



## Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

### 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 Victoza, appelé aussi le liraglutide, ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés aux prix soumis par le fabricant dans le traitement du diabète de type 2.

#### Motifs de la recommandation :

1. L'examen des six études médicales indique que Victoza, couplé à la metformine ou à la metformine et à une sulfonilurée, abaisse l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dans la même proportion ou dans une proportion supérieure, comparativement à des antidiabétiques d'autres classes de médicaments. En outre, Victoza produit une perte de poids plus importante que d'autres antidiabétiques d'autres classes. Mais, l'importance de ces résultats pour le patient, surtout en termes des complications et de la mortalité reliées au diabète, est inconnue pour ce qui est de cette nouvelle classe de pharmacothérapie.
2. Le coût journalier de Victoza (de 4,89 \$ à 7,34 \$) est supérieur à celui des sulfonilurées (moins de 1,00 \$), des thiazolidinediones (moins de 3,00 \$), des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) (moins de 3,00 \$), de l'insuline NPH (moins de 2,00 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3,00 \$).

#### À souligner :

Par suite de l'examen des résultats de ces études, 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 sulfonilurée ne maîtrisent plus la glycémie. Le Comité souligne que l'insuline NPH constitue le traitement comparateur le plus judicieux pour ce groupe de patients.

#### Recommandation en langage clair

### Contexte :

Victoza appartient à une classe de médicaments appelée analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Victoza aide l'organisme à produire plus d'insuline lorsque la glycémie dans le sang est élevée. Santé Canada a autorisé la commercialisation de Victoza dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique (soit le taux de sucre dans le sang) 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; ou
- 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.

Le diabète de type 2 résulte de l'incapacité de l'organisme à produire assez d'insuline et/ou à utiliser au mieux l'insuline qu'il peut produire. Dans ce cas, les sucres s'accumulent dans le sang et peuvent entraîner des problèmes graves.

Victoza est offert en solution de 6 mg/ml destinée à l'injection sous-cutanée (soit sous la peau) sous la forme d'un stylo injecteur prérempli. La dose 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 glycémie du patient après au moins une semaine de traitement, 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) pour prendre sa décision : un examen des études médicales portant sur Victoza et un examen de l'information économique préparée par le fabricant. Le Comité a également pris en compte observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des patients qui sont atteints de cette maladie ou qui pourraient utiliser ce médicament.

### Études cliniques

L'examen englobe six études menées auprès de personnes atteintes de diabète de type 2. Les études (LEAD-1, LEAD-2, 1860 et 1796) examinent Victoza 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.

### Études cliniques sur la bithérapie (deux médicaments)

- LEAD-1, sur 1 041 patients, est une étude de 26 semaines sur des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée par le glimépiride (appelé aussi Amaryl) à une dose maximale de 4 mg par jour après une période allant jusqu'à quatre semaines avant l'étude. Les patients ont reçu l'un des cinq traitements suivants : Victoza aux doses de 1,8 mg, de 1,2 mg ou de 0,6 mg par jour, la rosiglitazone (appelée aussi Avandia) à la dose de 4 mg par jour ou le placebo (soit un comprimé ou une injection sans médicament actif). Tous les patients ont continué leur traitement par le glimépiride à la dose établie avant le début de l'étude.
- LEAD-2, sur 1 091 patients, est une étude de 26 semaines sur des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine à une dose de 1,5 g à 2 g par jour après une période allant jusqu'à six semaines avant le début de l'étude. Les patients ont reçu l'un des

---

### Recommandation en langage clair

cinq traitements suivants : Victoza 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 ou le placebo. Tous les patients ont continué leur traitement par la metformine à la dose établie avant le début de l'étude.

- L'étude 1860, sur 665 patients, est une étude de 26 semaines sur des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine à une dose minimale de 1,5 g par jour pendant trois mois ou plus. Les patients ont reçu l'un des trois traitements suivants : Victoza aux doses de 1,8 mg et de 1,2 mg par jour ou la sitagliptine (appelée aussi Januvia) à raison de 100 mg par jour. Tous les patients ont continué leur traitement par la metformine à la dose établie avant le début de l'étude.
- L'étude 1796, sur 929 patients, est une étude de 16 semaines sur des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine à des doses allant de 1,5 g à 2 g par jour pendant un maximum de six semaines. Les patients ont reçu l'un des quatre traitements suivants : Victoza 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. Tous les patients ont continué leur traitement par la metformine à la dose établie avant le début de l'étude.

