

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 janvier 2016**

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 21 octobre 2015
a fait l'objet d'une audition lors de la Commission du 20 janvier 2016.
L'avis ci-après a été adopté.*

XULTOPHY 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable**Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 34009 300 185 1 4)**

Laboratoire NOVO NORDISK

DCI	Insuline degludec/liraglutide
Code ATC (2015)	A10AE56 (Insulines et analogues d'action lente par voie injectable)
Motif de l'examen:	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« XULTOPHY est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

SMR	Important uniquement dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.
ASMR	En l'absence de mise en évidence d'un avantage clinique par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, XULTOPHY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2, dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le cadre d'un avis spécialisé, l'association fixe XULTOPHY qui permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une injection quotidienne, a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 des patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 septembre 2014 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ¹
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AE Insulines et analogues d'action lente par voie injectable A10AE56 Insulines et analogues pour injection, longue durée d'action

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités de XULTOPHY, composé d'insuline degludec (insuline basale d'action prolongée, principe actif de la spécialité TRESIBA, non commercialisée en France) et de liraglutide (analogue du GLP-1, principe actif de la spécialité VICTOZA remboursable et commercialisée).

Il s'agit de la 1^{ère} association fixe d'insuline basale et d'analogue du GLP-1, avec une administration en 1 injection quotidienne unique.

XULTOPHY peut être utilisé en adjonction aux hypoglycémifiants oraux, ainsi qu'en remplacement d'un traitement par insuline basale. Toutefois, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans l'indication en adjonction aux hypoglycémifiants oraux, au motif qu'il s'agit d'un nouveau paradigme dans le traitement du diabète qui ne correspond pas à la stratégie médicamenteuse de prise en charge du diabète de type 2 recommandée par la HAS. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer XULTOPHY dans toutes les indications de son AMM.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE²

« XULTOPHY est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

¹ Une demande, à l'initiative du laboratoire, de prescription initiale réservée à certains spécialistes (diabétologues, endocrinologues) est actuellement en cours d'examen à l'ANSM.

² Le 25/06/2015, l'indication a été étendue en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat pour laquelle le laboratoire n'a pas demandé le remboursement à la date de rédaction de cet avis.

04 POSOLOGIE

« XULTOPHY est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. XULTOPHY peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence toujours au même moment chaque jour. [...]

En ajout aux hypoglycémiants oraux

La dose initiale recommandée de XULTOPHY est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide).

XULTOPHY peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque XULTOPHY est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée.

En remplacement de l'insuline basale

Avant de commencer XULTOPHY, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de XULTOPHY est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

Populations particulières

- Patients âgés (≥ 65 ans)

XULTOPHY peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée.

- Insuffisance rénale

L'utilisation de XULTOPHY chez des patients présentant une insuffisance rénale légère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. XULTOPHY ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2).

- Insuffisance hépatique

L'expérience clinique du traitement par XULTOPHY chez les patients présentant une insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez ces patients.

- Population pédiatrique

L'utilisation de XULTOPHY dans la population pédiatrique n'est pas justifiée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 (DT2) est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Selon les recommandations de la HAS³ (2013), l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le

³ Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.

traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients DT2, une cible d'HbA1c \leq 7% est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif \leq 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Dans certains cas particuliers l'objectif glycémique sera moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse risque d'induire des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de la HAS, la stratégie généralement recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine,
- puis, bithérapie par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant :

- si l'écart à l'objectif est < 1 % d'HbA1c: trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4.
- si l'écart à l'objectif est > 1 % d'HbA1c, ajout de l'insuline en association à la bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant.

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique à ce jour.

En trithérapie en association à l'insuline basale et à la metformine, les analogues du GLP-1 tels que le liraglutide (VICTOZA) ou l'exénatide (BYETTA) ou le dulaglutide (TRULICITY) sont une alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide lors de l'instauration d'une trithérapie comprenant l'insuline basale et la metformine à dose optimale chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements, et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant⁴.

Une titration appropriée de l'insuline basale visant à normaliser la glycémie à jeun doit avoir été préalablement réalisée. Cette utilisation s'inscrit dans le cadre d'un avis spécialisé justifiant l'escalade thérapeutique pour la prise en charge du diabète de type 2.

