

MONOGRAPHIE

 **VICTOZA**[®]

liraglutide

6 mg/mL

Solution injectable dans un stylo prérempli

GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) humain

Novo Nordisk Canada Inc.
2680, avenue Skymark, bureau 300
Mississauga (Ontario) L4W 5L6

Date d'approbation :
22 mars 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 139360

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 3

 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3

 DESCRIPTION..... 3

 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3

 CONTRE-INDICATIONS 4

 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4

 EFFETS INDÉSIRABLES 9

 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22

 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... 24

 SURDOSAGE 26

 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 26

 ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 31

 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... 31

 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 32

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 33

 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 33

 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 39

 TOXICITÉ 39

 RÉFÉRENCES 45

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... 46

VICTOZA[®]
(liraglutide)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable, 6 mg/mL	Phosphate disodique dihydraté, propylèneglycol, phénol et eau pour injection. <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

VICTOZA[®] contient du liraglutide, un analogue du GLP-1 humain, qui agit comme agoniste du récepteur du GLP-1. Le précurseur peptidique du liraglutide, produit à l'aide d'un procédé comprenant l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae*, a été mis au point en substituant l'arginine à la lysine à la position 34, afin d'obtenir 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain naturel. Le liraglutide est obtenu en rattachant un acide gras à 16 atomes de carbone (acide palmitique) à un espaceur (acide glutamique) situé sur le résidu de lysine à la position 26 du précurseur peptidique.

VICTOZA[®] est une solution transparente et incolore. Un mL de solution VICTOZA[®] contient 6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli contient 3 mL de solution VICTOZA[®], ce qui équivaut à 18 mg de liraglutide anhydre sans sel.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

VICTOZA[®] ne doit pas être utilisé dans le diabète de type 1 (appelé antérieurement diabète insulino-dépendant ou DID).

Gériatrie (> 65 ans) : Au cours des essais cliniques, aucune différence d'efficacité n'a été observée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. Il est possible que les patients de plus de 70 ans ressentent plus d'effets secondaires gastro-intestinaux quand ils sont traités avec VICTOZA[®]. L'expérience thérapeutique acquise chez les patients âgés de 75 ans ou plus est limitée. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie; EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets secondaires gastro-intestinaux; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Gériatrie.)

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 18 ans. VICTOZA[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION – Population particulière – Pédiatrie).

CONTRE-INDICATIONS

1. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.
2. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des ingrédients de la formule. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
3. VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

- Le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section TOXICOLOGIE de la PARTIE II). On ignore si le liraglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis d'exclure une pertinence pour l'humain.
- VICTOZA[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Sur la base des constatations relevées chez des rongeurs, une surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne a été effectuée durant les essais cliniques, ce qui est susceptible d'avoir augmenté le nombre de thyroïdectomies inutiles. On ignore si la surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeur des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients devraient être conseillés au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et

renseignés sur leurs symptômes (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **TOXICOLOGIE**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

VICTOZA[®] cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes), qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, chez des rats et des souris des deux sexes, à des expositions cliniquement pertinentes (voir la section TOXICOLOGIE de la PARTIE II). Des carcinomes malins des cellules C de la thyroïde ont été détectés chez des rats et des souris. Une augmentation statistiquement significative du taux de cancer a été observée chez des rats recevant le liraglutide à 8 fois l'exposition humaine, par rapport aux témoins. On ignore si VICTOZA[®] peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde, chez l'humain, car les études cliniques et les études non cliniques n'ont pas permis de déterminer la pertinence clinique des tumeurs murines causées par le liraglutide.

Durant les essais cliniques, on a rapporté 4 cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde chez les patients sous VICTOZA[®] et 1 cas chez les patients sous comparateur (1,3 vs 0,6 cas pour 1000 sujets-années). Par la suite, deux cas additionnels d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde ont été rapportés chez des patients sous VICTOZA[®] et 1 cas de carcinome médullaire de la thyroïde est survenu chez un patient sous comparateur. Ce dernier patient présentait un taux sérique de calcitonine > 1000 ng/L avant son traitement, ce qui évoque une maladie préexistante. Tous ces cas ont été diagnostiqués après une thyroïdectomie qui avait été effectuée à cause de résultats anormaux obtenus à l'occasion de dosages réguliers de la calcitonine qui étaient prévus dans le protocole. Quatre des cinq patients traités avec le liraglutide avaient des taux élevés de calcitonine au départ et tout le long de l'étude. Un taux élevé de calcitonine est apparu pendant le traitement chez un patient sous liraglutide et un patient d'un autre groupe. (Voir Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sous EFFETS INDÉSIRABLES.)

Il est important d'informer les patients du risque de carcinome médullaire de la thyroïde et des symptômes d'une tumeur de la thyroïde, comme une dysphagie, une dyspnée, un enrouement persistant ou la présence d'une masse dans le cou. En raison de la spécificité peu élevée du dosage sérique de la calcitonine et de la fréquence généralement élevée des maladies de la thyroïde, on ignore si la surveillance par l'échographie de la thyroïde ou le dosage de la calcitonine permettra de diminuer le risque de carcinome médullaire de la thyroïde, et cette surveillance risque d'augmenter le nombre d'interventions inutiles. Si un examen physique ou une échographie du cou effectué pour une raison autre qu'un cancer met en évidence des nodules de la thyroïde, le patient doit consulter un endocrinologue pour subir des examens supplémentaires. Bien que la pertinence de la surveillance régulière du taux sérique de calcitonine soit incertaine chez les patients traités avec VICTOZA[®], les patients ayant un taux élevé de calcitonine doivent consulter un endocrinologue pour subir des examens supplémentaires. (Voir Aperçu des effets indésirables du médicament et Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sous EFFETS INDÉSIRABLES.)

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Système cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque : Une augmentation moyenne sur 24 heures de 7-8 battements cardiaques par minute a été constatée avec VICTOZA[®] dans le cadre d'une étude menée chez des sujets sains qui subissaient des ECG en série (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez les patients diabétiques, une hausse du pouls moyen de 2-4 battements par minute a été observée lors des essais cliniques de longue durée. En raison de l'expérience clinique limitée acquise chez des patients ayant des maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque, telles qu'une cardiopathie ischémique ou une tachyarythmie, la prudence est de mise chez ces patients (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Dans l'ensemble des essais cliniques menés chez des patients diabétiques, l'incidence d'un critère composite de tachyarythmie quelconque était plus élevée pour VICTOZA[®] que pour le placebo (voir Système cardiovasculaire sous EFFETS INDÉSIRABLES).

Allongement de l'intervalle PR : Un allongement de l'intervalle PR moyen allant jusqu'à 10 ms a été constaté chez des sujets sains recevant VICTOZA[®] pendant une étude clinique (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez les volontaires sains et les patients diabétiques, l'incidence d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était plus élevée avec VICTOZA[®] qu'avec le placebo (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et Système cardiovasculaire sous EFFETS INDÉSIRABLES). L'importance clinique de ces changements n'est pas parfaitement connue. En raison de l'expérience limitée acquise chez des patients ayant déjà une anomalie du système de conduction (comme un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré marqué ou du deuxième ou troisième degré) ou un trouble du rythme cardiaque (comme une tachyarythmie), la prudence est de mise chez ces patients (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Généralités

VICTOZA[®] ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète de type 1, ni être utilisé dans le traitement de l'acidocétose diabétique. VICTOZA[®] ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Les patients recevant VICTOZA[®] en association avec une sulfonylurée sont susceptibles de présenter un risque accru d'hypoglycémie. Au cours des essais cliniques d'une durée de 26 semaines ou plus, un épisode d'hypoglycémie majeure dont le traitement a nécessité l'aide d'une autre personne est survenu chez 8 patients traités avec VICTOZA[®]. Au cours d'un autre essai clinique comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), un autre épisode d'hypoglycémie majeure a été signalé chez un patient traité avec VICTOZA[®]. Au total, 9 patients traités avec VICTOZA[®] dans le cadre de ces essais cliniques ont fait une hypoglycémie majeure. Six de ces patients prenaient une sulfonylurée en plus de VICTOZA[®] (voir Hypoglycémie sous EFFETS INDÉSIRABLES). On peut réduire le

risque d'hypoglycémie en diminuant la dose de la sulfonylurée.

Pancréatite

Au cours des essais cliniques effectués sur des adultes atteints de diabète de type 2, plus de cas de pancréatite ont été rapportés dans le groupe traité avec VICTOZA[®] que dans le groupe sous comparateur (2,2 vs 0,6 cas pour 1000 sujets-années). Lors d'un essai clinique comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), un cas de pancréatite supplémentaire a été signalé chez un patient traité avec VICTOZA[®]. Dans le groupe de VICTOZA[®], un cas mortel de pancréatite nécrosante a été observé (voir Pancréatite sous EFFETS INDÉSIRABLES). La relation entre la pancréatite et VICTOZA[®] n'a pas été élucidée. Au début du traitement par VICTOZA[®] et quand on augmente la dose, il y a lieu d'observer les patients de près au cas où des signes ou des symptômes de pancréatite apparaîtraient (y compris des douleurs abdominales intenses persistantes ou intermittentes, irradiant parfois vers le dos et accompagnées ou non de vomissements). Si une pancréatite est suspectée, il faut interrompre rapidement le traitement par VICTOZA[®] et tout autre médicament potentiellement suspect, procéder à des tests de confirmation et instaurer un traitement approprié. Si une pancréatite est confirmée, le traitement par VICTOZA[®] ne doit pas être repris. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur Victoza[®] n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Les études animales ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement, y compris des effets tératogènes, à 0,8 fois l'exposition clinique ou plus (voir TOXICOLOGIE à la PARTIE II).

VICTOZA[®] ne doit pas être administré durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si elle est tombée enceinte, le traitement par le liraglutide doit être interrompu.

Femmes qui allaitent : On ignore si Victoza[®] passe dans le lait humain. Chez des animaux qui allaitaient, VICTOZA[®] est passé inchangé dans le lait. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et que des études animales ont révélé la possibilité que le liraglutide soit tumorigène, les femmes qui allaitent doivent interrompre le traitement par VICTOZA[®] (voir TOXICOLOGIE à la PARTIE II).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans. VICTOZA[®] n'est pas indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques de VICTOZA[®] ont regroupé 797 (20 %) patients âgés de 65 ans ou plus, dont 113 (2,8 %) âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les sujets de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes de ces études cliniques. Les patients âgés de plus de 70 ans ont ressenti plus d'effets secondaires gastro-intestinaux quand ils étaient traités par Victoza[®]. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets

indésirables du médicament – Effets indésirables gastro-intestinaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Gériatrie; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Gériatrie [> 65 ans].)

Maladies cardiovasculaires - Patients atteints d’un IM récent, d’angine instable ou d’insuffisance cardiaque congestive : Les patients atteints d’un infarctus du myocarde aigu dans les 6 derniers mois, d’une maladie cardiaque cliniquement importante, d’angine de poitrine instable ou d’insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV selon la NYHA) n’ont pas été évalués dans les essais cliniques de VICTOZA[®]. Par conséquent, VICTOZA[®] doit être administré avec prudence à ces patients.

Insuffisance hépatique : L’innocuité et l’efficacité de VICTOZA[®] n’ont pas été évaluées chez les patients atteints d’insuffisance hépatique. L’administration de VICTOZA[®] à ces patients n’est pas recommandée.

Insuffisance rénale : L’expérience clinique sur l’administration de VICTOZA[®] en présence d’une insuffisance rénale légère est limitée. Il n’y a pas ou à peu près pas d’expérience clinique sur l’administration de VICTOZA[®] à des patients atteints d’insuffisance rénale modérée ou grave, voire terminale; l’administration de VICTOZA[®] à ces patients n’est pas recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique – Insuffisance rénale; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance rénale).

Les patients traités par VICTOZA[®] doivent être mis au courant du risque de déshydratation relié aux effets secondaires gastro-intestinaux du produit et doivent prendre des précautions pour éviter la déshydratation.

Troubles gastro-intestinaux : L’emploi de VICTOZA[®] est associé à des réactions indésirables gastro-intestinales temporaires, comme des nausées, des vomissements et la diarrhée (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament et Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets indésirables gastro-intestinaux). L’innocuité de VICTOZA[®] n’a pas été étudiée chez des sujets atteints d’une maladie intestinale inflammatoire ou de gastroparésie diabétique. VICTOZA[®] ne doit pas être administré à ces patients.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n’est pas nécessaire de surveiller régulièrement la glycémie pour ajuster la dose de VICTOZA[®]. En revanche, au moment de l’instauration du traitement par VICTOZA[®] en association avec une sulfonylurée, l’auto-surveillance de la glycémie peut être nécessaire pour diminuer la dose de la sulfonylurée afin de réduire le risque d’hypoglycémie.

Les patients doivent toutefois être informés du fait qu’il convient de surveiller la réponse à tout traitement antidiabétique à l’aide de mesures périodiques du taux d’A1C, dans le but de

rapprocher ce taux de la normale. Le taux d'A1C est particulièrement utile pour l'évaluation du contrôle glycémique à long terme.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques de longue durée, les effets indésirables les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux, des infections ainsi que des troubles du système nerveux. L'arrêt du traitement pour effet indésirable a été plus fréquent avec VICTOZA[®] (7,8 %) qu'avec les comparateurs (3,4 %). Cette différence s'explique par les retraits dus aux troubles gastro-intestinaux.

Dans le cadre d'un autre essai clinique comparant VICTOZA[®] plus la metformine à la sitagliptine plus la metformine (essai NN2211-1860), 14 (6,2 %), 15 (6,8 %) et 4 (1,8 %) patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables dans les groupes recevant respectivement 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine. La plupart de ces interruptions sont survenues au cours du premier mois du traitement.

