs, que la supériorité est maintenue pour le liraglutide, lorsque ajouté à la metformine. La perte de poids est également maintenue. La proportion de personnes présentant des hypoglycémies mineures est demeurée stable au cours de la phase de prolongation.

Efficacité comparative du liraglutide et du glimépiride, en monothérapie : données de prolongation à 104 semaines

L'étude de Garber est un essai à répartition aléatoire et à devis ouvert qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à celles du glimépiride chez 746 sujets ayant un IMC moyen de 33 kg/m². Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation du liraglutide en monothérapie permet d'améliorer le contrôle glycémique ainsi que la perte de poids de façon statistiquement et cliniquement significative comparativement au glimépiride, jusqu'à 104 semaines de traitement.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Efficacité comparative du liraglutide et de l'exénatide, en association à la metformine et à une sulfonylurée : données à 26 semaines

L'étude de Buse est un essai de non-infériorité à répartition aléatoire et à devis ouvert qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide 1,8 mg à celles de l'exénatide 10 mcg chez 464 sujets ayant un IMC moyen de 33 kg/m². Un peu plus de 60 % des sujets reçoivent l'association metformine et sulfonylurée. Les principaux résultats sont les suivants :

- la différence de l'HbA_{1c} moyen entre les sujets recevant le liraglutide et ceux recevant l'exénatide est de -0,33 % (IC95 % : -0,47 à -0,18) en faveur du liraglutide;
- la perte moyenne de poids chez les sujets recevant le liraglutide est de 3,24 kg alors qu'elle est de 2,87 kg chez les sujets recevant l'exénatide. La différence n'est pas statistiquement significative.

L'analyse statistique démontre que le liraglutide est non inférieur à l'exénatide, en association à la metformine et à une sulfonylurée, quant à la réduction de l'HbA_{1c}. La marge de non-infériorité est définie par une différence de l'HbA_{1c} qui ne doit pas dépasser 0,4 %. La perte de poids est de près de 3 kg dans le groupe recevant le liraglutide en association avec la metformine, et ce, malgré l'association à une sulfonylurée. Cette perte de poids est jugée cliniquement significative dans le cadre d'une prise en charge globale pour les personnes diabétiques de type 2 souffrant d'obésité.

Efficacité comparative avec l'insuline glargine

Une analyse [REDACTED], non publiée, [REDACTED]. Les données d'efficacité proviennent de [REDACTED]. Le résultat de l'objectif principal, lorsque ces produits sont associés avec la metformine et une sulfonylurée, est :

- l'HbA_{1c} est diminuée de [REDACTED] chez les sujets recevant le liraglutide [REDACTED] et de [REDACTED] chez ceux recevant l'insuline glargine.

L'approche méthodologique est jugée adéquate. Toutefois, cette analyse, [REDACTED], présente un niveau de preuve faible pour démontrer l'efficacité d'un médicament par rapport à un autre. Une seule étude (Russell-Jones) compare directement le liraglutide à l'insuline glargine. De plus, la titration de cette insuline est jugée insuffisante. Il est donc possible que l'efficacité de l'insuline glargine soit sous-estimée dans cette étude. On constate également une certaine hétérogénéité entre les études qui évaluent le liraglutide. En effet, des études ont évalué l'efficacité du liraglutide en monothérapie ou en association avec un ou deux hypoglycémiant oraux. Or, un médicament hypoglycémiant a un effet plus important en monothérapie et son effet additif diminue selon le nombre de traitements utilisés. En raison de ces limites, on ne peut conclure à la supériorité du liraglutide par rapport à l'insuline glargine. Toutefois, cette analyse permet de conclure que [REDACTED].

En conclusion, l'ensemble des données démontre que l'effet hypoglycémiant constaté dans les études initiales se maintient tout au long des périodes de prolongation, et ce, sans causer d'épisodes d'hypoglycémie majeure. Le liraglutide en association avec la metformine favorise

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

une perte de poids significative chez les personnes obèses malgré l'ajout d'une sulfonurée.