Le besoin thérapeutique en analogue du GLP-1 et en insuline basale est couvert.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 18 mars 2015 pour VICTOZA 6 mg/mL.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En remplacement d'une insuline basale (intensification d'une insulinothérapie basale) :

Chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, la stratégie thérapeutique d'intensification recommandée consiste à agir sur la glycémie post-prandiale et à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide à l'insuline basale.

Tableau 1 : Insulines rapides

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
HUMALOG Insuline Lispro <i>Lilly</i>	Non	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	06/02/2013	Important	-	Oui
APIDRA Insuline glulisine <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	08/09/2010	Important	-	Oui
NOVORAPID Insuline asparte <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2 à 17 ans.	18/07/2013	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les analogues du GLP-1 sont une alternative thérapeutique d'intensification de l'insuline basale avant le recours aux multi injections d'insuline d'action rapide (cf tableau 2 ci-après).

Tableau 2 : Analogues du GLP-1

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LYXUMIA 10 µg, 20 µg Lixisénatide <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement du DT2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.	-	-	-	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VICTOZA 0.6 mg/ml Liraglutide <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du DT2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique : -en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	18/03/2015	Important, en association à une insuline basale + metformine	V en association à une insuline basale + metformine	Non
BYETTA 5 µg, 10 µg Exénatide <i>AstraZeneca</i>	Oui	Traitement du DT2 en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	05/11/2014	Important, en association à une insuline basale + metformine	V en association à une insuline basale + metformine	Non
TRULICITY 0,75 mg, 1,5 mg Dulaglutide <i>Lilly</i>	Oui	En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.	29/04/2015	Important en association à une insuline basale + metformine	V dans la prise en charge	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

**pour les indications complètes : cf RCP

Tableau 3 : Insulines basales

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LEVEMIR Insuline détémir <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	04/03/2015	Important	-	Oui
LANTUS Insuline glargine <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	07/05/2014	Important	V dans la prise en charge	Oui
ABASAGLAR Insuline glargine (Biosimilaire de LANTUS) <i>Lilly</i>	Oui		-	-	Non	

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TRESIBA Insuline degludec <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte.	02/04/2014	Important	V dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR)	Non
UMULINE NPH Insuline NPH <i>Lilly</i>	Oui	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	20/02/2013	Important	-	Oui
INSUMAN BASAL Insuline NPH <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	19/03/2014	Important	-	Oui
INSULATARD Insuline NPH <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète.	18/07/2012	Important	-	Oui

En ajout aux hypoglycémisants oraux :

Les gliptines et inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2 ou gliflozines) peuvent être prescrits en trithérapie en association avec la metformine et l'insuline. La stratégie thérapeutique actuelle ne prévoit pas de trithérapie de ces molécules en association avec l'insuline et un analogue du GLP-1. La quadrithérapie ne se justifie pas en général dans le diabète de type 2.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- En remplacement d'une insuline basale : les comparateurs cités,
- En ajout aux hypoglycémisants oraux : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent,
- L'association libre d'une insuline basale et du liraglutide.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres et conditions
Suisse	Oui	IMC > 28 kg/m ²
Suède	Oui	Pour les patients n'atteignant pas les objectifs glycémiques sous insuline basale en raison d'hypoglycémies répétées.
Allemagne	Prise en charge en cours de discussion. Conclusions de l'IQWIG et du G-BA : pas de bénéfice ajouté par rapport à insuline basale + metformine.	-
Royaume-Uni	Oui (avis du SMC publié le 12 octobre 2015)	Pour les patients non contrôlés sous insuline basale (HbA1c >7,5%) et pour les patients chez qui un analogue du GLP-1 est approprié pour l'intensification d'un traitement sous insuline basale.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans son dossier le laboratoire n'a pas présenté de données pharmacocinétiques. L'EPAR fait état d'une étude de comparaison de la biodisponibilité chez des volontaires sains de XULTOPHY versus ses 2 composants séparés. Il a été constaté des différences sur les C_{max} du Liraglutide et de l'Insuline degludec avec XULTOPHY, mais ces différences n'ont pas été jugés susceptibles d'avoir un impact clinique. Le dossier du laboratoire comprend 4 études de phase III d'efficacité et de tolérance :

✓ **En remplacement d'une insuline basale :**

- Etude DUAL II⁵ (3912) de comparaison de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline degludec seule + metformine,
- Etude DUAL V (3952) de non infériorité de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline glargine + metformine.

