



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### LIRAGLUTIDE

(Victoza – Novo Nordisk Canada Inc.)

Indication : le diabète de type 2

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le liraglutide ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés aux prix soumis par le fabricant.

#### Motifs de la recommandation :

1. L'étude méthodique examinée par le CCCEM, qui couvre six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), indique que le liraglutide, couplé à la metformine ou à la metformine et à une sulfonylurée, abaisse l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la même proportion ou dans une proportion supérieure, comparativement à des antidiabétiques d'autres classes pharmacothérapeutiques. En outre, le liraglutide produit une perte de poids statistiquement significative par rapport à des antidiabétiques d'autres classes. Mais, l'importance clinique de ces constatations sous l'angle de la morbidité et de la mortalité reliées au diabète est inconnue pour ce qui est de cette nouvelle classe pharmacothérapeutique.
2. Le coût journalier du liraglutide (de 4,89 \$ à 7,34 \$) est supérieur à celui des sulfonylurées (moins de 1 \$), des thiazolidinediones (moins de 3 \$), des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) (moins de 3 \$), de l'insuline NPH (moins de 2 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3 \$).

#### À souligner :

Par suite de l'examen des données probantes cliniques, le Comité estime qu'une réduction de prix augmenterait la probabilité qu'il recommande l'inscription du médicament sous certaines conditions dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la metformine et une sulfonylurée ne maîtrisent plus la glycémie. Le Comité souligne que l'insuline NPH constitue le comparateur le plus judicieux dans ce groupe de patients.

#### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du liraglutide dans le traitement des adultes atteints de diabète 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;

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011; réexamen du CCCEM – le 21 septembre 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 28 septembre 2011

© ACMTS, 2011

- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie.

Analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain, le liraglutide est le premier représentant de cette nouvelle classe d'antidiabétiques. Il est offert en solution de 6 mg/ml destinée à l'injection sous-cutanée sous la forme d'un stylo injecteur prérempli. La posologie initiale recommandée est de 0,6 mg en injection sous-cutanée une fois par jour. Après sept jours de traitement, la dose devrait passer à 1,2 mg une fois par jour. Selon la réponse clinique obtenue après au moins une semaine, la dose peut être augmentée à 1,8 mg une fois par jour.

### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR portant sur le liraglutide, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique englobe six ECR menés auprès de personnes atteintes de diabète de type 2. Les essais LEAD-1, LEAD-2, 1860 et 1796 examinent le liraglutide administré avec un autre antidiabétique, l'essai LEAD-5 l'étudie dans le cadre d'une trithérapie alors que l'essai LEAD-6 l'évalue en bithérapie ou en trithérapie.

### **Essais cliniques sur la bithérapie**

- L'essai LEAD-1 (N = 1 041) est un ECR à double insu de 26 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (après une période de rodage allant jusqu'à quatre semaines durant laquelle ils sont traités par le glimépiride à une dose maximale de 4 mg par jour) dans cinq groupes d'intervention : le liraglutide aux doses de 1,8 mg, de 1,2 mg ou de 0,6 mg par jour, la rosiglitazone à la dose de 4 mg par jour et le placebo. Le glimépiride à la dose établie à la période de rodage est maintenu durant l'essai.
- L'essai LEAD-2 (N = 1 091) est un ECR à double insu de 26 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (après une période de rodage allant jusqu'à six semaines durant laquelle ils sont traités par la metformine à une dose de 1,5 g à 2 g par jour) dans cinq groupes d'intervention : le liraglutide aux doses de 1,8 mg, de 1,2 mg ou de 0,6 mg par jour, le glimépiride à raison de 4 mg par jour et le placebo. La metformine à la dose établie à la période de rodage est maintenue durant l'essai.
- L'étude 1860 (N = 665) est un ECR ouvert de 26 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (selon leur état après une période de traitement minimale de trois mois [avant l'essai] à l'aide de la metformine à une dose minimale de 1,5 g par jour) dans trois groupes d'intervention : le liraglutide aux doses de 1,8 mg et de 1,2 mg par jour et la sitagliptine à raison de 100 mg par jour. La metformine est maintenue à la dose stable établie à la période précédant l'étude.
- L'étude 1796 (N = 929) est un ECR à double insu de 16 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (après une période de rodage allant jusqu'à six semaines durant laquelle ils sont traités par la metformine à une dose de 1,5 g à 2 g par jour) dans quatre groupes d'intervention : le liraglutide aux doses de 1,8 mg,

de 1,2 mg ou de 0,6 mg par jour et le glimépiride à raison de 4 mg par jour. La metformine à la dose établie à la période de rodage est maintenue durant l'essai.