Une proportion semblable de patients traités avec VICTOZA[®] et de patients recevant d'autres traitements ont présenté des effets indésirables graves (5,7 % et 5,6 %); il s'agissait le plus souvent de troubles cardiaques (19,6 et 18,9 épisodes pour 1000 sujets-années). Au cours de l'essai 1860, des effets indésirables graves ont été observés chez 2,7 %, 2,8 % et 1,8 % des patients traités respectivement avec 1,2 mg de Victoza[®], 1,8 mg de Victoza[®] et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Le tableau 1 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % durant deux essais cliniques (1572 et 1697) d'une durée de 26 semaines sur VICTOZA[®] en association, peu importe la relation de causalité établie par l'investigateur. Le premier essai clinique comparatif, LEAD^{MC} 2-1572, portait sur VICTOZA[®] utilisé en association avec la metformine. Le second, LEAD^{MC} 5-1697, portait sur VICTOZA[®] utilisé en association avec la metformine et une sulfonylurée (voir ESSAIS CLINIQUES à la PARTIE II).

Tableau 1 : Effets indésirables apparus en cours de traitement pendant les essais cliniques 1572 et 1697 d'une durée de 26 semaines sur VICTOZA® en association

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de Victoza® + metformine	1,2 mg de Victoza® + metformine	1,8 mg de Victoza® + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de Victoza® + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Population d'innocuité	242	240	242	121	242	230	114	232
Troubles du sang et du système lymphatique								
Anémie	4 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe								
Vertiges	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cinétose	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles de la vue								
Rétinopathie diabétique	5 (2,1)	4 (1,7)	5 (2,1)	1 (0,8)	8 (3,3)	2 (0,9)	3 (2,6)	4 (1,7)
Cataracte	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,2)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,9)
Conjonctivite	0 (0,0)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rétinopathie angiosclérotique	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration								
Lésions des tissus mous	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chute	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux								
Nausées	26 (10,7)	39 (16,3)	45 (18,6)	5 (4,1)	8 (3,3)	32 (13,9)	4 (3,5)	3 (1,3)
Diarrhée	23 (9,5)	20 (8,3)	36 (14,9)	5 (4,1)	9 (3,7)	23 (10,0)	6 (5,3)	3 (1,3)
Vomissements	13 (5,4)	16 (6,7)	18 (7,4)	1 (0,8)	1 (0,4)	15 (6,5)	4 (3,5)	1 (0,4)
Dyspepsie	9 (3,7)	5 (2,1)	17 (7,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	15 (6,5)	1 (0,9)	4 (1,7)
Gastrite	8 (3,3)	6 (2,5)	12 (5,0)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (2,1)	7 (2,9)	8 (3,3)	0 (0,0)	3 (1,2)	10 (4,3)	2 (1,8)	2 (0,9)
Odontalgie	2 (0,8)	6 (2,5)	3 (1,2)	5 (4,1)	2 (0,8)	5 (2,2)	0 (0,0)	3 (1,3)
Douleur abdominale	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (2,5)	2 (1,7)	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,4)
Constipation	5 (2,1)	11 (4,6)	6 (2,5)	2 (1,7)	4 (1,7)	5 (2,2)	0 (0,0)	2 (0,9)
Malaise abdominal	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,4)
Ballonnement abdominal	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,9)	1 (0,4)
Gêne dans l'épigastre	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trouble gastro-intestinal	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reflux gastro-œsophagien	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection								
Fatigue	3 (1,2)	5 (2,1)	6 (2,5)	2 (1,7)	3 (1,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthénie	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syndrome d'allure grippale	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Satiété précoce	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur thoracique	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)

VICTOZA® est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de Victoza [®] + metformine	1,2 mg de Victoza [®] + metformine	1,8 mg de Victoza [®] + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de Victoza [®] + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexie	1 (0,4)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	5 (2,2)	1 (0,9)	5 (2,2)
Troubles hépatobiliaires								
Stéatose hépatique	6 (2,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système immunitaire								
Allergie saisonnière	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infections et infestations								
Rhinopharyngite	27 (11,2)	21 (8,8)	21 (8,7)	11 (9,1)	30 (12,4)	21 (9,1)	10 (8,8)	26 (11,2)
Grippe	5 (2,1)	1 (0,4)	8 (3,3)	2 (1,7)	8 (3,3)	2 (0,9)	5 (4,4)	8 (3,4)
Pharyngite	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,9)	5 (4,4)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (1,7)	8 (3,3)	5 (2,1)	3 (2,5)	3 (1,2)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,9)
Amygdalite aiguë	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,3)
Infection des voies respiratoires inférieures	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,9)	3 (1,3)
Bronchite	5 (2,1)	9 (3,8)	4 (1,7)	1 (0,8)	9 (3,7)	7 (3,0)	1 (0,9)	3 (1,3)
Infection des voies respiratoires	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)
Gastro-entérite	6 (2,5)	4 (1,7)	3 (1,2)	2 (1,7)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,9)	3 (1,3)
Infection urinaire	3 (1,2)	5 (2,1)	3 (1,2)	3 (2,5)	3 (1,2)	3 (1,3)	2 (1,8)	3 (1,3)
Abcès dentaire	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (1,3)
Onychomycose	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusite	4 (1,7)	4 (1,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (1,3)
Infection virale	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,9)
Examens								
Perte de poids	0 (0,0)	2 (0,8)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la créatine kinase sanguine	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	4 (1,7)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la calcitonine sanguine	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,5)	2 (0,8)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse du rapport albuminurie/créatininurie	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la pression artérielle	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Anorexie	6 (2,5)	10 (4,2)	14 (5,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	10 (4,3)	1 (0,9)	0 (0,0)
Perte d'appétit	4 (1,7)	14 (5,8)	10 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dyslipidémie	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,3)	3 (2,6)	1 (0,4)
Hyperlipidémie	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,5)	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,9)	2 (0,9)
Hyperglycémie	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (2,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs								
Dorsalgie	7 (2,9)	5 (2,1)	6 (2,5)	4 (3,3)	9 (3,7)	7 (3,0)	3 (2,6)	8 (3,4)
Arthralgie	6 (2,5)	0 (0,0)	3 (1,2)	3 (2,5)	7 (2,9)	4 (1,7)	3 (2,6)	6 (2,6)
Spasmes musculaires	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (2,5)	3 (1,2)	2 (0,9)	3 (2,6)	3 (1,3)

	Essai 1572 (LEAD ^{MC} 2)					Essai 1697 (LEAD ^{MC} 5)		
	0,6 mg de Victoza [®] + metformine	1,2 mg de Victoza [®] + metformine	1,8 mg de Victoza [®] + metformine	Placebo + metformine	Comparateur actif (metformine + glimépiride)	1,8 mg de Victoza [®] + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Comparateur actif (insuline glargine + metformine + glimépiride)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Douleurs aux extrémités	0 (0,0)	2 (0,8)	7 (2,9)	1 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
Douleurs musculosquelettiques	3 (1,2)	1 (0,4)	3 (1,2)	3 (2,5)	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (1,8)	4 (1,7)
Arthrose	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (1,7)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (0,9)
Myalgie	1 (0,4)	3 (1,3)	4 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (1,3)
Cervicalgie	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles du système nerveux								
Maux de tête	13 (5,4)	22 (9,2)	30 (12,4)	8 (6,6)	23 (9,5)	22 (9,6)	9 (7,9)	13 (5,6)
Étourdissements	5 (2,1)	7 (2,9)	5 (2,1)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,4)
Sciatique	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Troubles psychiatriques								
Anxiété	0 (0,0)	1 (0,4)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (2,6)	0 (0,0)
Dépression	0 (0,0)	4 (1,7)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	2 (0,9)	3 (2,6)	0 (0,0)
Insomnie	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Douleurs pharyngolaryngées	3 (1,2)	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (0,8)	3 (1,2)	2 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,4)
Toux	4 (1,7)	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,8)	5 (2,1)	4 (1,7)	1 (0,9)	7 (3,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Prurit	2 (0,8)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Éruption cutanée	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,9)
Hyperhidrose	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles vasculaires								
Hypertension	5 (2,1)	7 (2,9)	5 (2,1)	2 (1,7)	6 (2,5)	7 (3,0)	3 (2,6)	5 (2,2)
Calcification vasculaire	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calcification aortique	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Artériosclérose	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hématome	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Le tableau 2 présente la liste des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % pendant l'essai NN2211-1860 d'une durée de 26 semaines, peu importe la relation de causalité établie par l'investigateur. Dans cet essai clinique comparatif sur VICTOZA[®], chaque médicament à l'étude s'ajoutait à la metformine (voir ESSAIS CLINIQUES à la PARTIE II).

Tableau 2 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (à une fréquence ≥ 1 %) pendant l'essai 1860

	1,2 mg de Victoza[®] + metformine n = 221	1,8 mg de Victoza[®] + metformine n = 218	100 mg de sitagliptine + metformine n = 219
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	46 (20,8)	59 (27,1)	10(4,6)
Diarrhée	16 (7,2)	25 (11,5)	10 (4,6)
Vomissements	17 (7,7)	21 (9,6)	9 (4,1)
Dyspepsie	7 (3,2)	14 (6,4)	5 (2,3)
Constipation	10 (4,5)	11 (5,0)	6 (2,7)
Flatulences	2 (0,9)	5 (2,3)	1 (0,5)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	3 (1,4)	5 (2,3)	2 (0,9)
Ballonnement abdominal	2 (0,9)	4 (1,8)	1 (0,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (2,3)	4 (1,8)	2 (0,9)
Malaise abdominal	5 (2,3)	3 (1,4)	3 (1,4)
Douleur abdominale	5 (2,3)	2 (0,9)	6 (2,7)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	21 (9,5)	28 (12,8)	26 (11,9)
Rhinite	1 (0,5)	8 (3,7)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (4,5)	7 (3,2)	8 (3,7)
Bronchite	3 (1,4)	3 (1,4)	5 (2,3)
Gastro-entérite	2 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,9)
Sinusite	4 (1,8)	3 (1,4)	4 (1,8)
Grippe	13 (5,9)	2 (0,9)	5 (2,3)
Pharyngite	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (1,4)
Infection des voies urinaires	4 (1,8)	1 (0,5)	2 (0,9)
Infection des voies respiratoires inférieures	0,0	0,0	3 (1,4)
Troubles du système nerveux			
Maux de tête	20 (9,0)	25 (11,5)	22 (10,0)
Étourdissements	8 (3,6)	9 (4,1)	6 (2,7)
Neuropathie diabétique	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,5)
Hypoesthésie	2 (0,9)	0,0	3 (1,4)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs			
Dorsalgie	8 (3,6)	8 (3,7)	10 (4,6)
Spasmes musculaires	3 (1,4)	4 (1,8)	0,0
Myalgie	0,0	4 (1,8)	5 (2,3)
Douleurs aux extrémités	1 (0,5)	4 (1,8)	5 (2,3)
Arthralgie	5 (2,3)	3 (1,4)	6 (2,7)
Douleurs musculosquelettiques	2 (0,9)	3 (1,4)	3 (1,4)
Tendinite	4 (1,8)	1 (0,5)	0,0
Troubles généraux et réactions au point d'injection			
Fatigue	7 (3,2)	9 (4,1)	1 (0,5)
Hématome au point d'injection	5 (2,3)	6 (2,8)	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte d'appétit	7 (3,2)	12 (5,5)	2 (0,9)
Anorexie	8 (3,6)	6 (2,8)	1 (0,5)
Dyslipidémie	4 (1,8)	1 (0,5)	4 (1,8)
Hyperglycémie	0,0	1 (0,5)	3 (1,4)
Hyperlipidémie	0,0	1 (0,5)	3 (1,4)
Examens			
Hausse de la calcitonine sanguine	6 (2,7)	9 (4,1)	5 (2,3)
Hausse de la protéine C-réactive	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (1,8)
Perte de poids	4 (1,8)	2 (0,9)	0,0
Troubles respiratoires, thoraciques et			

	1,2 mg de Victoza[®] + metformine n = 221	1,8 mg de Victoza[®] + metformine n = 218	100 mg de sitagliptine + metformine n = 219
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
médiastinaux			
Douleurs oropharyngées	1 (0,5)	5 (2,3)	3 (1,4)
Toux	4 (1,8)	2 (0,9)	3 (1,4)
Congestion nasale	0,0	0,0	4 (1,8)
Blessures, empoisonnement et complications de l'administration			
Contusion	3 (1,4)	3 (1,4)	3 (1,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée	4 (1,8)	3 (1,4)	2 (0,9)
Hyperhidrose	3 (1,4)	1 (0,5)	2 (0,9)
Troubles vasculaires			
Hypertension	5 (2,3)	10 (4,6)	5 (2,3)
Troubles cardiaques			
Palpitations	3 (1,4)	0,0	0,0
Troubles de la vue			
Rétinopathie diabétique	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)
Troubles endocriniens			
Goitre	2 (0,9)	1 (0,5)	4 (1,8)

Cancer médullaire de la thyroïde : Le taux sérique de calcitonine a été surveillé tout au long des essais cliniques sur VICTOZA[®]. La limite inférieure de quantification du dosage sérique de la calcitonine était de 0,7 ng/L, et la limite supérieure des valeurs de référence était de 5,0 ng/L pour les femmes et de 8,4 ng/L pour les hommes. Aux semaines 26 et 52 des essais cliniques, le taux sérique moyen ajusté de calcitonine était plus élevé chez les patients traités avec VICTOZA[®] que chez ceux recevant le placebo, mais il n'était pas plus élevé que chez les patients recevant un comparateur actif. À ces moments des essais, les valeurs moyennes ajustées du taux sérique de calcitonine se rapprochaient de 1 ng/L et étaient légèrement supérieures à la limite inférieure de quantification; les différences de moyenne entre les groupes étaient d'environ 0,1 ng/L ou moins. Parmi les patients qui avaient un taux sérique de calcitonine en dessous de la limite supérieure des valeurs de référence avant le traitement, ceux dont le taux sérique de calcitonine a augmenté pour dépasser de manière persistante la limite supérieure des valeurs de référence étaient plus souvent qu'autrement des patients recevant 1,8 mg/jour de VICTOZA[®].