✓ **En ajout aux hypoglycémifiants oraux :**

- Etude DUAL I⁶ (3697) de comparaison de XULTOPHY +metformine (± pioglitazone) par rapport à l'insuline degludec +metformine (± pioglitazone) et par rapport au liraglutide +metformine (± pioglitazone). Une extension de l'étude à 52 semaines était prévue.

⁵ John B. Buse, Tina Vilsbøll, Jerry Thurman, et al on behalf of the NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014 ; 37(11):2926-33.

⁶ Stephen C L Gough, Bruce Bode, Vincent Woo, et al, on behalf of the NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its

- Etude DUAL IV (3951) de comparaison de XULTOPHY +sulfamide ± metformine au placebo +sulfamide ± metformine, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par sulfamide ± metformine.

Le critère principal commun aux études était la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement.

08.1 Efficacité

8.1.1 En remplacement d'une insuline basale et en association à la metformine

8.1.1.1 Etude versus insuline degludec (DUAL II)

Type d'étude	Etude de supériorité, randomisée (1 :1) en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée versus insuline degludec.										
Schéma de l'étude	<p>Groupe IDegLira: Insuline dégludec-liraglutide + metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: 16 doses unitaires (= 16 U d'insuline degludec et 0.6mg de liraglutide) Dose maximum: 50 doses unitaires (= 50 U d'insuline dégludec et 1.8 mg de liraglutide)</p> <p>Groupe IDeg: Insuline dégludec + metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: 16 U Dose maximum: 50 U</p> <p>Randomisation 1:1 Double-aveugle</p> <p>26 semaines</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • HbA_{1c} 7.5–10.0% • IMC ≥ 27 kg/m² • Age ≥ 18 ans • Traitement par insuline basale (20-40 U) + metformine +/- SU ou glinides <p>Algorithme de titration: IDegLira et IDeg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Glycémie à jeun</th> <th>Variation de dose</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>Doses unitaires ou U</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4.0</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>4.0–5.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>5.0</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table>	Glycémie à jeun	Variation de dose	mmol/L	Doses unitaires ou U	<4.0	-2	4.0–5.0	0	>5.0	+2
Glycémie à jeun	Variation de dose										
mmol/L	Doses unitaires ou U										
<4.0	-2										
4.0–5.0	0										
>5.0	+2										
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association d'insuline degludec et de liraglutide (IDegLira ou XULTOPHY) par rapport à l'insuline degludec (IDeg), après 26 semaines, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale + metformine ± sulfamides hypoglycémiantes ou glinides.										
Méthode											
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes diabétiques de type 2 - HbA1c comprise entre 7,5 et 10,0% - Traitement stable au cours des 90 jours avant la phase de sélection par insuline basale (insuline glargine, insuline détémir, insuline NPH ; dose comprise entre 20 et 40 unités) en association avec : <ul style="list-style-type: none"> - Metformine (≥ 1500 mg ou dose maximale tolérée) seule ou + sulfamide hypoglycémiant (dose ≥ à la moitié de la dose maximale autorisée) ou + glinide (dose ≥ à la moitié de la dose maximale autorisée). - IMC ≥ 27 kg/m² 										

components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 ;2(11):885-93.