### Etude clinique sur la trithérapie (trois médicaments)

- LEAD-5, sur 581 patients, est une étude de 26 semaines sur des participants dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine à une dose de 2 g par jour et par le glimépiride à raison de 4 mg par jour pendant un maximum de six semaines. Les patients ont reçu l'un des trois traitements suivants : Victoza à la dose de 1,8 mg par jour, le placebo et l'insuline glargine (appelée aussi Lantus) dont la dose est déterminée selon les directives de l'étude. Tous les patients ont continué leur traitement par la metformine et le glimépiride aux doses établies avant le début de l'étude.

### Etude sur la bithérapie ou la trithérapie

- LEAD-6, sur 464 patients, est une étude de 26 semaines sur 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'étude. Les patients ont reçu soit Victoza à la dose de 1,8 mg par jour ou l'exénatide (appelé aussi Byetta) à raison de 10 µg deux fois par jour. Tous les patients ont continué leur traitement par la metformine ou la sulfonylurée à la dose établie avant le début de l'étude.

Au début des études, le taux moyen de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) du patient est du même ordre dans toutes les études médicales et va de 8,2 % à 8,6 %. Une plus grande proportion de patients abandonne l'étude (tous motifs confondus) dans le groupe du placebo des études LEAD-1, LEAD-2 et LEAD-5, pour cause d'inefficacité principalement. Dans les études 1796 et 1860, les abandons sont plus fréquents dans les groupes sous Victoza que dans les groupes sous glimépiride et 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 (soit la glycémie basse), la tension artérielle, la lipidémie (soit les niveaux de graisses et de cholestérol dans le sang) 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.

---

### Recommandation en langage clair

L'objectif principal de toutes les études a été le même : évaluer la variation du taux d'HbA1c du début de l'étude jusqu'à la fin. Ces essais sont tous conçus pour mettre à l'épreuve la non-infériorité de Victoza par rapport à d'autres médicaments en ce qui concerne la variation du taux d'HbA1c, avec comme critère une différence maximale de 0,4 %.

Aucun des études n'évalue les effets de ces médicaments sur les complications liées au diabète, y compris celles ayant trait au cœur, aux yeux et aux reins.

### **Résultats**

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

### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

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

- Ni l'étude LEAD-2, ni l'étude 1796 ne constatent de différences significatives entre le glimépiride et Victoza (dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg) quant à la réduction de l'HbA1c. Dans l'étude 1860, où les patients et les médecins étaient au courant du traitement pris, Victoza (quel que soit la dose) a permis une baisse d'HbA1c plus grande que la sitagliptine (en moyen de -0,4 % et de -0,6 % plus pour Victoza aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg respectivement).
- Dans l'étude LEAD-2, la perte de poids est de plus grande ampleur avec Victoza que dans le groupe du glimépiride (en moyen -3,5 kg et de -3,8 kg plus pour Victoza aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg respectivement). De même dans l'étude 1860, la baisse de poids est plus importante avec Victoza que dans le groupe de la sitagliptine (en moyen de -1,9 kg et de -2,4 kg plus pour Victoza aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg respectivement).
- La seule étude à évaluer l'effet du poids sur la qualité de vie (LEAD-2) ne mentionne pas de différences remarquables entre les traitements, mais tous les patients de l'étude n'ont pas fourni l'information à ce propos.
- Pour ce qui est de la lipidémie, il y a eu peu de différences entre Victoza et le glimépiride ou la sitagliptine, et leur importance est incertaine.
- Une étude (LEAD-2) fait état de différences légères au niveau de baisse de la pression systolique, en faveur de Victoza aux doses de 1,2 mg et de 1,8 mg par rapport au glimépiride ; toutefois, ces différences sont d'importance incertaine.

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

- Victoza a permis des baisses plus importantes du taux d'HbA1c et du poids que l'insuline glargine (un moyen de -0,3 % et de -3,4 kg respectivement quant à l'HbA1c et au poids).
- L'étude LEAD-5 n'examine pas la qualité de vie.
- En ce qui a trait à la lipidémie, il y a peu de différences entre Victoza et l'insuline glargine, et leur importance est incertaine.
- Dans cette étude (où les patients et les médecins étaient au courant du traitement pris), Victoza à la dose de 1,8 mg a permis une baisse légèrement plus importante de la pression

---

### **Recommandation en langage clair**

systolique par rapport à l'insuline glargine ; cependant, l'importance de cette différence est incertaine.