La proportion des sujets qui sont passés d'un taux de calcitonine inférieur à la limite supérieure normale (LSN) des valeurs de référence à un taux dépassant cette limite était de 2,5 % dans le groupe sous liraglutide, de 1,7 % dans le groupe sous placebo et de 2,0% dans le groupe sous comparateur actif.

Au cours des essais pendant lesquels le taux sérique de calcitonine en cours de traitement a été mesuré sur une période maximale de 5 ou 6 mois, une élévation persistante du taux sérique de calcitonine au-dessus de la limite supérieure des valeurs de référence est apparue chez 1,9 % des patients recevant 1,8 mg/jour de VICTOZA[®], par comparaison avec 0,8 à 1,1 % des patients prenant un comparateur ou une dose de VICTOZA[®] de 0,6 mg ou 1,2 mg. Au cours des essais

pendant lesquels le taux sérique de calcitonine a été mesuré sur une période allant jusqu'à 12 mois, 1,3 % des patients recevant 1,8 mg/jour de VICTOZA[®] et ayant au départ un taux sérique de calcitonine inférieur ou correspondant aux valeurs de référence ont présenté une élévation persistante du taux sérique de calcitonine au-dessus de la limite supérieure des valeurs de référence, comparativement à 0,6 % des patients recevant 1,2 mg de VICTOZA[®], 0 % de ceux recevant le placebo et 1 % de ceux recevant un comparateur actif. Les augmentations du taux sérique de calcitonine ne dépendaient pas de la dose de VICTOZA[®] ou de la durée du traitement.

Les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde ont généralement un taux sérique de calcitonine supérieur à 50 ng/L. Au cours des essais cliniques sur VICTOZA[®], des taux sériques de calcitonine supérieurs à 50 ng/L ont été observés chez un patient recevant VICTOZA[®] et chez aucun de ceux prenant un comparateur, parmi tous les patients ayant un taux de calcitonine inférieur à 50 ng/L avant le traitement. Le patient recevant VICTOZA[®] et dont le taux de calcitonine était supérieur à 50 ng/L avait un taux de calcitonine élevé avant le traitement (10,7 ng/L). Ce dernier a atteint 30,7 ng/L à la semaine 12, puis 53,5 ng/L à la fin de l'essai, au sixième mois. Plus de 2,5 années après la dernière prise de VICTOZA[®], son taux sérique de calcitonine était de 22,3 ng/L.

L'augmentation la plus importante du taux sérique de calcitonine parmi les patients recevant un comparateur a été observée chez un patient prenant du glimépiride. Son taux de calcitonine est passé de 19,3 ng/L au début de l'essai à 44,8 ng/L à la semaine 65, puis à 38,1 ng/L à la semaine 104.

Parmi les patients ayant un taux sérique de calcitonine inférieur à 20 ng/L au début des essais, une augmentation du taux de calcitonine à plus de 20 ng/L a été observée chez 0,7 % des patients recevant VICTOZA[®], chez 0,3 % prenant le placebo, chez 0,5 % recevant un comparateur actif et chez 1,1 % des patients traités avec une dose de 1,8 mg/jour de VICTOZA[®]. La portée clinique de ces résultats reste inconnue (voir Mises en garde et précautions importantes et Carcinogénèse et mutagénèse sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cancer papillaire de la thyroïde : Dans le cadre des essais cliniques terminés, les taux de cancer papillaire de la thyroïde étaient de 1,9 (traitement avec le liraglutide) et 0,6 (traitement sans liraglutide) pour 1000 sujets-années d'exposition. Les cancers papillaires (folliculaires) de la thyroïde étaient plus fréquents chez les patients participant aux essais cliniques sur le liraglutide que dans la population générale au Canada. Un nombre élevé de patients participant aux essais cliniques sur le liraglutide ont subi une thyroïdectomie à la suite d'exams de la thyroïde. La majorité des carcinomes papillaires ont été découverts de manière fortuite à la suite d'une augmentation du taux sérique de calcitonine qui a entraîné une thyroïdectomie. Tous ces carcinomes, sauf un, étaient des microcarcinomes de moins de 1,0 cm. Parmi les patients atteints d'une maladie préexistante de la thyroïde, les taux de néoplasmes de la thyroïde chez les patients traités avec le liraglutide et chez ceux prenant le placebo étaient semblables, soit respectivement 28,8 et 29,3 cas pour 1000 sujets-années. Aucun néoplasme de la thyroïde n'a été observé dans un groupe recevant un comparateur actif.

Néoplasmes : Au cours des essais cliniques de longue et moyenne durée, 115 nouveaux néoplasmes ont été signalés, et 45 d'entre eux étaient des néoplasmes malins. Le pourcentage de patients atteints d'un néoplasme malin ou bénin était de 1,8 % (26,9 cas pour 1000 sujets-années) pour le liraglutide, de 1,2 % (17 cas pour 1000 sujets-années) pour les comparateurs actifs et de 1,3 % (25,3 cas pour 1000 sujets-années) pour le placebo. Le pourcentage de patients atteints d'un néoplasme malin était de 0,8 % (10,9 cas pour 1000 sujets-années) pour le liraglutide, de 0,5 % (7,2 cas pour 1000 sujets-années) pour les comparateurs actifs et de 0,3 % (6,3 cas pour 1000 sujets-années) pour le placebo.

Le néoplasme de la thyroïde était le type de néoplasme le plus fréquent. Le pourcentage et le taux de patients atteints d'un néoplasme bénin de la thyroïde étaient plus élevés chez les sujets recevant le liraglutide (1,1 % ou 16,0 cas pour 1000 sujets-années) que chez ceux recevant un comparateur actif (0,6 % ou 9,8 cas pour 1000 sujets-années) ou un placebo (1,0 % ou 19 cas pour 1000 sujets-années). En ce qui concerne les néoplasmes malins, qui sont plus pertinents sur le plan clinique, les types de cancer les plus observés chez les patients étaient les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du rectum et du côlon ainsi que le carcinome basocellulaire et l'adénocarcinome rénal. Les pourcentages de patients atteints d'un cancer de la prostate, du sein ou du côlon ou d'un adénocarcinome rénal étaient similaires chez les sujets recevant le liraglutide et ceux recevant l'un ou l'autre des comparateurs. Aucun cas de cancer du rectum ou de carcinome basocellulaire n'a été observé chez les patients recevant l'un des comparateurs. Les autres types de néoplasmes malins étaient peu fréquents et leur apparition ne correspondait à aucun schéma particulier.

Dans une autre étude clinique comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), si l'on tient compte de tous les effets indésirables de la catégorie « Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes) » qui ont été rapportés en 52 semaines, 2 sujets (0,9 %) en ont signalé 2 épisodes; 8 sujets (3,7 %), 9 épisodes et 2 sujets (0,9 %), 2 épisodes pour les groupes sous 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et sitagliptine + metformine, respectivement. Parmi ceux-ci, 1 néoplasme malin (carcinome de l'épiglotte) a été signalé dans le groupe sous 1,2 mg de liraglutide + metformine, 3 néoplasmes malins (cancer du sein, cancer du côlon et carcinome pancréatique) ont été signalés dans le groupe sous 1,8 mg de liraglutide + metformine et 1 néoplasme malin (cancer du rein) a été signalé dans le groupe sous sitagliptine + metformine. Aucun cancer de la thyroïde n'a été observé.

Système cardiovasculaire : Au cours des essais réunis de moyenne ou longue durée, y compris dans les groupes de traitement sans insu, le taux de tachyarythmie quelconque était de 16,5 cas pour 1000 sujets-années (0,7 %) pour le liraglutide, de 6,1 cas pour 1000 sujets-années (0,2 %) pour le placebo et de 15,3 cas pour 1000 sujets-années (0,7 %) pour les comparateurs actifs. Le type de tachyarythmie le plus observé était l'extrasystole. Le taux réuni de fibrillation auriculaire, de flutter auriculaire, de tachycardie supraventriculaire et d'arythmie supraventriculaire était de 6,4 épisodes pour 1000 sujets-années avec le liraglutide et de 5,6 épisodes pour 1000 sujets-années avec les comparateurs actifs. Aucun épisode de ce type n'a été observé avec le placebo. Le taux des effets indésirables de type tachyarythmie qui ont été

rapportés comme des effets indésirables graves était de 2,7, de 0 et de 2,8 pour 1000 sujets-années respectivement avec VICTOZA[®], le placebo et les comparateurs actifs.

Lors des essais réunis de longue durée, le taux de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était de 2,6 cas pour 1000 sujets-années dans le groupe recevant le liraglutide, de 0 cas pour 1000 sujets-années dans le groupe recevant le placebo et de 1,4 cas pour 1000 sujets-années dans le groupe recevant un comparateur actif.

Pour ces essais, les investigateurs décidaient si les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue d'importance clinique, comme un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois ou une insuffisance cardiaque, étaient exclus. Les patients ayant une hypertension non contrôlée, traitée ou non (pression artérielle systolique de 180 mm Hg ou diastolique de 100 mm Hg) étaient exclus de ces essais. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Maladies cardiovasculaires - Patients atteints d'un IM récent, d'angine instable ou d'insuffisance cardiaque congestive; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque et Médicaments qui allongent l'intervalle PR; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Électrophysiologie cardiaque).

Au cours de l'essai 1860, après 26 semaines, des effets indésirables de nature cardiaque avaient été observés chez 2,7 %, 0,9 % et 0,9 % des patients ayant reçu 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et la sitagliptine + metformine, respectivement. Après 52 semaines, des effets indésirables de nature cardiaque étaient survenus chez 4,1 %, 1,8 % et 1,4 % des patients ayant reçu 1,2 mg de liraglutide + metformine, 1,8 mg de liraglutide + metformine et la sitagliptine + metformine, respectivement.

Pancréatite : Durant les essais cliniques de VICTOZA[®], il y a eu 8 cas de pancréatite chez les sujets traités par VICTOZA[®] et 1 cas chez les sujets recevant un comparateur (2,7 vs 0,82 cas pour 1000 sujets-années). Parmi les 8 cas associés à VICTOZA[®], il y avait 5 cas de pancréatite aiguë et 3 cas de pancréatite chronique. Tous les cas étaient graves, excepté un cas de pancréatite chronique chez un patient recevant VICTOZA[®]. Un cas mortel de pancréatite nécrosante a été observé chez un sujet traité avec VICTOZA[®].

Quatre autres cas de pancréatite ont été signalés une fois l'essai clinique sur VICTOZA[®] terminé. L'un de ces cas était une pancréatite aiguë chez un patient dont le traitement reste inconnu. Les 3 autres cas touchaient des patients traités avec VICTOZA[®]; 2 d'entre eux étaient des pancréatites aiguës et 1, une pancréatite chronique (voir Pancréatite sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypoglycémie : Il y a eu de rares épisodes d'hypoglycémie majeure pendant les études de phase 3a de longue durée (9 épisodes chez 8 sujets). Dans le cadre de l'essai clinique de phase 3b comparant VICTOZA[®] + metformine à la sitagliptine + metformine (essai NN2211-1860), un épisode d'hypoglycémie majeure a été signalé chez un patient traité avec VICTOZA[®].

Sept de ces épisodes sont survenus quand le liraglutide était administré en association avec le glimépiride. Quand le liraglutide s'ajoutait à une sulfonylurée, une augmentation du taux d'hypoglycémie était observée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme – Hypoglycémie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques).

Au cours de l'essai 1572 (LEAD^{MC} 2), le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 0,14, 0,03, 0,09, 0,13 et 1,23 épisode/sujet-année dans les groupes recevant 0,6 mg de liraglutide, 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide, un placebo et le glimépiride en plus de la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 3,3 %, 0,8 %, 2,5 %, 2,5 % et 16,9 %. Le taux d'hypoglycémie nocturne mineure était respectivement de 0,00, 0,02, 0,00, 0,02 et 0,05 épisode/sujet-année.

Au cours de l'essai 1697 (LEAD^{MC} 5), le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 1,16, 0,95 et 1,29 épisode/sujet-année dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo et l'insuline glargine, en appoint avec le glimépiride et la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 27,4 %, 16,7 % et 28,9 %. Des épisodes d'hypoglycémie majeure sont survenus seulement dans le groupe du liraglutide, 6 épisodes ayant été rapportés par 5 sujets. Le taux d'hypoglycémie majeure était respectivement de 0,06, 0,00 et 0,00 épisode/sujet-année et le taux d'hypoglycémie nocturne, de 0,16, 0,19 et 0,23 épisode/sujet-année dans les groupes recevant 1,8 mg de liraglutide, le placebo et l'insuline glargine, chacun en association avec le glimépiride et la metformine.

Au cours de l'essai 1860, le taux d'hypoglycémie mineure était respectivement de 0,18, 0,37 et 0,11 épisode/sujet-année dans les groupes recevant 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine; la proportion correspondante de sujets atteints était respectivement de 5,4 %, 5,0 % et 4,6 %. Le taux d'hypoglycémie quelconque et le taux d'hypoglycémie mineure étaient significativement plus élevés dans le groupe traité avec 1,8 mg de liraglutide et la metformine que dans celui recevant la sitagliptine et la metformine.