Description des groupes de traitement	<p>Stratification en fonction des antécédents de traitement par sulfamides hypoglycémiantes ou glinides lors de la randomisation. Ces traitements étaient interrompus à la visite de randomisation. Dans les deux groupes, le traitement par metformine était maintenu pendant toute la durée de l'étude à la même dose qu'avant l'inclusion dans l'étude.</p> <p>Groupe XULTOPHY : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale de 16 unités (16 unités d'insuline degludec et 0.6 mg de liraglutide). Titration forcée, individualisée dans l'objectif d'obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90 mg/dL). Posologie ajustée 2 fois/semaine, par palier de 2 doses unitaires avec une dose maximale de 50 doses unitaires (correspondant à la dose maximum de 1,8 mg de liraglutide).</p> <p>Groupe IDeg : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale de 16 U. Titration forcée, individualisée dans l'objectif d'obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90 mg/dL). Posologie ajustée, 2 fois/semaine, par palier de 2 unités d'insuline degludec avec une dose maximale de 50 U.</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation d'HbA1c par rapport à l'inclusion.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients répondeurs à 26 semaines : HbA1c < 7,0% - Variation de la glycémie à jeun après 26 semaines - Variation du poids après 26 semaines - Dose quotidienne d'insuline après 26 semaines de traitement - Hypoglycémies confirmées et hypoglycémies nocturnes confirmées
Taille de l'échantillon	<p>Test de Student avec un risque bilatéral de 5%, sur l'hypothèse d'une différence de variation d'HbA1c entre IDegLira et IDeg de 0,4% avec un écart-type de 1,2%, l'effectif de la population dans chacun des deux groupes de traitement devait être de 191 patients.</p>

Résultats :

Au total, 413 patients ont été randomisés (207 dans le groupe XULTOPHY et 206 dans le groupe IDeg) et 67 patients (16,2%) sont sortis de l'étude (32 patients (15,5%) traités par XULTOPHY et 35 patients (17,0%) traités par IDeg). Le taux de sortie d'étude pour événement indésirable était très faible (0,5% dans le groupe XULTOPHY versus 1,5% dans le groupe IDeg). La population en intention de traiter comprenait 199 patients dans chaque groupe.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes avec une HbA1c moyenne de 8,8%, une glycémie à jeun de 9,6 mmol/L et un IMC de 33,7 kg/m². Avant inclusion dans l'étude, 48,5% des patients étaient traités par insuline basale + metformine et 51,5% par insuline basale + metformine + SU/glinide. Sulfamides et glinides étaient interrompus à la visite de randomisation.

Une majorité de patients (65,3% traités par XULTOPHY et 67,3% traités par IDeg) ont nécessité une dose maximale de 50 doses unitaires (soit 1,8 mg de liraglutide dans le groupe XULTOPHY) et 50 U d'IDeg.

Critère principal de jugement :

A 26 semaines, la variation d'HbA1c était de - 1,9% dans le groupe XULTOPHY (HbA1c = 6,9%) et -0,89% dans le groupe insuline degludec (HbA1c = 8,0%). La supériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline degludec a été démontrée, avec une différence de variation d'HbA1c de -1,05% (IC95% [-1,25 ; -0,84] ; p < 0,0001).

Critères secondaires de jugement à 26 semaines :

Le taux de **patients répondeurs** (à l'objectif cible d'HbA1c < 7,0%) était de 60,3% dans le groupe XULTOPHY versus 23,1% dans le groupe insuline degludec (OR=5,44 IC95% [3,42 ; 8,66], p<0,0001). Le taux de patients répondeurs (à l'objectif cible d'HbA1c < 7,0%) sans hypoglycémie confirmée était de 48,7% dans le groupe XULTOPHY versus 15,6% dans le groupe insuline degludec. (OR = 5,57 ; IC95% [3,36 ; 9,21] ; p < 0,0001).

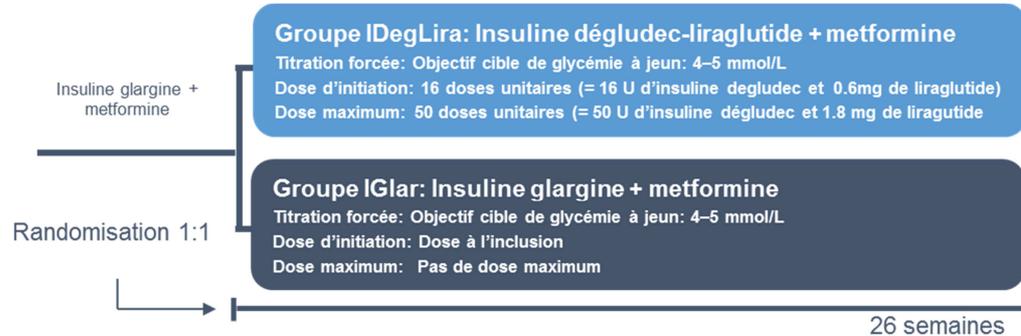
L'évolution de la **dose d'insuline** à 26 semaines était identique dans les 2 groupes avec une dose d'insuline de 45 U à la fin de l'étude dans les deux groupes. Dans le groupe XULTOPHY, cela correspondait à une dose de 1,62 mg de liraglutide.