### Essai sur la trithérapie

- L'essai LEAD-5 (N = 581) est un ECR à double insu (liraglutide et placebo) et ouvert (insuline glargine) de 26 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (après une période de rodage allant jusqu'à six semaines durant laquelle ils sont traités par la metformine à la dose de 2 g par jour et par le glimépiride à raison de 4 mg par jour) dans trois groupes d'intervention : le liraglutide à la dose de 1,8 mg par jour, le placebo et l'insuline glargine dont la dose est déterminée selon un algorithme. La metformine et le glimépiride à la dose établie à la période de rodage sont maintenus.

### Essai sur la bithérapie ou la trithérapie

- L'essai LEAD-6 (N = 464) est un ECR ouvert de 26 semaines qui prévoit la répartition aléatoire des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée (par la metformine ou une sulfonylurée à la dose maximale tolérée pendant au moins trois mois avant l'essai) dans deux groupes d'intervention : le liraglutide à la dose de 1,8 mg par jour et l'exénatide à raison de 10 µg deux fois par jour. La metformine ou la sulfonylurée à la dose établie avant l'essai sont maintenues.

Le taux moyen de référence de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), du même ordre dans tous les essais cliniques, va de 8,2 % à 8,6 %. Le nombre d'abandons (tous motifs confondus) dans le groupe du placebo des essais LEAD-1, LEAD-2 et LEAD-5 est élevé dans une mesure disproportionnée, pour cause d'inefficacité principalement. Dans les études 1796 et 1860, les abandons sont plus fréquents dans les groupes du liraglutide que dans les groupes du glimépiride et de la sitagliptine.

### Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : le taux d'HbA1c, la variation du poids, l'hypoglycémie, la pression artérielle, la lipidémie et la qualité de vie. Les aspects d'importance pour les groupes de patients sont le gain de poids et les épisodes d'hypoglycémie, car ils ont des répercussions sur la qualité de vie.

Les essais cliniques évaluent l'efficacité du médicament en fonction du même critère de jugement : la variation du taux d'HbA1c du moment de référence au terme de l'étude. Ces essais sont tous conçus pour mettre à l'épreuve la non-infériorité du liraglutide par rapport aux comparateurs en fonction de ce critère de jugement. La non-infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre le liraglutide et le comparateur actif est inférieure à 0,4 %.

Aucun des essais n'évalue des issues cliniques en général, ni des aspects ayant trait aux complications macrovasculaires ou microvasculaires du diabète de type 2.

### Résultats

Le Comité s'est attardé à la comparaison entre le liraglutide (doses de 1,2 mg et de 1,8 mg par jour), associé à la metformine ou à la metformine et à une sulfonyleurée, et d'autres antidiabétiques présents sur le marché canadien, plus précisément aux données des études LEAD-2, LEAD-5, 1860 et 1796.