Effets indésirables gastro-intestinaux : Au cours des essais cliniques de longue durée réunis, des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 41 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces effets étaient liés à la dose de VICTOZA[®]. Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés chez 17 % des patients recevant l'un des comparateurs. Les nausées, les vomissements, la diarrhée, la dyspepsie et la constipation sont survenus plus souvent chez les patients traités avec VICTOZA[®]. Environ 13 % des patients traités avec VICTOZA[®] et 2 % de ceux recevant l'un des comparateurs ont eu des nausées au cours des deux premières semaines de traitement. La plupart des épisodes de nausée étaient d'une intensité légère ou modérée, qui a diminué avec le temps (voir la figure 1)⁴. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont mené au retrait de 5,0 % des patients traités avec VICTOZA[®] et de 0,5 % des patients prenant l'un des comparateurs, le plus souvent au cours des 2-3 premiers mois des essais.

Au cours de l'essai NN2211-1860, le pourcentage des patients qui ont signalé avoir eu des nausées au cours des deux premières semaines de traitement était de 16,3 %, 17,4 % et 2,7 %

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

dans les groupes recevant respectivement 1,2 mg de liraglutide, 1,8 mg de liraglutide et la sitagliptine, chacun en association avec la metformine.

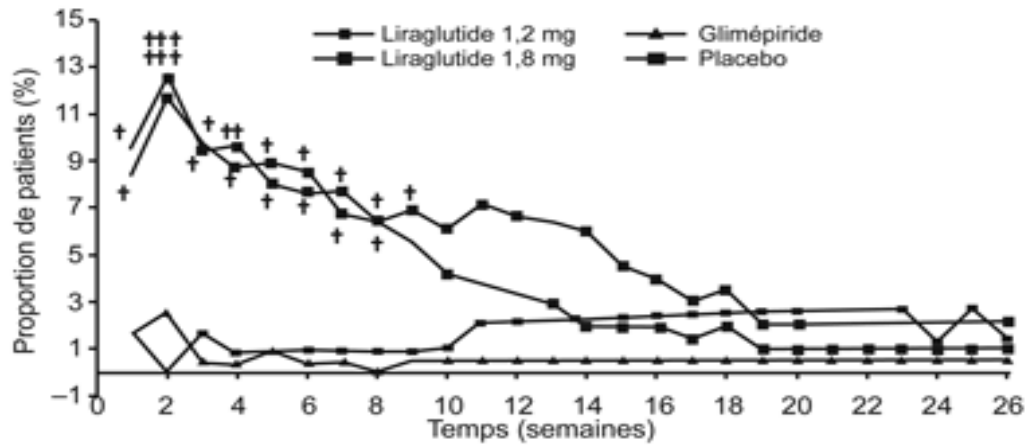
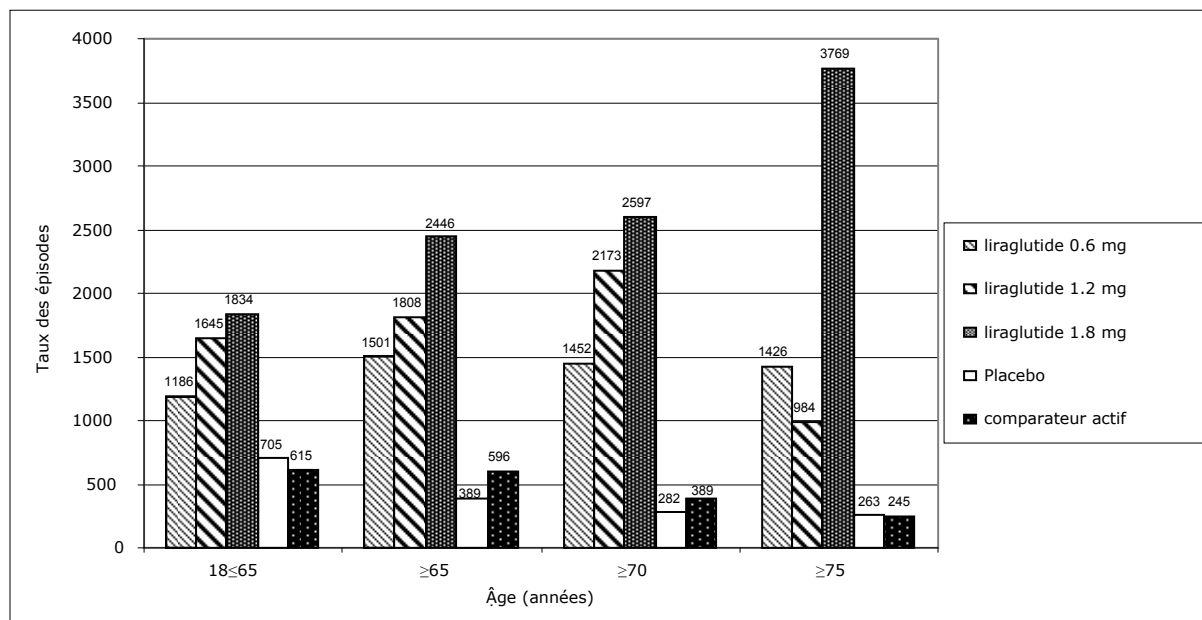


Figure 1 : Proportion observée de patients nauséux au cours de l'essai LEAD^{MC} 2. $^{+++}p < 0,0001$, $^{++}p < 0,01$, $^{\dagger}p < 0,5$ par rapport au placebo⁴.

Le taux de troubles gastro-intestinaux chez les patients traités avec VICTOZA[®] augmentait avec l'âge, en particulier chez les patients prenant 1,8 mg de VICTOZA[®]. (Voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE – Gériatrie (> 65 ans); MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Troubles gastro-intestinaux; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique – Vidange gastrique).

Figure 2 : Taux des épisodes de troubles gastro-intestinaux selon le traitement et le groupe d'âge, dans la population d'innocuité de l'ensemble des essais cliniques de longue durée



Immunogénicité : Au cours des essais cliniques réunis d'une durée d'au moins 26 semaines, de 50 à 70 % des patients traités avec VICTOZA[®] ont subi des analyses à la fin du traitement afin de déceler la présence d'anticorps anti-liraglutide. Ces anticorps ont été observés chez 8,6 % des patients. Le pourcentage réel de patients ayant des anticorps risque d'être supérieur à celui estimé, étant donné que le dépistage n'a pas été effectué uniformément sur la totalité des patients des essais cliniques. Des anticorps croisés anti-GLP-1 naturel ont été décelés chez 6,9 % des patients traités avec VICTOZA[®] en monothérapie lors d'un essai clinique de 52 semaines et chez 4,8 % des patients traités avec VICTOZA[®] en association avec un autre traitement lors d'essais cliniques de 26 semaines. L'effet neutralisant de ces anticorps sur le GLP-1 naturel n'a pas été étudié; par conséquent, le potentiel clinique de neutralisation du GLP-1 naturel n'a pas été évalué. Des anticorps ayant un effet neutralisant sur le liraglutide ont été décelés lors d'analyses *in vitro* chez 2,3 % des patients traités avec VICTOZA[®] en monothérapie lors d'un essai clinique de 52 semaines et chez 1 % des patients traités avec VICTOZA[®] en association lors d'essais cliniques de 26 semaines.

La formation d'anticorps ne s'accompagnait pas d'une réduction de l'efficacité de VICTOZA[®] si l'on compare le taux d'HbA1c moyen des patients séropositifs à celui des patients séronégatifs pour des anticorps. Par contre, les trois patients pour lesquels le titre d'anticorps anti-liraglutide était le plus élevé n'ont pas vu leur taux d'HbA1c diminuer pendant le traitement par VICTOZA[®].

Chez les patients n'ayant aucun anticorps anti-liraglutide, les effets indésirables les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux (35,7 %), des infections et infestations (36,1 %)

ainsi que des troubles du système nerveux (13,6 %). Chez les patients ayant des anticorps anti-liraglutide, les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections et des infestations (40 %), des troubles gastro-intestinaux (36,9 %) ainsi que des troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs (20,6 %). Deux patients ayant des anticorps anti-liraglutide ont signalé quatre épisodes d'hypersensibilité, soit 33,6 épisodes pour 1000 sujets-années, alors que dix patients sans anticorps anti-liraglutide en ont signalé dix, soit 5,5 épisodes pour 1000 sujets-années. Un patient ayant des anticorps anti-liraglutide a signalé de l'hypersensibilité au traitement, soit 8,4 épisodes pour 1000 sujets-années, alors que quatre patients sans anticorps anti-liraglutide en ont signalé cinq épisodes, soit 2,8 épisodes pour 1000 sujets-années.

Lors des essais cliniques sur VICTOZA[®], des effets indésirables potentiellement liés à l'immunogénicité, comme l'urticaire ou l'œdème de Quincke, ont été observés chez 0,8 % des patients traités avec VICTOZA[®], soit 12,2 épisodes pour 1000 sujets-années, ainsi que chez 0,4 % des patients traités avec l'un des comparateurs, soit 6,3 épisodes pour 1000 sujets-années. Les patients ayant des anticorps anti-liraglutide n'étaient donc pas plus susceptibles de souffrir d'effets indésirables liés à l'immunogénicité que ceux n'en ayant pas.

Réactions au point d'injection : Lors des essais cliniques comparatifs de longue durée, des réactions au point d'injection ont été observées chez environ 2 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces réactions étaient le plus souvent des ecchymoses et des douleurs. Le taux de réactions au point d'injection (nombre d'épisodes pour 1000 sujets-années) était respectivement de 18,1, de 27,6 et de 37,6 chez les sujets recevant le liraglutide à la dose de 0,6 mg, 1,2 mg et 1,8 mg, comparativement à 34,0 et 14,9 chez les sujets recevant un placebo ou un comparateur actif.

Lors d'un essai clinique comparant VICTOZA[®] plus la metformine à la sitagliptine plus la metformine (essai NN2211-1860), des réactions au point d'injection ont été observées chez 3 % des patients traités avec VICTOZA[®]. Ces réactions étaient le plus souvent des hématomes, des ecchymoses et des douleurs. Le nombre de réactions au point d'injection était de 10 épisodes signalés par 8 des 221 patients du groupe recevant 1,2 mg de liraglutide, et de 13 épisodes chez 7 des 218 patients du groupe recevant 1,8 mg de liraglutide. Comme prévu, aucune réaction au point d'injection n'a été observée chez les sujets du groupe recevant le comparateur, qui était administré par voie orale uniquement.

Moins de 0,2 % des patients traités avec VICTOZA[®] ont arrêté le traitement à cause des réactions au point d'injection. Aucun d'entre eux n'était séropositif pour des anticorps anti-liraglutide.

Effets indésirables graves peu fréquents et effets indésirables rares d'intérêt observés au cours des essais cliniques de longue durée (≥ 0,1% et < 1%)

Troubles du sang et du système lymphatique : thrombopénie.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, infarctus aigu du myocarde, infarctus du myocarde, coronaropathie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive et tachycardie supraventriculaire.

Troubles de la vue : cataracte.

Troubles gastro-intestinaux : appendicite perforante, gastrite, hernie inguinale et pancréatite.

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, gastroentérite et ostéomyélite.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer papillaire de la thyroïde, cancer de la prostate et cancer du sein.

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs : protrusion discale et arthrose.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral et syncope.

Blessure, empoisonnement et complications de l'administration : chute.

Troubles généraux et réactions au point d'injection : douleur thoracique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

VICTOZA[®] a été commercialisé en juillet 2009. En date du 31 mars 2010, Novo Nordisk avait reçu 367 rapports d'effets indésirables de VICTOZA[®] administré en pratique courante, qui faisaient état de 767 effets indésirables; 303 de ces rapports étaient considérés comme non graves et 64, comme graves. La plupart des effets indésirables signalés faisaient partie des catégories suivantes : troubles gastro-intestinaux (235 effets non graves et 62 effets graves, dont 21 inattendus); troubles généraux et réactions au point d'injection (114 effets non graves et 12 effets graves, dont 9 inattendus); examens (56 effets non graves et 20 effets graves, dont 20 inattendus); troubles du système nerveux (57 effets non graves et 10 effets graves, dont 10 inattendus); troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (31 effets non graves et 5 effets graves, dont 5 inattendus); troubles du métabolisme et de la nutrition (28 effets non graves et 14 effets graves, dont 14 inattendus); troubles psychiatriques (14 effets non graves et 9 effets graves, dont 9 inattendus); troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs (17 effets non graves et 4 effets graves, dont 4 inattendus); troubles rénaux et urinaires (8 effets non graves et 9 effets graves, dont 9 inattendus); troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8 effets non graves et 4 effets graves, dont 4 inattendus); troubles vasculaires (4 effets non graves et 6 effets graves, dont 6 inattendus). Ces effets indésirables ne modifient pas le profil d'innocuité de VICTOZA[®].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement importante n'a été mise en évidence avec VICTOZA[®].

Interactions médicament-médicament

Évaluation *in vitro* des interactions médicament-médicament

VICTOZA[®] s'est révélée très peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament, reliées au cytochrome P450 (CYP) ou à la fixation aux protéines plasmatiques.

Évaluation *in vivo* des interactions médicament-médicament

Les interactions médicament-médicament ont été étudiées à l'aide d'acétaminophène, de digoxine, de lisinopril, de griséofulvine et d'atorvastatine, qui présentent différents degrés de solubilité et de perméabilité. En outre, des études ont été effectuées relativement à l'effet du liraglutide sur l'absorption de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel administrés ensemble dans un contraceptif oral.

Le léger retard de la vidange gastrique occasionné par le liraglutide n'a pas empêché l'absorption des médicaments oraux à un degré cliniquement pertinent. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence quand un médicament oral est administré avec VICTOZA[®].

Acétaminophène

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition générale (ASC) à l'acétaminophène, administré à raison d'une dose unique de 1000 mg. La C_{\max} d'acétaminophène a diminué de 31 % et le t_{\max} médian a accusé un retard allant jusqu'à 15 minutes.