La **glycémie à jeun moyenne** était plus proche de l'objectif cible dans le groupe XULTOPHY par rapport au groupe insuline degludec (respectivement, 6,24 mmol/L et 6,94 mmol/L), (différence de variation par rapport à l'inclusion entre les 2 groupes $\Delta = -0,73$ mmol/L ; IC95% [-1,19;-0,27] ; p = 0,0019).

Dans le groupe XULTOPHY, une perte de **poids** (-2,7 kg) a été constatée alors que dans le groupe insuline degludec le poids est resté stable.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le taux **d'épisodes hypoglycémiques confirmés** (groupe XULTOPHY : 153,4 E/100 patients-années versus groupe insuline degludec : 263,3 E/100 patients-années).

8.1.1.2 Etude versus insuline glargine (DUAL V)

Type d'étude	Etude randomisée (1 :1), en ouvert, en groupes parallèles, contrôlée versus insuline glargine.										
Schéma de l'étude	 <p>Randomisation 1:1</p> <p>Groupe IDegLira: Insuline dégludec-liraglutide + metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: 16 doses unitaires (= 16 U d'insuline degludec et 0.6mg de liraglutide) Dose maximum: 50 doses unitaires (= 50 U d'insuline degludec et 1.8 mg de liraglutide)</p> <p>Groupe IGlar: Insuline glargine + metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: Dose à l'inclusion Dose maximum: Pas de dose maximum</p> <p>26 semaines</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • HbA_{1c} 7.0–10.0% • IMC ≤ 40 kg/m² • Age ≥ 18 ans • Traitement par insuline glargine (20-50 U) <p>Algorithme de titration: IDegLira et IGlar</p> <table border="1" data-bbox="877 1176 1420 1377"> <thead> <tr> <th>Glycémie à jeun</th> <th>Variation de dose</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>Doses unitaires ou U</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4.0</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>4.0–5.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>5.0</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table>	Glycémie à jeun	Variation de dose	mmol/L	Doses unitaires ou U	<4.0	-2	4.0–5.0	0	>5.0	+2
Glycémie à jeun	Variation de dose										
mmol/L	Doses unitaires ou U										
<4.0	-2										
4.0–5.0	0										
>5.0	+2										
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association insuline degludec et liraglutide (IDegLira ou XULTOPHY) + metformine par rapport à l'insuline glargine (IGlar) + metformine, après 26 semaines chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline glargine.										
Méthode											
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients diabétiques de type 2 - HbA1c compris entre 7 et 10% - IMC ≤ 40 kg/m² - Traitement depuis au moins 90 jours par insuline glargine - dose quotidienne stable entre 20 et 50 U et dose stable de metformine (≥ 1500 mg ou dose maximum tolérée) 										
Description des groupes de traitement	<p>Groupe XULTOPHY : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Les patients arrêtaient le traitement par insuline glargine avant l'initiation du traitement par IDegLira à la posologie initiale de 16 doses unitaires (correspondant à 16 U d'insuline degludec et 0.6 mg de liraglutide).</p> <p>Titration forcée, individualisée pour obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90 mg/dL). Posologie ajustée 2 fois/semaine, par palier de 2 doses unitaires</p>										