### Efficacité théorique ou efficacité clinique

#### **Bithérapie : liraglutide associé à la metformine (études LEAD-2, 1796 et 1860)**

- Ni l'essai LEAD-2, ni l'étude 1796 ne constatent de différences statistiquement significatives entre le glimépiride et le liraglutide (dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg) quant à la réduction de l'HbA1c. Dans l'étude ouverte 1860, la baisse d'HbA1c est plus grande, dans une mesure statistiquement significative, dans les deux groupes du liraglutide que dans le groupe de la sitagliptine; différence moyenne (DM) de -0,4 % et de -0,6 % respectivement aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg.
- Dans l'essai LEAD-2, la perte de poids est de plus grande ampleur, dans une mesure statistiquement significative, dans les groupes du liraglutide que dans le groupe du glimépiride; DM de -3,5 kg et de -3,8 kg respectivement aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg. De même dans l'étude 1860, la baisse de poids est statistiquement plus importante dans les groupes du liraglutide que dans le groupe de la sitagliptine; DM de -1,9 kg et de -2,4 kg respectivement aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg.
- L'essai LEAD-2, seul à évaluer l'effet du poids sur la qualité de vie, ne mentionne pas de différences remarquables entre les traitements, mais les données utilisées pour évaluer ce paramètre proviennent d'un sous-groupe de patients seulement.
- Pour ce qui est de la lipidémie, il n'y a que quelques différences statistiquement significatives entre le liraglutide et le glimépiride ou la sitagliptine, et leur importance clinique est incertaine.
- Un essai, LEAD-2, fait état de différences légères, mais statistiquement significatives, de baisse de la pression systolique, favorables au liraglutide aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg par rapport au glimépiride; toutefois, ces différences sont d'importance clinique incertaine.

#### **Trithérapie : liraglutide associé à la metformine et au glimépiride (essai LEAD-5)**

- La baisse du taux d'HbA1c et la perte de poids sont plus grandes dans une mesure statistiquement significative dans le groupe du liraglutide à la dose de 1,8 mg que dans le groupe de l'insuline glargine; DM de -0,3 % et de -3,4 kg respectivement quant à l'HbA1c et au poids.
- L'essai LEAD-5 n'examine pas la qualité de vie.
- En ce qui a trait à la lipidémie, il n'y a que quelques différences statistiquement significatives entre le liraglutide et l'insuline glargine, et leur importance clinique est incertaine.
- L'essai mentionne une différence légère, mais statistiquement significative, de baisse de la pression systolique, favorable au liraglutide à la dose de 1,8 mg par rapport à l'insuline glargine (phase ouverte); cependant, l'importance clinique de cette différence est incertaine.

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Les abandons pour cause d'effet indésirable sont plus fréquents avec le liraglutide qu'avec le glimépiride dans l'essai LEAD-2 et l'étude 1796, qu'avec la sitagliptine dans l'étude 1860 et qu'avec l'insuline glargine dans l'essai LEAD-5.

- Le liraglutide provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux liés au traitement que tous les autres comparateurs.
- Les épisodes d'hypoglycémie majeure sont rares dans tous les groupes d'intervention. Lorsqu'il est associé à la metformine, le liraglutide occasionne moins d'épisodes d'hypoglycémie mineure, dans une proportion statistiquement significative, que le glimépiride, mais autant que la sitagliptine. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre le liraglutide, couplé à la metformine et au glimépiride, et l'insuline glargine. Enfin, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les doses de 1,8 mg et de 1,2 mg de liraglutide quant à l'hypoglycémie.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le liraglutide et des sulfonyles, des thiazolidinediones et la sitagliptine dans le cadre d'une bithérapie avec la metformine, et le liraglutide et l'insuline glargine dans le cadre d'une trithérapie avec la metformine et une sulfonyle. La modélisation économique reprend des données de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study 68, d'ECR sur le liraglutide (LEAD-1, LEAD-2, LEAD-5 et étude 1860) et d'études publiées (information sur les coûts et les coefficients d'utilité). Selon le fabricant, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de l'association de liraglutide et de metformine s'élève à 23 777 \$ par rapport à la rosiglitazone, à 27 556 \$ par rapport au glimépiride et à 25 425 \$ par rapport à la sitagliptine. Quant au liraglutide couplé à la metformine et à une sulfonyle, son coût supplémentaire de la QALY est de 28 815 \$ comparativement à l'insuline glargine.