Atorvastatine

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à l'atorvastatine, administrée à raison d'une dose unique de 40 mg. Après la prise de liraglutide, la C_{\max} d'atorvastatine a diminué de 38 % et le t_{\max} médian a accusé un retard de 1 à 3 heures.

Griséofulvine

VICTOZA[®] n'a pas modifié l'exposition globale (ASC) à la griséofulvine, administrée à raison d'une dose unique de 500 mg. La C_{\max} de la griséofulvine a augmenté de 37 %, tandis que le t_{\max} médian est resté le même.

Digoxine

L'administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine en association avec le liraglutide a produit une réduction de l'ASC de la digoxine de 16 %, tandis que la C_{\max} a diminué de 31 %. La médiane du temps nécessaire pour atteindre la C_{\max} de digoxine (T_{\max}) a été prolongée, passant de 1 h à 1,5 h.

Lisinopril

L'administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril en association avec le liraglutide a entraîné une réduction de l'ASC du lisinopril de 15 %, tandis que la C_{\max} a diminué de 27 %. La prise de liraglutide a retardé l'atteinte de la C_{\max} de lisinopril, le T_{\max} médian passant de 6 h à 8 h.

Contraceptifs oraux

VICTOZA[®] a fait baisser la C_{\max} d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel de 12 et 13 %, respectivement, après la prise d'une dose unique d'un contraceptif oral. La prise de liraglutide a entraîné un retard de 1,5 heure du t_{\max} pour les deux composés. Aucun effet significatif sur le plan clinique en ce qui concerne l'exposition générale (ASC) à l'éthinylestradiol ou au

lévonorgestrel n'a été observé. Par conséquent, on s'attend à ce que l'effet contraceptif ne soit pas modifié par l'administration concomitante de liraglutide.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Aucune étude sur l'interaction avec ces substances n'a été effectuée. Une interaction significative sur le plan clinique avec des substances actives peu solubles ou dont l'index thérapeutique est étroit, comme la warfarine, ne peut être exclue. Au début du traitement avec le liraglutide, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le RNI (rapport normalisé international) chez les patients qui prennent de la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Insuline

Aucune étude sur la prise de liraglutide en association avec de l'insuline n'a été effectuée. Il n'est pas recommandé de prendre du liraglutide en association avec de l'insuline.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque

VICTOZA[®] augmente la fréquence cardiaque (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'effet sur la fréquence cardiaque de la coadministration de VICTOZA[®] avec un autre médicament qui augmente la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. La coadministration de VICTOZA[®] avec un tel médicament exige donc la prudence.

Médicaments qui allongent l'intervalle PR

VICTOZA[®] allonge l'intervalle PR (voir Électrophysiologie cardiaque sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'effet sur l'intervalle PR de la coadministration de VICTOZA[®] avec un autre médicament qui allonge l'intervalle PR (comme un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un glucoside digitalique ou un inhibiteur de la protéase du VIH) n'a pas été évalué dans le cadre d'études sur des interactions médicament-médicament. La coadministration de VICTOZA[®] avec un tel médicament exige donc la prudence.

Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue avec un aliment.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour tous les patients, VICTOZA[®] est administré une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. Au début du traitement, VICTOZA[®] doit être administré à une dose de 0,6 mg, une fois par jour, pendant au moins une semaine. Cette dose initiale permet de diminuer l'apparition de symptômes de nature gastro-intestinale en début de traitement. Après une semaine, la dose quotidienne de 0,6 mg doit être augmentée à 1,2 mg. Selon la réponse au

traitement et après au moins une semaine, la dose peut être augmentée à 1,8 mg, une fois par jour, en vue d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie.

VICTOZA[®] peut être ajouté à un traitement existant par la metformine. Le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose, selon le jugement du médecin.

VICTOZA[®] peut être ajouté à un traitement par la metformine et une sulfonylurée. Durant les essais cliniques, les médecins étaient invités à envisager de diminuer la dose de la sulfonylurée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour une insuffisance rénale légère. L'expérience clinique sur l'administration de VICTOZA[®] en présence d'une insuffisance rénale légère est limitée. Il n'y a pas ou à peu près pas d'expérience clinique sur l'administration de VICTOZA[®] à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, voire terminale; l'administration de VICTOZA[®] à ces patients n'est pas recommandée (voir Populations particulières sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'administration de VICTOZA[®] à ces patients n'est pas recommandée. (Voir Populations particulières sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.)

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques de VICTOZA[®] ont regroupé 797 (20 %) patients âgés de 65 ans ou plus et 113 (2,8 %) patients de 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue. (Voir Populations particulières sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets indésirables gastro-intestinaux; et Populations particulières et états pathologiques sous MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.)

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VICTOZA[®] n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 18 ans. VICTOZA[®] n'est pas indiqué chez ces patients.

Dose oubliée

Si une dose de VICTOZA[®] est sautée, la dose du lendemain doit être prise comme d'habitude. Ne pas prendre une dose supplémentaire ni augmenter la dose du lendemain pour compenser la dose oubliée.

Administration

VICTOZA[®] est administré une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. VICTOZA[®] peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le point d'injection et le moment de l'administration peuvent être modifiés au besoin sans ajuster la dose.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Au cours d'un essai clinique sur VICTOZA[®], un patient atteint de diabète de type 2 a subi un surdosage à la suite d'une injection sous-cutanée d'une dose de 17,4 mg, soit 10 fois la dose maximale recommandée. La surdose a entraîné, entre autres, des nausées et des vomissements intenses. Aucune hypoglycémie n'a toutefois été signalée. Le patient s'est rétabli sans complication. En cas de surdose, un traitement de soutien approprié, adapté aux signes cliniques et aux symptômes du patient doit être instauré.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

VICTOZA[®] (liraglutide) est un agoniste acylé du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) humain, dont la séquence d'acides aminés présente 97 % d'homologie avec le GLP-1 (7-37) humain endogène. Le GLP-1 (7-37) représente moins de 20 % des GLP-1 endogènes présents dans la circulation. Comme le GLP-1 (7-37), le liraglutide active le récepteur du GLP-1, un récepteur membranaire couplé à l'adénylcyclase par la protéine G stimulatrice (Gs) présente dans les cellules bêta du pancréas. Le liraglutide augmente la formation d'AMP cyclique (AMPC) dans les cellules, stimulant ainsi la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. La sécrétion d'insuline est ralentie lorsque la glycémie diminue et qu'elle se rapproche de l'euglycémie. De plus, le liraglutide réduit la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante. Par ailleurs, le mécanisme hypoglycémiant entraîne un léger retard de la vidange gastrique.

Le GLP-1 (7-37) a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes en raison de sa dégradation par des enzymes endogènes ubiquistes : la dipeptidyle peptidase IV (DPP-IV) et l'endopeptidase neutre (NEP). Contrairement au GLP-1 naturel, le liraglutide présente une bonne stabilité face à la dégradation métabolique par ces deux peptidases et a une demi-vie plasmatique de 13 heures après son injection sous-cutanée. Le profil pharmacocinétique du liraglutide, qui permet une administration quotidienne unique, résulte d'une auto-association qui retarde l'absorption, de sa liaison aux protéines plasmatiques et de sa stabilité accrue face à la dégradation métabolique par la DPP-IV et la NEP.

Pharmacodynamique

VICTOZA[®] a une durée d'action de 24 heures et améliore le contrôle de la glycémie à long terme en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2. Une hyperglycémie mal contrôlée est associée à un risque accru de complications du diabète, notamment de troubles cardiovasculaires et de néphropathie,

rétinopathie et neuropathie diabétiques¹.

Des doses de 1,8 mg et 1,2 mg de VICTOZA[®] ont permis de faire diminuer la glycémie à jeun moyenne de 3,90 mmol/L et de 3,33 mmol/L, respectivement, en comparaison avec un placebo (figure 3). Deux heures après un repas normal, les différences de glycémie postprandiale moyenne entre le placebo et les deux doses de VICTOZA[®] étaient de 6,02 mmol/L et de 5,63 mmol/L. De plus, les doses de 1,8 mg et de 1,2 mg de VICTOZA[®] ont fait baisser la glycémie postprandiale différentielle (définie comme étant la différence entre les valeurs de la glycémie 90 minutes après le repas et celles immédiatement après le repas pour les trois repas) de 1,1 mmol/L et 1,08 mmol/L, en moyenne, respectivement.

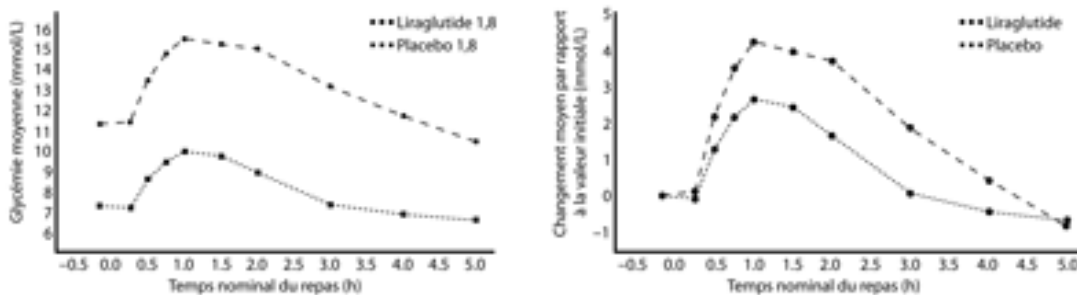


Figure 3 : Glycémie postprandiale moyenne absolue (gauche) et différentielle (droite) chez des patients atteints de diabète de type 2 traités avec 1,8 mg de liraglutide ou un placebo dans le cadre d'un essai croisé (n = 18) [essai 1698]

Sécrétion glucodépendante d'insuline : VICTOZA[®] a stimulé la sécrétion d'insuline en rapport avec l'augmentation de la glycémie. À la suite d'une perfusion de glucose par paliers et de l'administration d'une dose unique de liraglutide, le taux de sécrétion d'insuline a augmenté chez des patients atteints de diabète de type 2 jusqu'à atteindre un taux comparable à celui observé chez des sujets en bonne santé (figure 4).

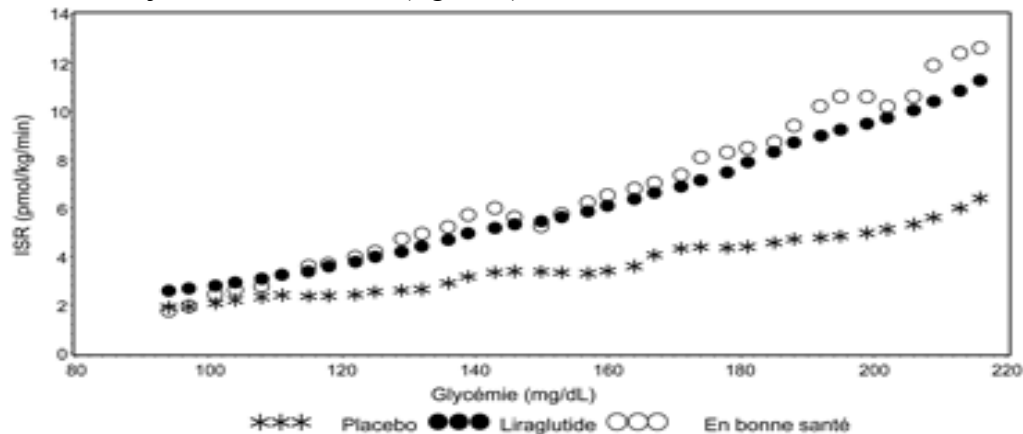


Figure 4 : Taux d'insulinosécrétion moyen en fonction de la glycémie après une perfusion de glucose par paliers et l'administration d'une dose unique de 7,5 µg/kg (~ 0,66 mg) de liraglutide ou de placebo à des sujets atteints de diabète de type 2 (n = 10) et des sujets en bonne santé non traités (n = 10) [essai 2063]

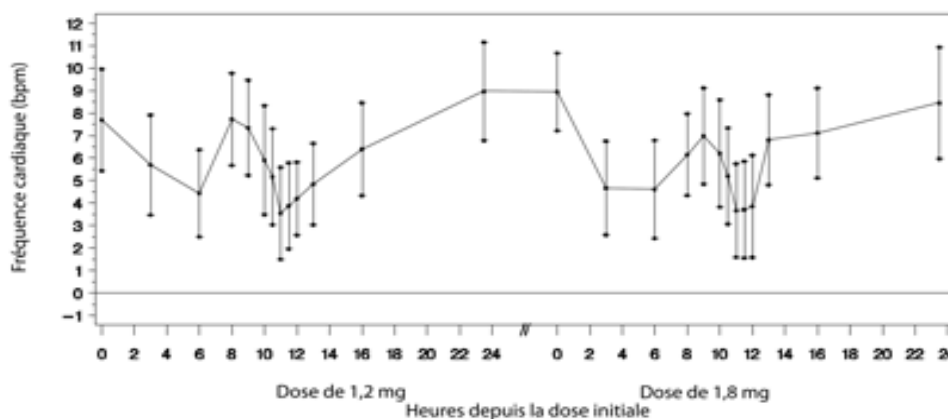
Sécrétion de glucagon : VICTOZA[®] a fait diminuer la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon. Une dose unique d'environ 0,7 mg de VICTOZA[®] n'a pas altéré la sécrétion de glucagon en réponse à une glycémie faible. De plus, on a observé une plus faible sécrétion de glucose endogène avec VICTOZA[®] à cause de la sécrétion accrue d'insuline et de la sécrétion réduite de glucagon.

Vidange gastrique : VICTOZA[®] ralentit la vidange gastrique et, par conséquent, l'apparition du glucose postprandial dans la circulation.