[REDACTED]. À la lumière de l'ensemble de ces données, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du liraglutide, incluant sa capacité à induire et à maintenir une perte de poids chez les personnes obèses diabétiques de type 2.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût mensuel d'un traitement avec le liraglutide est de 147 \$ ou 220 \$, selon la dose. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui de la metformine, des sulfonurées dont le coût varie de 10 \$ à 31 \$ ainsi que des autres traitements de deuxième intention inscrits sur les listes de médicaments, tels les inhibiteurs de la DPP-4 dont le coût varie de 69 \$ à 77 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-efficacité et coût-utilité non publiée est analysée. Le liraglutide est comparé à la sitagliptine, lorsqu'ils sont tous les deux administrés avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2 [REDACTED].

[REDACTED]. À la demande de l'INESSS, [REDACTED]

[REDACTED]. Ces analyses présentent les caractéristiques suivantes :

- un modèle simulant sept complications du diabète reposant sur celui de l'étude UKPDS (Clarke 2004);
- un horizon temporel de 25 ans;
- des données d'efficacité provenant de l'extension à 52 semaines de l'étude de Pratley pour la comparaison avec la sitagliptine;
- des données d'efficacité provenant de l'étude de Russell-Jones pour la comparaison entre le liraglutide 1,8 mg et l'insuline glargine, [REDACTED];
- des valeurs d'utilité provenant d'une analyse [REDACTED];
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts médicaux directs et une perspective sociétale pour laquelle les coûts indirects et ceux associés à la perte de productivité sont ajoutés.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels du liraglutide comparativement à un inhibiteur de la DDP-4 ou à une insuline à action intermédiaire ou à longue action, pour le traitement du diabète de type 2 chez des patients adultes

Scénarios du liraglutide	Liraglutide 1,2 mg	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,2 mg	Liraglutide 1,8 mg
Comparativement à	Sitagliptine		Insuline glargine	
FABRICANT-- HORIZON 25 ANS				
Perspective d'un ministère de la santé				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■ ^a ■ ^b	■ ^a ■ ^b	■ ^c	■ ^d
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES (UNIVARIÉES)				
(\$/QALY gagné)	■ ^a à ■ ^a	■ ^a à ■ ^a	■ ^c à ■ ^c	■ ^d à ■ ^d
Perspective sociétale				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■ ^a ■ ^b	■ ^a ■ ^b	■	■ ^d
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES (UNIVARIÉES)				
(\$/QALY gagné)	■ à ■ ^{a,e}	■ ^a à ■ ^a	■	■ à ■
INESSS^b – HORIZON 25 ANS				
Comparativement à	Inhibiteur de la DDP-4		Insuline à action intermédiaire ou à longue action	
Perspective d'un ministère de la santé				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■	■	■	■
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES (MULTIVARIÉES) ^f				
(\$/QALY gagné)	■ à ■	■ à ■	■ à ■	■ à ■
Perspective sociétale				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■	■	■	■

- a Ratio obtenu pour la population des personnes avec [REDACTED]
- b Ratio obtenu pour la population présentant les caractéristiques des patients [REDACTED]
- c Ratio obtenu pour la population [REDACTED]
- d Ratio obtenu pour la population des personnes avec [REDACTED]
- e [REDACTED]
- f Scénarios regroupant divers changements : l'horizon temporel, les valeurs d'utilité, la modification des différences d'efficacité quant à l'HbA1c, à la tension artérielle, aux lipides et au poids, la proportion de personnes de race noire, etc.

Dans le but de mieux documenter l'incertitude, des analyses de sensibilité probabilistes sont présentées par le fabricant. Elles utilisent les données du présent modèle en les appliquant dans [REDACTED]. Les résultats montrent que la probabilité que le ratio soit de moins de 100 000 \$/QALY gagné est d'environ [REDACTED] pour les comparaisons avec la sitagliptine et avec l'insuline glargine.