L'analyse économique du fabricant comporte des lacunes. Le fabricant suppose que les effets bénéfiques du liraglutide (p. ex., gain de poids négatif, contrôle glycémique) persisteront durant 40 ans, quoique les patients cessent le traitement par le liraglutide (et n'en couvrent donc plus les coûts) après cinq ans dans la modélisation. Par ailleurs, le fabricant choisit des comparateurs d'une gamme de prix élevés (p. ex, glimépiride plutôt que glicazide, insuline glargine plutôt qu'insuline NPH) dans son analyse. La baisse du coefficient d'utilité due à l'élévation de l'indice de masse corporelle ou à l'épisode d'hypoglycémie légère correspond à une surestimation des répercussions sur le patient, tandis que certains aspects du traitement par le liraglutide (effets indésirables gastro-intestinaux et désutilité liée à l'injection) ne sont pas pris en considération. Si l'on tient compte des effets bénéfiques durant le traitement seulement, que l'on choisit des comparateurs d'une gamme de prix plus bas et d'autres facteurs de désutilité, le coût supplémentaire de la QALY du liraglutide par rapport à une sulfonyle ou à l'insuline passe à plus de 70 000 \$.

Le coût journalier du liraglutide (4,89 \$ à 7,34 \$) est supérieur à celui des sulfonyles (moins de 1 \$), des thiazolidinediones (moins de 3 \$), des inhibiteurs de la DPP-4 (moins de 3 \$), de l'insuline NPH (moins de 2 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3 \$).

### **Observations de groupes de patients :**

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients soulignent que les complications du diabète (maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique, dépression) ainsi que le gain de poids et l'hypoglycémie occasionnée par de nombreux médicaments altèrent leur qualité de vie.

- La voie d'administration (injection sous-cutanée) peut rebuter des patients. Les patients considèrent que les effets indésirables gastro-intestinaux de fréquence élevée du liraglutide constituent un désavantage; à noter, cependant, que pour eux, la nausée légère est un effet indésirable tolérable.

### Autres sujets de discussion :

- Les examens thérapeutiques et les recommandations subséquentes de l'ACMTS indiquent que la sulfonylurée représente l'option la plus rentable lorsque la metformine ne parvient plus à rétablir l'équilibre glycémique et que l'insuline NPH représente l'option la plus rentable lorsque la metformine et la sulfonylurée ne parviennent plus à maîtriser la glycémie.
- Le Comité souligne l'absence de données probantes confirmant que le liraglutide réduit les complications microvasculaires ou macrovasculaires et que l'on ne peut supposer que le lien entre le taux d'HbA1c et les complications cardiovasculaires est toujours le même lorsqu'il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments au mécanisme d'action inédit. On ne sait rien de l'innocuité du liraglutide à long terme, particulièrement en ce qui a trait à la maladie cardiovasculaire. Enfin, le Comité mentionne qu'un vaste essai clinique randomisé et contrôlé par placebo évaluant les issues cardiovasculaires chez des personnes traitées par le liraglutide est en cours.
- Le Comité remet en question la pertinence clinique des variations de poids occasionnées par le liraglutide.
- Le Comité fait remarquer que la Food and Drug Administration aux États-Unis a publié une mise en garde au sujet du risque de pancréatite et de tumeur des cellules C de la thyroïde que comporte le traitement par le liraglutide.
- Comme le liraglutide est administré par injection sous-cutanée, il n'est pas plus avantageux que l'insuline sur le plan de la commodité de la voie d'administration.
- Trois essais cliniques (LEAD-2, l'étude 1860 et LEAD-6) s'en remettent au questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction pour déterminer la satisfaction des patients à l'égard du traitement, mais seulement pour un sous-groupe de patients. L'essai LEAD-2, seul essai clinique à double insu qui examine ce paramètre subjectif, ne décèle pas de différence statistiquement significative entre le liraglutide et le glimépiride sous cet angle de la satisfaction.
- Le Comité constate le peu de différence d'efficacité entre les doses de 1,2 mg et de 1,8 mg de liraglutide dans les essais cliniques examinés.

### Membres du CCCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### Réunion du 15 juin 2011

#### Membres absents.

Deux membres sont absents.

#### Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé aux délibérations pour cause de conflit d'intérêts.

### Réunion du 21 septembre 2011

#### Membres absents :

Deux membres sont absents.

#### Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé aux délibérations pour cause de conflit d'intérêts.

#### À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*