Électrophysiologie cardiaque: Un essai comparatif croisé avec placebo à double insu, mené en deux périodes avec répartition aléatoire a été effectué auprès de 51 volontaires en bonne santé âgés de 18 à 44 ans (25 hommes et 26 femmes). Après la répartition aléatoire, les sujets du groupe du liraglutide ont reçu par voie sous-cutanée 0,6 mg de liraglutide une fois par jour pendant la première semaine, 1,2 mg de liraglutide une fois par jour pendant la deuxième semaine et 1,8 mg de liraglutide une fois par jour pendant la troisième semaine, selon un schéma d'ajustement croissant. Immédiatement après la septième et dernière dose de la deuxième et de la troisième semaine, soit 1,2 mg et 1,8 mg de liraglutide respectivement, les sujets ont passé une série d'ECG pendant 24 heures. Les sujets du groupe du placebo ont suivi le même calendrier de traitement et d'examen, sauf qu'ils recevaient des injections sous-cutanées de placebo.

Fréquence cardiaque : La dose de 1,2 mg de liraglutide au 14^e jour de traitement et celle de 1,8 mg de liraglutide au 21^e jour de traitement étaient associées à une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque à tous les moments de la journée. La proportion de sujets présentant une fréquence cardiaque supérieure à 90 BPM était de 20 % dans le groupe traité avec 1,2 mg de liraglutide et de 8 % dans celui recevant le placebo. Cette proportion était de 23,5 % dans le groupe recevant 1,8 mg de liraglutide et de 3,9 % dans celui recevant le placebo.

Figure 5

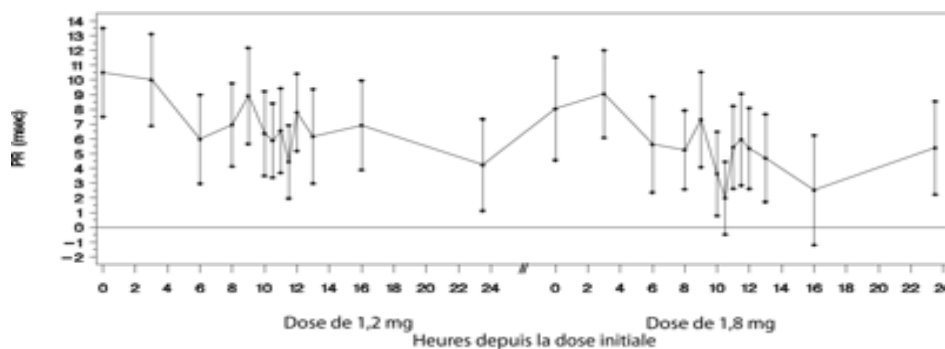


Légende : Delta : La différence entre la FC mesurée et la FC initiale pour chaque patient.

LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

Intervalle PR : La dose de 1,2 mg de liraglutide au 14^e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à tous les moments de la journée. La dose de 1,8 mg de liraglutide au 21^e jour de traitement entraînait une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR à 10 moments de la journée sur 12, à la suite de l'administration de la dose. Pour la dose de 1,2 mg, la moyenne maximale de l'allongement ajustée sur le placebo et les valeurs initiales était de 10 ms (IC à 90 % : 6,9 et 13,1). Pour la dose de 1,8 mg, cette moyenne était de 9,0 ms (IC à 90 % : 6,1 et 12,0). En cours de traitement, l'intervalle PR a dépassé 200 ms chez 4 % des sujets recevant le liraglutide et chez 2 % des sujets recevant le placebo. La proportion de sujets ayant un intervalle PR supérieur à 200 ms au début de l'essai et dont la fréquence ou l'ampleur ont augmenté en cours de traitement était de 6 % dans le groupe recevant le liraglutide et de 2 % dans le groupe recevant le placebo.

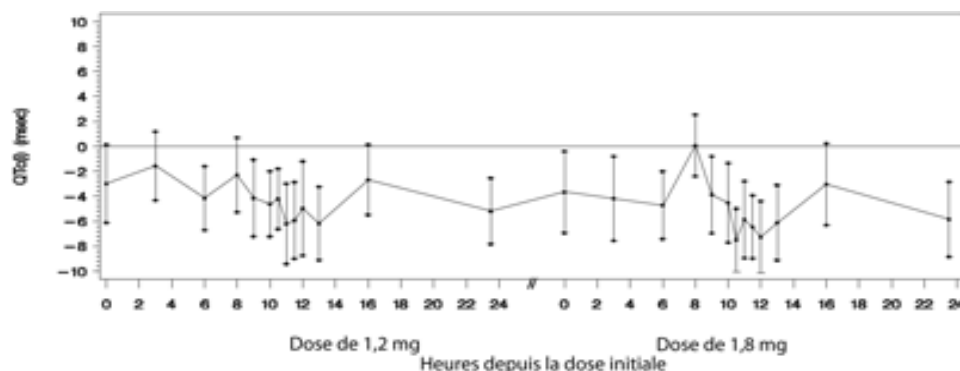
Figure 6



Légende : Delta : La différence entre le PR mesuré et le PR initial pour chaque patient.
 LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

Intervalle QT : Les doses de 1,2 mg et de 1,8 mg de liraglutide étaient associées à une diminution statistiquement significative de l'intervalle QTc à la plupart des moments de la journée suivant l'administration de la dose. La portée clinique d'une telle diminution de l'intervalle QTc sous liraglutide n'est pas connue.

Figure 7



Légende : Delta : La différence entre le QTc mesuré et le QTc initial pour chaque patient.
 LCL : limite inférieure de l'intervalle de confiance, UCL : limite supérieure de l'intervalle de confiance

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de VICTOZA[®] administré par injection sous-cutanée est lente, puisque la concentration met de 8 à 12 heures pour atteindre son maximum. La concentration maximale estimée de liraglutide était de 9,4 nmol/L pour une dose unique de 0,6 mg de liraglutide administrée par injection sous-cutanée. Pour une dose de 1,8 mg, la concentration moyenne de liraglutide à l'état d'équilibre (ASC τ /24) était environ 34 nmol/L. L'exposition à VICTOZA[®] (ASC) a augmenté de manière presque linéaire avec la dose (μ g/kg) et présentait une augmentation due à une accumulation entre le 1^{er} et le 11^e jour. Le coefficient de variation interindividuelle de l'ASC du liraglutide s'élevait à 11 % après l'administration d'une dose unique. VICTOZA[®] peut être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

Après l'injection sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de VICTOZA[®] est d'environ 55 %.

Distribution : Le volume de distribution apparent après une injection sous-cutanée se situe entre 11 et 17 L. Le volume de distribution moyen après une injection intraveineuse de VICTOZA[®] est de 0,07 L/kg. VICTOZA[®] se lie de manière considérable aux protéines plasmatiques (> 98 %).

Métabolisme : Dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [³H]-liraglutide à des sujets en bonne santé, le principal composant se retrouvant dans le plasma était le liraglutide intact. Deux métabolites mineurs ont été décelés dans le plasma (≤ 9 % et ≤ 5 % de l'exposition totale du plasma à la radioactivité). VICTOZA[®] est métabolisé dans l'organisme de la même manière que les grosses protéines, sans qu'un organe particulier serve de voie majeure d'élimination.

Élimination : Après l'administration d'une dose de [¹H]-liraglutide, l'urine et les fèces ne contenaient pas de liraglutide intact. Seule une faible partie de la radioactivité administrée a été excrétée sous forme de métabolites du liraglutide dans l'urine et les fèces, soit respectivement 6 % et 5 %. La radioactivité présente dans l'urine et les fèces a été excrétée en majeure partie dans les six à huit premiers jours, et était composée de trois métabolites mineurs.

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de VICTOZA[®], la clairance moyenne est d'environ 1,2 L/h et la demi-vie d'élimination est d'environ 13 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucun essai sur VICTOZA[®] n'a été mené auprès de patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : L'exposition à VICTOZA[®] (ASC) ne dépend pas de l'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Sexe : Une fois le poids corporel pris en compte, l'ASC(0-t), la C_{max} , la t_{max} , l'ASC (0-∞), la Cl/F, le Vz/F et le $t_{1/2}$ observés après l'administration d'une dose unique de liraglutide semblaient être comparables chez les sujets de sexe masculin et féminin. Une étude pharmacocinétique menée auprès de sujets en bonne santé a montré que le sexe des sujets n'a aucune incidence clinique sur la pharmacocinétique de VICTOZA[®].

Race : Selon les résultats d'une analyse de données pharmacocinétiques sur une population composée de sujets de races blanche, noire, asiatique et hispanique, la race ne semble avoir aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de VICTOZA[®].

Insuffisance hépatique : Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique à des degrés variables, l'exposition à VICTOZA[®] était diminuée. Après l'administration d'une dose unique de VICTOZA[®], l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de 5 à 6 sur l'échelle de Child Pugh), modérée ou grave (score > 9 sur l'échelle de Child Pugh) était en moyenne diminuée de 23 %, 13 % et 44 % respectivement, par comparaison avec celle des sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale : Chez les sujets présentant une insuffisance rénale à des degrés variables, l'exposition à VICTOZA[®] était diminuée. Après l'administration d'une dose unique de VICTOZA[®], l'ASC chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (CL_{cr} entre 50 et 80 mL/min), modérée (CL_{cr} entre 30 et 50 mL/min), grave (CL_{cr} inférieure à 30 mL/min) ou au stade terminal (dialyse nécessaire) était en moyenne diminuée de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % respectivement, par comparaison avec celle des sujets en bonne santé.

Obésité : D'après une analyse de la covariance, le poids a une incidence importante sur la pharmacocinétique de VICTOZA[®]. Plus le poids initial est élevé, plus l'exposition à VICTOZA[®] diminue. Cependant, au cours des essais cliniques, des doses quotidiennes de 1,2 mg et 1,8 mg de VICTOZA[®] ont permis d'obtenir une exposition générale adéquate chez les sujets dont le poids était compris entre 40 et 160 kg. VICTOZA[®] n'a pas été étudié chez des patients pesant plus de 160 kg.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VICTOZA[®] doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas le mettre juste à côté de l'élément réfrigérant ni dans le congélateur. Ne pas congeler VICTOZA[®] et ne pas l'utiliser s'il a gelé.

Après la première utilisation, il est possible de conserver un stylo VICTOZA[®] durant 30 jours à température ambiante (sans dépasser 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Quand le stylo VICTOZA[®] n'est pas en train d'être utilisé, le capuchon du stylo doit être en place pour protéger le médicament de la lumière. VICTOZA[®] doit être protégé de la chaleur excessive et de la lumière du soleil. Après chaque injection, il faut absolument retirer l'aiguille

avant de ranger le stylo VICTOZA[®] afin de prévenir toute contamination, infection ou fuite, et de garantir l'exactitude de la dose injectée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VICTOZA[®] est offert sous forme de stylo prérempli jetable, qui comprend un injecteur et une cartouche de 3 mL.

VICTOZA[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate disodique dihydraté, propylèneglycol, phénol et eau pour injection.

La cartouche, faite de verre de type 1, comprend un piston en bromobutyle et est fermée par un bouchon en bromobutyle/polyisoprène. L'injecteur est fait de polyoléfine et de polyacétal. Incinérées, ces matières se transforment uniquement en déchets non toxiques (dioxyde de carbone et eau).

Le stylo VICTOZA[®] multidose permet d'injecter 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Présentations

Stylo VICTOZA[®] multidose (doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) : 1 stylo (réserve de 10 jours en tout), 2 stylos (réserve de 20 jours en tout) ou 3 stylos (réserve de 30 jours en tout).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom de marque : VICTOZA[®]

Nom chimique : Liraglutide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
3751,20 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Un mL contient 6 mg de liraglutide (produit par la technologie d'ADN recombinant à l'aide de *Saccharomyces cerevisiae*). Chaque stylo prérempli contient 3 mL équivalant à 18 mg de liraglutide anhydre sans sel, un analogue du GLP-1 humain.

Caractéristiques du produit

VICTOZA[®] (liraglutide) est une solution transparente et incolore.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

L'efficacité et l'innocuité de Victoza[®] ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques comparatifs à double insu et à répartition aléatoire, soit l'essai 1572 (LEAD^{MC} 2), l'essai 1697 (LEAD^{MC} 5) et l'essai 1860.

Tableau 3 : Résumé des données démographiques initiales et plan des essais 1572, 1697 et 1860

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Sexe N (%)		Âge
				Homme	Femme	
1572	Essai comparatif multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, avec un groupe témoin actif	VICTOZA [®] (0,6 mg une fois par jour) + metformine (1500 à 2000 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,2 mg une fois par jour) + metformine (1500 à 2000 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (1500 à 2000 mg/jour) ou Placebo + metformine (1500 à 2000 mg/jour) ou Glimépiride (4 mg/jour) + metformine (1500 à 2000 mg/jour) VICTOZA [®] a été administré par voie sous-cutanée tandis que la metformine et le glimépiride ont été administrés par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines	1087*	633 (58,2)	454 (41,8)	Moyenne (écart-type) 56,7 (9,5) Plage de 25 à 79 ans
1697	Essai comparatif multicentrique avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu, avec un groupe témoin traité sans insu par insuline glargine avec cible prédéterminée	VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (2000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) ou Placebo + metformine (2000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) ou Insuline glargine + metformine (2000 mg/jour) + glimépiride (2 à 4 mg/jour) VICTOZA [®] et l'insuline glargine ont été administrés par voie sous-cutanée tandis que la metformine et le glimépiride ont été administrés par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines	576*	325 (56,4)	251 (43,6)	Moyenne (écart-type) 57,6 (9,9) Plage de 24 à 80 ans
1860	Essai multicentrique à répartition aléatoire, ouvert, avec comparateur actif, à trois groupes parallèles, d'une durée de 26 semaines, avec une prolongation de 52 semaines	VICTOZA [®] (1,2 mg une fois par jour) + metformine (≥ 1500 mg/jour) ou VICTOZA [®] (1,8 mg une fois par jour) + metformine (≥ 1500 mg/jour) ou Sitagliptine + metformine (≥ 1500 mg/jour) VICTOZA [®] a été administré par voie sous-cutanée tandis que la sitagliptine et la metformine ont été administrées par voie orale, une fois par jour, pendant 26 semaines	665*	352 (53,9)	313 (37,1)	Moyenne (écart-type) 55,3 (9,2) Plage de 23 à 79 ans

* Patients répartis aléatoirement et exposés

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Dans l'essai LEAD^{MC} 2, la plupart des sujets (87 %) étaient de race blanche et 9 % étaient classés comme Asiatiques ou Insulaires du Pacifique. Les sujets étaient atteints de diabète depuis 7,4 ans en moyenne (plage de 4 mois à 41 ans). Avant de participer à l'essai, 36 % des sujets avaient été traités par un seul agent antidiabétique oral tandis que 64 % des sujets avaient été traités par deux ou plusieurs antidiabétiques oraux.