	d'IDegLira avec une dose maximale de 50 doses unitaires (50 U IDeg / 1.8 mg liraglutide). Groupe IGlar : 1 fois par jour, de préférence au même moment. A l'inclusion dans l'étude les patients poursuivaient leur traitement par insuline glargine à la même posologie. Titration forcée, individualisée pour obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90 mg/dL). La posologie était ajustée 2 fois/semaine, par palier de 2 U d'insuline glargine. Aucune dose maximum n'était spécifiée pour le traitement par IGlar.
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (non-infériorité)
Principaux critères de jugement secondaires	Critères secondaires confirmatoires : - Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (supériorité) ; - Variation du poids après 26 semaines de traitement ; - Incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés pendant les 26 semaines de traitement. Critères secondaires : - Dose d'insuline après 26 semaines de traitement ; - Patients répondeurs (oui/non) en termes d'HbA1c après 26 semaines de traitement : HbA1c < 7% ; - Variation de la glycémie à jeun après 26 semaines de traitement ; - Incidence des épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés.
Taille de l'échantillon	Test de Student avec les hypothèses d'un test unilatéral avec un niveau de significativité de 2,5%, d'une différence de variation d'HbA1C de 0%, d'un écart-type de 1%, d'une marge de non-infériorité de 0,3%. Sur la base d'une randomisation 1 :1, l'effectif de la population était de 277 patients par groupe.

Résultats :

Au total, 557 patients ont été randomisés (278 dans le groupe XULTOPHY et 279 dans le groupe IGlar) (=population en intention de traiter). Un taux de 7,5% des patients est sorti en cours d'étude, majoritairement dans le groupe XULTOPHY (10,1%) comparé au groupe IGlar (5,0%).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 groupes avec une HbA1c moyenne de 8,3%, une glycémie à jeun de 8,9 mmol/L, un IMC de 31,7 kg/m².

Critère principal de jugement :

A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de -1,77% (HbA1c = 6,54%) dans le groupe XULTOPHY et -1,17% (HbA1c = 7,14%) dans le groupe insuline glargine, démontrant la non-infériorité de XULTOPHY versus l'insuline glargine avec une différence estimée de variation de -0,59% (IC95% [-0,74 ; -0,45], p<0,001) sur la population ITT, avec confirmation sur la population PP.

Critères secondaires de jugement à 26 semaines :

Le taux de **patients répondeurs** (à l'objectif cible d'HbA1c < 7,0%) était de 71,6% dans le groupe XULTOPHY versus 47,0% dans le groupe insuline glargine (OR = 3,45 ; IC95% [2,36 ; 5,05] ; p < 0,001). Le taux de patients répondeurs (à l'objectif cible d'HbA1c < 7,0%) sans hypoglycémie confirmée était de 54,3% dans le groupe XULTOPHY versus 29,4% dans le groupe insuline glargine (OR = 3,24 ; IC95% [2,24 ; 4,70] ; p < 0,001).

La **dose quotidienne moyenne d'insuline** administrée était de 41 U dans le groupe XULTOPHY versus 66 U dans le groupe insuline glargine avec un ratio moyen XULTOPHY/insuline glargine de 0,62 (Δ = - 25,47 U ; IC95% [- 28,90 ; - 22,05] ; p < 0,001).

La **glycémie à jeun** était comparable dans les 2 groupes (6,09 mmol/L dans les 2 groupes).

Critères secondaires confirmatoires à 26 semaines :

La différence de **variation d'HbA1c** estimée entre XULTOPHY et IGlar était de - 0,59% (IC95% [- 0,74 ; - 0,45], p < 0,001), démontrant la supériorité de XULTOPHY.

Une diminution du **poids** de -1,4 kg a été observée dans le groupe XULTOPHY contre une augmentation de 1,8 kg dans le groupe insuline glargine (différence de variation = -3,2 kg ; IC95% [- 3,77 ; - 2,64] ; p < 0,001).

28,4% des patients traités par XULTOPHY ont eu des **hypoglycémies confirmées** contre 49,1% des patients du groupe insuline glargine, avec un ratio XULTOPHY/insuline glargine = 0,43 (IC95% [0,30 ; 0,61] ; p < 0,001).

La même tendance était observée sur les **épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés** (R=0,17 IC95% [0,10; 0,31], p<0,001).

