

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VICTOZA (liraglutide), analogue du GLP-1

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement du diabète de type 2

L'essentiel

- ▶ VICTOZA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie, associé à metformine + sulfamide ou glitazone.
- ▶ La réduction du taux d'HbA1c observée avec ce médicament est comparable à celle obtenue avec les anti-diabétiques recommandés. Cependant, sa tolérance à long terme est inconnue, en particulier concernant les risques de pancréatite et d'atteinte thyroïdienne.
- ▶ Son administration s'effectue par voie sous-cutanée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les MHD ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe 4 classes : metformine, inhibiteurs des alphaglycosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides), glitazones. Les recommandations Afssaps/HAS de novembre 2006 n'intègrent pas, dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, trois traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, incrétino-mimétique (AMM : novembre 2006), la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (AMM : mars 2007) et la vildagliptine, autre inhibiteur de la DPP4 (AMM : septembre 2007). Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

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

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

Note – Une des bithérapies suivantes peut être proposée : metformine + insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), metformine + glitazone, metformine + inhibiteur des alphaglycosidases, insulinosécréteur + glitazone (en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteur des alphaglycosidases.

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

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- ▶ **En bithérapie**, en association à la metformine ou un sulfamide, VICTOZA est une alternative aux autres bithérapies recommandées.
- ▶ **En trithérapie**, VICTOZA est une alternative aux autres trithérapies : metformine + sulfamide + glitazone, metformine + sulfamide + exénatide, les associations d'insuline avec d'autres antidiabétiques oraux sauf les glitazones. Aucune trithérapie ne peut être recommandée préférentiellement.
- ▶ Cette spécialité n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou ayant une insuffisance hépatique.

Données cliniques

- **En bithérapie**, après 26 semaines de traitement, la différence de diminution du taux d'HbA1c a été de :
 - 1,3 % ($p < 0,0001$) pour glimépiride + liraglutide comparé au glimépiride + placebo ;
 - 0,7 % ($p < 0,0001$) pour glimépiride + liraglutide comparé au glimépiride + rosiglitazone ;
 - 1,1 % ($p < 0,0001$) pour metformine + liraglutide comparé à metformine + placebo.
 La supériorité de metformine + liraglutide *versus* metformine + glimépiride n'a pas été établie.
- **En trithérapie**, après 26 semaines de traitement, la différence de diminution du taux d'HbA1c a été de :
 - 0,94 % ($p < 0,0001$) pour metformine + rosiglitazone + liraglutide comparé à metformine + rosiglitazone + placebo ;
 - 1,09 % ($p < 0,0001$) pour metformine + glimépiride + liraglutide comparé à metformine + glimépiride + placebo ;
 - 0,24 % ($p < 0,0001$) pour metformine + glimépiride + liraglutide comparé à metformine + glimépiride + insuline.
- Une étude a montré la non-infériorité du liraglutide 1,8 mg en association à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide 20 µg en termes de réduction d'HbA1c, chez 464 patients diabétiques de type 2. Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous metformine ± sulfamide + liraglutide que chez ceux sous metformine ± sulfamide + exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : 0,33 %, IC 95 % [-0,47 ; -0,18] ; $p < 0,0001$), mais la différence entre ces deux analogues du GPL-1 est faible.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous liraglutide ont été des infections et des troubles gastro-intestinaux. Le profil de tolérance est favorable, notamment en termes de risque d'hypoglycémie et de perte de poids.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VICTOZA est important.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