Dans l'essai LEAD^{MC} 5, la plupart des sujets (75 %) étaient de race blanche et 16 % étaient classés comme Asiatiques ou Insulaires du Pacifique. Les sujets étaient atteints de diabète depuis 9 ans en moyenne (plage de 5 mois à 44 ans). Avant de participer à l'essai, 6 % des sujets avaient été traités par un seul agent antidiabétique oral tandis que 84 % des sujets avaient été traités par deux ou plusieurs antidiabétiques oraux.

Pour l'essai 1860, le poids moyen des sujets était de 93,8 kg et leur IMC moyen était de 32,8 kg/m². Ils étaient atteints de diabète depuis 6,2 ans en moyenne et leur HbA1c moyenne initiale était de 8,5 %. La majorité des sujets (86,6 %) étaient de race blanche, et 7,2 % étaient de race noire ou afro-américains. Environ 16 % étaient hispaniques ou d'origine latine⁵.

Traitement d'association avec la metformine (LEAD^{MC} 2)

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 1091 patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu différents antidiabétiques oraux pendant au moins 3 mois ont été répartis de façon aléatoire, dans le rapport 2:2:2:1:2, pour recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®], 1,2 mg de VICTOZA[®], 0,6 mg de VICTOZA[®], un placebo ou du glimépiride, en tant que traitement d'appoint à la metformine. Au moment de la répartition aléatoire, les sujets ont été divisés en fonction de leur traitement antidiabétique oral antérieur (monothérapie ou association). La répartition aléatoire a eu lieu après une période de 3 semaines d'ajustement forcé de la dose de metformine suivie d'une période d'entretien de 3 semaines sous metformine. Au cours de la période d'ajustement, la dose de metformine a été augmentée à 2000 mg. Après répartition aléatoire, une période d'ajustement de 2 semaines a commencé, suivie d'une période de traitement d'entretien de 24 semaines avec des doses fixes de VICTOZA[®] et de glimépiride (4 mg). La dose de glimépiride utilisée dans le cadre de l'étude était inférieure à la dose maximale de glimépiride approuvée au Canada (8 mg), mais était égale à la dose maximale approuvée dans certains autres pays participants. Au cours de l'essai, les doses de VICTOZA[®] et de glimépiride étaient fixes, tandis que la dose de metformine devait être maintenue tout au long de l'étude, si possible. Toutefois, la dose pouvait être réduite à un minimum de 1500 mg et de nouveau augmentée à 2000 mg, à la discrétion de l'investigateur².

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'un traitement inefficace était de 5,4 % dans le groupe de traitement par VICTOZA[®] (1,8 mg) *et* metformine et de 3,7 % dans le groupe de traitement par glimépiride *et* metformine. Le traitement avec des doses de 1,8 mg et 1,2 mg (mais non avec la dose de 0,6 mg) de VICTOZA[®] en association avec la metformine a entraîné des réductions moyennes de l'HbA1c qui n'étaient pas inférieures au résultat obtenu avec le traitement par glimépiride en association avec la metformine (tableau 4)².

Tableau 4 : Résultats d'un essai sur VICTOZA[®] (liraglutide) en association avec la metformine, d'une durée de 26 semaines^a

	Victoza[®] 1,8 mg + metformine	Victoza[®] 1,2 mg + metformine	Placebo + metformine	Glimépiride 4 mg + metformine
Population en intention de traiter (n)	242	240	121	242
HbA_{1c} (%) [moyenne]				
Valeur initiale	8,4	8,3	8,4	8,4
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,0	-1,0	+0,1	-1,0
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	0,0	0,0		
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,2; 0,2)	(-0,2; 0,2)		
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %	42	35	11	36
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)				
Valeur initiale	10,05	9,94	10,11	10
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,68	-1,63	+0,40	-1,31
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	-0,38	-0,33		
Poids corporel (kg) (moyen)				
Valeur initiale	88,0	88,5	91,0	89,0
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,8	-2,6	-1,5	+1,0
Différence par rapport au groupe traité par glimépiride + metformine (moyenne ajustée) ^b	-3,8**	-3,5**		
Intervalle de confiance à 95 %	(-4,5; -3,0)	(-4,3; -2,8)		

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur-*p* < 0,0001

Traitement d'association avec la metformine – essai 1860

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 665 patients dont le diabète de type 2 n'était pas contrôlé adéquatement par la metformine seule ont été répartis de façon aléatoire, dans le rapport 1:1:1, pour recevoir une dose quotidienne de 1,2 mg de liraglutide, de 1,8 mg de liraglutide ou de 100 mg de sitagliptine en plus de la dose stable de metformine qu'ils prenaient déjà avant l'étude (≥ 1500 mg). Vingt-six semaines après la répartition aléatoire, on a offert à tous les sujets qui avaient terminé l'essai de participer à la prolongation. Parmi ceux-ci, 89,7 % des patients ont accepté de poursuivre le traitement durant 52 semaines supplémentaires.

Après répartition aléatoire, les patients recevant 1,2 ou 1,8 mg de VICTOZA[®] ont augmenté graduellement leur dose par paliers hebdomadaires de 0,6 mg jusqu'à ce qu'ils reçoivent une dose de 1,2 mg ou 1,8 mg par jour. Les doses de VICTOZA[®] et de metformine étaient fixes durant l'essai.

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude après 52 semaines de traitement parce qu'il était inefficace était de 2,7 % dans le groupe sous 1,2 mg de VICTOZA[®] et metformine, de 1,4 % dans le groupe sous 1,8 mg de VICTOZA[®] et metformine, et de 5,0 % dans le groupe sous sitagliptine et metformine. Le traitement par 1,2 mg ou 1,8 mg de VICTOZA[®] en association

avec la metformine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au traitement par sitagliptine et metformine à la 26^e semaine (voir tableau 5)⁵.

Tableau 5 : Résultats de l'essai n° 1860 de 26 semaines comparant Victoza[®] à la sitagliptine (les deux en association avec la metformine)

	Victoza[®] 1,2 mg + metformine	Victoza[®] 1,8 mg + metformine	Sitagliptine + metformine
Population analysée totale (n)	221	218	219
HbA1c (%) [moyenne]			
N	211	214	210
Valeur initiale	8,4	8,4	8,5
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,24	-1,50	-0,9
Différence par rapport au groupe traité par sitagliptine + metformine (moyenne ajustée) ^b	-0,34**	-0,60	
Intervalle de confiance à 95 %	-0,51;-0,16	-0,77;-0,43	
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %	43,4	54,6	22,4
GJ (mmol/L) (moyenne)			
N	210	212	210
Valeur initiale	10,1	10,0	10,0
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,87	-2,14	-0,83
Poids corporel (kg) (moyen)			
N	215	214	215
Valeur initiale	93,9	94,9	93,1
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-2,86	-,3,38	-0,96

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur-*p* < 0,0001

Une évaluation de la supériorité statistique a été effectuée seulement après la démonstration que le traitement avec des doses de 1,2 mg et 1,8 mg de VICTOZA[®] en association avec la metformine n'était pas inférieur au traitement par la sitagliptine en association avec la metformine.

Après 12 mois de traitement, les réductions du taux d'HbA1c qui avaient été observées après les six premiers mois avec les deux doses de liraglutide en association avec la metformine persistaient toujours. Les variations moyennes estimées du taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement étaient de -1,29 % et -1,51 % dans les groupes sous liraglutide et metformine (1,2 mg et 1,8 mg) et de -0,88 % dans le groupe sous sitagliptine et metformine. La proportion estimée des sujets qui atteignaient l'objectif de l'ADA, c'est-à-dire un taux d'HbA1c inférieur à 7 %, à la 52^e semaine, était de 50,3 % avec 1,2 mg de liraglutide et la metformine, de 63,3 % avec 1,8 mg de liraglutide et la metformine, et de 27,1 % avec la sitagliptine et la metformine⁵.

Traitement d'association avec la metformine et une sulfonilurée (LEAD^{MC} 5)

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines, 581 patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu différents antidiabétiques oraux pendant au moins 3 mois ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 1,8 mg de VICTOZA[®], un placebo ou de l'insuline glargine, en tant que

traitement d'appoint à la metformine et au glimépiride. La répartition aléatoire a eu lieu après une phase de préinclusion de 6 semaines consistant en 3 semaines d'ajustement forcé de la dose de metformine et de glimépiride, suivie d'une période d'entretien de 3 autres semaines. Au cours de la période d'ajustement, les doses de metformine et de glimépiride ont été augmentées à 2000 mg et à 4 mg, respectivement. La dose de glimépiride administrée dans le cadre de l'étude était inférieure à la dose maximale de glimépiride approuvée au Canada (8 mg), mais était égale à la dose maximale approuvée dans certains autres pays participants et se situait dans les limites de la dose d'entretien habituelle de 1 à 4 mg. Après répartition aléatoire, les patients recevant 1,8 mg de VICTOZA[®] ont subi une période d'ajustement de 2 semaines avec VICTOZA[®]. Au cours de l'essai, les doses de VICTOZA[®] et de metformine étaient fixes, tandis que la dose de glimépiride pouvait être réduite à 3 ou 2 mg/jour. Les patients ajustaient la dose d'insuline glargine deux fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement en se basant sur l'auto-mesure de leur glycémie à jeun le jour de l'ajustement. Après 8 semaines, la fréquence de l'ajustement de l'insuline glargine était laissée à la discrétion de l'investigateur, mais, au minimum, la dose d'insuline glargine devait être modifiée si nécessaire, aux semaines 12 et 18.³

Seulement 20 % des patients traités par insuline glargine ont atteint la cible prédéterminée de glycémie à jeun (< 5,5 mmol/L); par conséquent, l'ajustement optimal de la dose d'insuline glargine n'a pas été atteint chez la plupart des patients. L'algorithme d'ajustement utilisé était celui de l'étude AT.LANTUS (voir RÉFÉRENCES).

Le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'un traitement inefficace était de 0,9 % dans le groupe traité par VICTOZA[®] (1,8 mg), glimépiride et metformine, de 11,3 % dans le groupe traité par placebo, glimépiride et metformine, et de 0,4 % dans le groupe traité par insuline glargine, glimépiride et metformine. Le traitement par VICTOZA[®] (1,8 mg) en association avec le glimépiride et la metformine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au traitement par placebo en association avec le glimépiride et la metformine (voir tableau 6)³.

Tableau 6 : Résultats d'un essai d'une durée de 26 semaines portant sur VICTOZA[®] (liraglutide) en association avec la metformine et une sulfonylurée^a

	Victoza[®] (1,8 mg) + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Insuline glargine + metformine + glimépiride
Population en intention de traiter (n)	230	114	232
HbA1c (%) [moyenne]			
Valeur initiale	8,3	8,3	8,1
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,3	-0,2	-1,1
Différence par rapport au groupe traité par placebo + metformine + glimépiride (moyenne ajustée) ^b	(-1,3; -0,9)		
Intervalle de confiance à 95 %			
Patients (%) ayant atteint un taux d'A1c < 7 %	53	15	46
Glycémie à jeun (mmol/L) (moyenne)			
Valeur initiale	9,17	9,44	9,11
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,55	+0,55	-1,77

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

	Victoza[®] (1,8 mg) + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride	Insuline glargine + metformine + glimépiride
Poids corporel (kg) (moyen)			
Valeur initiale	85,8	85,4	85,2
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée) ^b	-1,8	-0,4	1,6

^a Population en intention de traiter avec le report des dernières observations

^b Moyenne, par la méthode des moindres carrés, ajustée sur les valeurs initiales

** Valeur-*p* < 0,0001

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études pharmacodynamiques ont démontré que le liraglutide est un puissant agoniste sélectif et complet du récepteur cloné du GLP-1 humain et des récepteurs clonés du singe, du porc, du lapin, du rat et de la souris. Les principaux mécanismes moléculaires du profil d'action prolongée du liraglutide sont l'auto-association (qui se traduit par une absorption lente), la liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue contre la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et l'endopeptidase neutre (NEP). L'apparente réduction d'activité en présence d'albumine indique que seule la fraction libre du liraglutide est responsable de son effet pharmacologique *in vitro* ainsi que *in vivo*.

L'effet hypoglycémiant du liraglutide a été étudié sur des souris, des rats et des porcs. Il s'est révélé être dû à la sécrétion glucodépendante d'insuline, à la réduction glucodépendante du glucagon, au ralentissement de la vidange gastrique et à l'augmentation de la masse des cellules bêta (uniquement pendant la phase de diabète).