L'INESSS reconnaît la validité et la qualité méthodologique du modèle. Certaines des incertitudes soulevées lors de la première évaluation du liraglutide sont maintenant appuyées par de nouvelles données. La persistance des effets métaboliques sur une plus longue période a été reconnue, mais leurs répercussions sur la morbidité restent toujours à confirmer avec des

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

données probantes. Pour sa part, le maintien à plus long terme de la perte de poids observée avec le liraglutide, en association ou non à une sulfonyleurée, a été confirmé. Par contre, d'autres limites demeurent, soit :

- l'extension des bienfaits cliniques au-delà de la période durant laquelle le liraglutide est administré est jugée non fondée;
- la diminution des valeurs d'utilité pour les épisodes d'hypoglycémies légères est jugée inadéquate;
- la comparaison avec les médicaments les plus coûteux de leur classe respective plutôt qu'avec les plus efficaces;
- la surestimation des coûts liés à la perte de productivité.

Plus particulièrement, pour la comparaison avec l'insuline glargine :

- l'utilisation de résultats de supériorité pour le liraglutide, à la dose de 1,8 mg [REDACTED], alors que l'INESSS conclut à une non-infériorité;
- [REDACTED];
- l'attribution d'avantages cliniques dans le modèle pour les paramètres secondaires d'efficacité alors que pour la sous-population étudiée, certains de ceux-ci (tension artérielle, lipides) présentent une différence qui est non statistiquement significative.

Les résultats obtenus des différentes analyses de sensibilité permettent de faire les constats suivants. Au regard de la comparaison avec les inhibiteurs de la DDP-4, le liraglutide présente des ratios coût-utilité légèrement élevés. Toutefois, une grande incertitude est liée à ces ratios.

[REDACTED]. Ainsi, l'INESSS juge que le liraglutide n'est pas efficient comparativement aux inhibiteurs de la DDP-4.

Par ailleurs, la comparaison avec les insulines à action intermédiaire ou à longue action est celle privilégiée par l'INESSS pour mesurer l'efficacité du liraglutide. En effet, la place identifiée pour le liraglutide dans la thérapie du diabète de type 2 est à l'étape où l'usage des insulines serait considéré. Pour la comparaison avec les insulines, tels que l'insuline isophane (NPH) ou l'insuline glargine, les ratios coût-utilité obtenus par l'INESSS lorsque l'on tente de réduire au minimum les limites identifiées précédemment, sont jugés trop élevés. En conclusion, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le liraglutide en comparaison avec un traitement aux insulines à action intermédiaire ou à longue action, présente une probabilité que le ratio se situe [REDACTED].

En conséquence, l'INESSS juge que le liraglutide ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Selon l'INESSS, si le liraglutide était utilisé en remplacement d'un traitement aux inhibiteurs de la DDP-4, l'impact budgétaire pour la portion médicament correspondrait à des coûts

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

additionnels de près de 20 M\$ pour les trois années suivant son remboursement. Ces considérations économiques militent en défaveur de la comparaison pharmacoéconomique avec les inhibiteurs de la DPP-4. Un positionnement du liraglutide comme traitement à considérer avant de recourir à l'insuline entrainerait un impact budgétaire moindre. De plus, le liraglutide est un traitement plus simple à administrer que l'insuline, car sa prise unquotidienne peut se faire sans égard aux repas.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Victoza^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et coll.** 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(9683):39-47.
- **Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et coll.** A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004; 47(10):1747-59.
- **Garber A, Henry RR, Ratner R, et coll.** Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for two years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(4):348-56.
- **Nauck M, Frid A, Hermansen K, et coll.** For the **LEAD-2** Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1):84-90.
- **Pratley R, Nauck M, Bailey T, et coll.** Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375(9724):1447-56.
- **Pratley R, Nauck M, Bailey T, et coll.** One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65(4):397-407.
- **Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et coll.** On behalf of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (**LEAD-5 met+SU**): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10):2046-55.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).