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

- Les abandons pour cause d'effet indésirable sont plus fréquents avec Victoza qu'avec le glimépiride dans les études LEAD-2 et 1796, qu'avec la sitagliptine dans l'étude 1860 et qu'avec l'insuline glargine dans l'étude LEAD-5.
- Victoza provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux (soit de l'estomac et de l'intestin) liés au traitement que tous les autres traitements comparateurs.
- Les épisodes d'hypoglycémie majeure sont rares dans tous les groupes de traitement. Lorsqu'il est associé à la metformine, Victoza occasionne moins d'épisodes d'hypoglycémie mineure que le glimépiride, mais autant que la sitagliptine. Il n'y a pas de différence sur ce plan entre Victoza, couplé à la metformine et au glimépiride, et l'insuline glargine. Enfin, quant à l'hypoglycémie, il n'y a pas de différence entre les doses de 1,8 mg et de 1,2 mg de Victoza.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a soumis une analyse économique comparant Victoza et des sulfonyles, des thiazolidinediones (par ex. Avandia) et la sitagliptine dans le cadre d'une bithérapie avec la metformine, et Victoza et l'insuline glargine dans le cadre d'une trithérapie avec la metformine et une sulfonyle. Dans cette analyse, le fabricant a repris des données de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study 68, d'un nombre d'études sur Victoza (LEAD-1, LEAD-2, LEAD-5 et étude 1860) et d'autres études publiées (information sur les coûts et la qualité de vie).

L'analyse économique du fabricant comporte des lacunes. Le fabricant suppose que les effets bénéfiques de Victoza (p. ex., perte de poids, contrôle glycémique) persisteront durant 40 ans, quoique dans cette analyse les patients cessent le traitement par Victoza (et n'en couvrent donc plus les coûts) après cinq ans. Par ailleurs, le fabricant choisit des médicaments plus coûteux dans son analyse, p. ex, glimépiride plutôt que glicazide, insuline glargine plutôt qu'insuline NPH. Les effets de la prise de poids et de l'hypoglycémie sur la qualité de vie auraient pu être surestimés, tandis que certains aspects du traitement par Victoza (effets indésirables gastro-intestinaux et la nécessité d'injections) n'ont pas été pris en considération.

Le coût journalier de Victoza (4,89 \$ à 7,34 \$) est supérieur à celui des sulfonyles (moins de 1,00 \$), des thiazolidinediones (moins de 3,00 \$), des inhibiteurs de la DPP-4 (moins de 3,00 \$), de l'insuline NPH (moins de 2,00 \$) et des analogues de l'insuline (moins de 3,00 \$).

### **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) de Victoza peut rebuter des patients. Les patients considèrent que les effets indésirables gastro-intestinaux de fréquence élevée de

---

### **Recommandation en langage clair**

Victoza constituent un désavantage ; à noter, cependant, que pour eux, la nausée légère est un effet indésirable tolérable.

### Autres sujets de discussion :

- Les examens 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 Victoza réduit les complications microvasculaires (par ex. des yeux) ou macrovasculaires (par ex. une crise cardiaque) 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 de Victoza à long terme, particulièrement en ce qui a trait à la maladie cardiovasculaire. Enfin, le Comité mentionne qu'une vaste étude évaluant les résultats cardiovasculaires chez des personnes traitées par Victoza est en cours.
- Le Comité remet en question la pertinence pour le patient des pertes de poids occasionnées par Victoza.
- 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 (soit l'inflammation du pancréas) et de tumeur de la thyroïde que comporte le traitement par Victoza.
- Comme Victoza est administré par injection sous-cutanée, il n'est pas plus avantageux que l'insuline sur le plan de la commodité pour le patient de la voie d'administration.
- Trois études médicales (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 certains patients ont rempli ce questionnaire. L'étude LEAD-2, la seule étude des trois où les patients ignorent le médicament qu'ils prennent, ne décèle pas de différence entre Victoza et le glimépiride en termes 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 Victoza dans les études médicales examinées.

### 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.

---

### Recommandation en langage clair

### 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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

#### À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

*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.*

### Recommandation en langage clair

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

page 7 sur 7