TOXICITÉ

Toxicité d'une dose unique

Des études standard portant sur une dose unique ont été réalisées sur des souris et des rats, et une étude portant sur la dose maximale tolérée a été menée sur le singe. Une dose unique de 10 mg/kg a été généralement bien tolérée par les souris et les rats, sans mortalité. Chez le singe, une administration unique sous-cutanée de 5 mg/kg a été bien tolérée, sans mortalité. La réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire observée peut être considérée comme étant induite par le médicament.

Toxicité de doses répétées

Des études pivots à doses répétées ont été effectuées sur des souris, des rats et des singes cynomolgus. Un aperçu du programme toxicologique est présenté dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 7

Identification de l'étude	NN203261	NN204082
Espèce/souche	Souris CD-1	Souris CD-1
Médicament	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Page 39 sur 49

Identification de l'étude	NN203261	NN204082
Animaux/sexe/groupe	Étude principale : 5 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 5 groupes : 16 mâles, 16 femelles/groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 4 groupes : 28 mâles, 28 femelles/groupe Étude des anticorps : 4 groupes, 5 à 15 mâles, 5 à 15 femelles/groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0	0,0; 0,2; 1,0; 5,0
Durée	4 semaines	13 semaines
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO < 0,2 mg/kg DSENO < 0,2 mg/kg

Identification de l'étude	NN980183	NN980189	NN200239
Espèce/souche	Rats/Sprague-Dawley	Rats/Sprague-Dawley	Rats/Sprague-Dawley
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC	SC
Animaux/sexe/groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 3 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe	Étude principale : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude satellite : 4 groupes : 10 mâles, 10 femelles/groupe Étude du rétablissement : 2 groupes : 5 mâles, 5 femelles/groupe	4 groupes : 15 mâles, 15 femelles/groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0	0,0; 0,1; 0,25; 1,0
Durée	4 semaines	13 semaines de traitement + 4 semaines de rétablissement	26 semaines
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg	DSEO < 0,1 mg/kg DSENO 1,0 mg/kg

Identification de l'étude	NN980184	NN990191	NN200241
Espèce/souche	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus
Médicament	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Voie d'administration	SC	SC	SC
Animaux/sexe/groupe	4 groupes : 3 mâles, 3 femelles/groupe	Étude principale : 4 groupes : 4 mâles, 4 femelles/groupe. Étude du rétablissement : 2 groupes : 2 mâles, 2 femelles/groupe	Étude principale : 4 groupes : 4 mâles, 4 femelles/groupe. Étude du rétablissement : 2 groupes : 2 mâles, 2 femelles/groupe
Groupes de traitement (mg/kg/jour)	0,0; 0,05; 0,5; 5,0	0,0; 0,05; 0,5; 5,0	0,0; 0,05; 0,5; 5,0
Durée	4 semaines	13 semaines de traitement + 2 semaines de rétablissement	52 semaines de traitement + 4 semaines de rétablissement
DSEO/ DSENO (mg/kg/jour)	DSEO < 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO < 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg	DSEO 0,05 mg/kg DSENO 5 mg/kg

Chez les souris, les rats et les singes, une diminution du gain pondéral et de la consommation

VICTOZA[®] est une marque de commerce de Novo Nordisk A/S, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Page 40 sur 49

alimentaire a été observée durant les premières semaines du traitement et a été attribuée à l'action pharmacologique du liraglutide. Par la suite, le gain pondéral et la consommation alimentaire étaient généralement comparables à ceux du groupe témoin. Pour toutes les espèces, on n'a observé aucun effet toxicologique significatif sur l'hématologie, sur la chimie clinique et sur les paramètres urinaires. Cependant, chez la souris seulement, l'examen histopathologique de la glande thyroïde a révélé une hyperplasie des cellules C pour toutes les doses, et ce, après au moins 9 semaines de traitement. Des effets sur les cellules C (accumulation focale de cellules C) avaient déjà été observés lors de l'étude de 4 semaines menée sur la souris, mais ces résultats n'avaient pas été considérés comme liés au traitement. On n'a observé aucun effet sur les cellules C lors des études de 26 semaines et de 52 semaines menées sur le rat et le singe.

On a observé une augmentation du poids du pancréas pour toutes les doses chez les singes cynomolgus mâles lors de l'étude de 28 jours, et après 52 semaines de traitement chez les singes des deux sexes. Des examens plus approfondis des tissus pancréatiques recueillis lors de l'étude de 52 semaines menée sur des singes ont démontré que l'augmentation du poids du pancréas était due à une augmentation de 67 % de la masse absolue des cellules canalaire et à une augmentation de 64 % des cellules exocrines par rapport au groupe traité par l'excipient. Toutefois, on a observé une morphologie histologique normale du pancréas dans toutes les études, et aucune modification clinique ou biochimique n'a été observée dans le cadre de l'une ou l'autre des quatre études réalisées sur des primates non humains. En outre, aucun effet sur le poids du pancréas n'a été observé dans le cadre d'une étude mécaniste de 87 semaines réalisée sur des singes cynomolgus.

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des souris mâles et femelles, avec des doses de 0,03; 0,2; 1,0 et 3,0 mg/kg/jour administrées en bolus par injection sous-cutanée. Les valeurs en multiples de l'exposition humaine (sur la base de la comparaison de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique) pour les doses de 0,03; 0,2; 1,0 et 3,0 mg/kg/jour étaient de 0,2; 1,8; 10,0 et 45,0. Le traitement a entraîné une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie focale des cellules C chez les mâles et les femelles aux doses de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, et chez les femelles à la dose de 0,2 mg/kg/jour; les taux d'incidence aux doses de 0; 0,03; 0,2; 1,0 et 3,0 mg/kg/jour étaient respectivement de 0 %, 0 %, 1,5 %, 16,4 % et 38,0 % chez les mâles, et de 0 %, 0 %, 10,4 %, 10,5 % et 33,3 % chez les femelles. On a aussi observé une augmentation liée à la dose des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes dans les groupes recevant 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, avec des incidences de 13 % et 19 % chez les mâles, et de 6 % et 20 % chez les femelles, respectivement; on n'a pas observé d'adénomes des cellules C dans les groupes témoins ni dans les groupes recevant 0,03 et 0,2 mg/kg/jour. On a observé des carcinomes malins des cellules C liés au traitement chez 3 % des femelles recevant 3,0 mg/kg/jour. Les tumeurs des cellules C thyroïdiennes sont rarement observées lors des épreuves de cancérogénicité chez la souris. En outre, on a remarqué une augmentation liée au traitement des fibrosarcomes au niveau des tissus cutanés et sous-cutanés du dos, soit les surfaces du corps utilisées pour l'injection des médicaments, chez les mâles recevant 3 mg/kg/jour. On a attribué ces fibrosarcomes à la forte concentration locale de médicament à proximité du site d'injection. La concentration de liraglutide dans la formule clinique (6 mg/mL) est 10 fois plus élevée que sa concentration dans

la formule utilisée (0,6 mg/mL) pour administrer 3 mg/kg/jour de liraglutide à des souris au cours de l'étude de cancérogénicité. La DSENO pour cette étude est de 0,03 mg/kg/jour.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines a été réalisée sur des rats mâles et femelles, à des doses de 0,075, de 0,25 et de 0,75 mg/kg/jour, administrées en bolus par injection sous-cutanée, ce qui correspond à 0,5, 2,2 et 7,6 fois l'exposition humaine, sur la base de la comparaison de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique. On a observé une augmentation liée au traitement de l'incidence et de la gravité de l'hyperplasie focale des cellules C dans les groupes recevant 0,25 et 0,75 mg/kg/jour; les taux d'incidence pour les groupes recevant 0; 0,075; 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, respectivement, étaient de 22 %, 29 %, 40 % et 48 % pour les mâles, et de 28 %, 29 %, 55 % et 48 % pour les femelles. En outre, on a observé une augmentation liée au traitement des adénomes bénins des cellules C thyroïdiennes chez les mâles recevant des doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 12 %, 16 %, 42 % et 46 %, et chez les femelles de tous les groupes traités, avec des incidences de 10 %, 27 %, 33 % et 56 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin); 0,075; 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, respectivement. On a observé une augmentation liée au traitement des carcinomes malins des cellules C thyroïdiennes dans tous les groupes de mâles traités par liraglutide, avec des incidences de 2 %, 8 %, 6 % et 14 %, et chez les femelles recevant des doses de 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, avec des incidences de 0 %, 0 %, 4 % et 6 % dans les groupes recevant des doses de 0 (témoin), 0,075; 0,25 et 0,75 mg/kg/jour, respectivement. Les carcinomes des cellules C thyroïdiennes sont rarement observés lors des épreuves de cancérogénicité chez le rat. La DSENO pour cette étude est de < 0,075 mg/kg/jour.

La pertinence humaine des cas de tumeurs des cellules C thyroïdiennes observés chez les rats et les souris est inconnue et n'a pu être déterminée sur la base des résultats des études non cliniques (voir l'encadré des mises en garde et précautions importantes).

Mutagenèse

Le liraglutide ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique, dans le cadre des tests suivants : test d'Ames, test de détection d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes sanguins périphériques humains, et test *in vivo* du micronoyau chez le rat.

Reproduction

Dans le cadre d'une étude de la fertilité et du développement embryofœtal chez le rat, on a administré à des rats, par voie sous-cutanée, du liraglutide à des doses de 0,1; 0,25 et 1,0 mg/kg/jour. Les mâles ont été traités pendant les 4 semaines précédant l'accouplement et pendant la période d'accouplement; les femelles ont été traitées pendant les 2 semaines précédant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, jusqu'au 17^e jour de gestation. On n'a observé aucun effet négatif direct sur la fertilité des mâles pour la dose la plus élevée, qui représentait une exposition générale équivalant à 11 fois l'exposition humaine, sur la base de l'ASC plasmatique. Le gain pondéral et la consommation alimentaire ont été réduits de façon transitoire pour toutes les doses. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, on a observé une augmentation de l'incidence de la mortalité embryonnaire précoce et une augmentation du nombre de fœtus et de

portées présentant des côtes légèrement déformées. La DNESO/DSEO fœtale a donc été établie à 0,25 mg/kg /jour.

Dans le cadre d'une étude sur le développement menée chez le lapin, on a administré à des femelles gravides, par voie sous-cutanée, des doses de liraglutide de 0,01; 0,025 et 0,05 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de gestation inclusivement. Les expositions générales estimées étaient inférieures à l'exposition humaine pour toutes les doses sur la base de la comparaison de l'ASC plasmatique. Le poids fœtal a diminué et l'incidence globale des anomalies fœtales majeures a augmenté pour toutes les doses à l'essai. Des cas uniques de microphthalmie ont été observés pour toutes les doses. Étant donné que la microphthalmie est une malformation très rare et qu'elle n'a pas été observée dans le groupe témoin ni dans aucun des groupes témoins historiques, ce résultat est considéré comme lié au traitement. En outre, on a observé une augmentation de l'incidence d'os pariétaux reliés entre eux dans le groupe recevant la dose élevée, et un cas isolé de scission du sternum dans les groupes recevant des doses de 0,025 et 0,05 mg/kg/jour, résultats qui ne peuvent être considérés comme étant non liés au traitement. Les anomalies mineures considérées comme liées au traitement étaient une augmentation des cas d'os jugal relié/fusionné à un os maxillaire pour toutes les doses et une augmentation des cas de vésicule biliaire bilobée/à deux branches pour les doses de 0,025 et 0,50 mg/kg/jour. Les résultats notés dépassaient l'incidence notée dans les groupes témoins parallèles et historiques. Sur la base de ces données, la DNESO et la DSEO à l'égard de la toxicité embryofœtale n'ont pu être déterminées. Le liraglutide est considéré comme étant un agent tératogène éventuel chez le lapin en raison de l'augmentation de l'incidence des anomalies majeures notées pour toutes les doses à l'essai.

Dans le cadre d'une étude prénatale et postnatale, des rats femelles gravides ont reçu des doses sous-cutanées de 0,1; 0,25 et 1,0 mg/kg/jour de liraglutide à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au sevrage ou jusqu'à la fin de l'allaitement, soit au 24^e jour de l'allaitement. Les expositions générales estimées équivalaient à 0,8 fois, 3 fois et 11 fois l'exposition humaine, sur la base de l'ASC plasmatique. On a observé une réduction du gain pondéral ou une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire dans tous les groupes traités, surtout pendant les 3 premiers jours de traitement. À la dose de 1,0 mg/kg/jour, à la suite de la perte pondérale initiale, la différence de poids absolue par rapport aux groupes témoins n'était pas comblée à la fin de la gestation. Des effets moindres ont été observés pour les doses plus faibles. En outre, une diminution du gain pondéral était évidente chez les femelles de la génération des progéniteurs (F₀) recevant 1,0 mg/kg/jour entre le 1^{er} et le 14^e jour de l'allaitement. La taille des portées et la survie des petits étaient similaires dans tous les groupes, mais une diminution du gain pondéral était évidente chez les petits de première génération filiale (F₁) avant le sevrage, pour toutes les doses.

La réduction du poids des ratons de première génération filiale (F₁) a persisté pendant la période suivant le sevrage, mais ce n'est qu'avec la dose de 1,0 mg/kg/jour que l'on a aussi observé une réduction du gain pondéral, phénomène qui a été noté chez les femelles pendant la période d'allaitement et chez les mâles.

On n'a pas observé d'effets apparents liés au traitement sur le développement, le comportement, la physiologie ou les fonctions reproductrices des animaux de première génération filiale (F₁), à l'exception d'une légère réduction du poids des petits de la deuxième génération filiale (F₂) pour la dose de 1,0 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S1-S152.
2. Nauck MA, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD™-2 Met). *Diabetes Care*. 2009; 32:84-90.
3. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD™-5 met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(10):2046-2055.
4. Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):267-276.
5. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. 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: 1447-1456