8.1.2 En ajout aux hypoglycémisants oraux

8.1.2.1 En ajout à la metformine ± pioglitazone (Etude DUAL I)

Type d'étude	Etude randomisée (2 :1 :1), en ouvert, en groupes parallèles, contrôlée versus insuline degludec et versus liraglutide.										
Schéma de l'étude	<p> Groupe IDegLira: Insuline dégludec-liraglutide + metformine +/- pioglitazone Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: 10 doses unitaires (= 10 U d'insuline degludec et 0.36mg de liraglutide) Dose maximum: 50 doses unitaires (= 50 U d'insuline dégludec et 1.8 mg de liraglutide) </p> <p> Groupe IDeg: Insuline dégludec + metformine +/- pioglitazone Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–5 mmol/L Dose d'initiation: 10 U Dose maximum: Pas de dose maximum </p> <p> Groupe Lira: Liraglutide + metformine +/- pioglitazone </p> <p> Randomisation 2:1:1 Phase principale – 26 semaines Phase d'extension – 26 semaines 26 semaines 52 semaines </p> <p> Critères d'inclusion: <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • HbA_{1c} 7,0–10,0% • IMC ≤ 40 kg/m² • Age ≥ 18 ans • Traitement par metformine (≥ 1500 mg/j) +/- pioglitazone (≥ 30 mg/j) </p> <p> Algorithme de titration: IDegLira et IDeg <table border="1" data-bbox="861 1332 1337 1507"> <thead> <tr> <th>Glycémie à jeun</th> <th>Variation de dose</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>Doses unitaires ou U</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4,0</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>4,0–5,0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>5,0</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table> </p>	Glycémie à jeun	Variation de dose	mmol/L	Doses unitaires ou U	<4,0	-2	4,0–5,0	0	>5,0	+2
Glycémie à jeun	Variation de dose										
mmol/L	Doses unitaires ou U										
<4,0	-2										
4,0–5,0	0										
>5,0	+2										
Objectif	Evaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association d'insuline degludec + liraglutide (IDegLira ou XULTOPHY) par rapport à l'insuline degludec (IDeg) et par rapport au liraglutide (Lira), après 26 semaines, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés (HbA1c > 7%) par metformine ± pioglitazone. Une phase d'extension de 26 semaines était prévue.										
Méthode											
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients diabétiques de type 2 - HbA1c comprise entre 7,0 et 10,0% (objectif médian à 8,3%) <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un traitement stable au cours des 90 jours avant la phase de sélection par metformine (≥ 1500 mg ou dose max tolérée) seule ou + pioglitazone (≥ 30 mg/j) - IMC ≤ 40 kg/m² 										

Description des groupes de traitement	<p>Stratification en fonction des antécédents de traitement par metformine ou metformine + pioglitazone lors de la randomisation.</p> <p>Groupe IDegLira : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale de 10 doses unitaires correspondant à une dose de 10 U d'insuline degludec et 0.36 mg de liraglutide.</p> <p>Titration forcée, individualisée pour obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90mg/L). Posologie ajustée 2 fois par semaine, par palier de 2 doses unitaires d'IDegLira avec une dose maximale de 50 doses unitaires (correspondant à la dose maximum de 1.8 mg de liraglutide).</p> <p>Groupe IDeg : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale d'insuline degludec de 10 U. Titration forcée, individualisée pour obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90mg/L). Posologie ajustée, 2 fois par semaine, par palier de 2U d'insuline degludec. Pas de dose maximum définie au protocole.</p> <p>Groupe Lira : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale de 0,6 mg. Dose augmentée de 0,6 mg chaque semaine jusqu'à 1,8 mg/jour.</p>
Critère principal de jugement	Variation d'HbA1c à 26 semaines.
Taille de l'échantillon	<p>Test de Student avec un risque bilatéral de 5%. Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Différence de variation d'HbA1c entre IDegLira et IDeg de 0,3%, écart-type de 1,2% ; - Différence de variation de poids entre IDegLira et IDeg de 1,5 kg, écart-type de 1,6 kg ; -Différence de variation de l'aire sous la courbe de la glycémie postprandiale après un repas-test entre IDegLira et IDeg de 3,3 mmol/L x h, écart-type de 6,7 mmol/L x h, (pour l'étude ancillaire uniquement) ; -Réduction de 33% du nombre d'épisode d'hypoglycémie entre IDegLira et IDeg ; -Réduction de 20% de la dose quotidienne d'insuline entre IDegLira et IDeg ; <p>Effectif total de la population à inclure : 1660 patients soit 830 dans le groupe IDegLira et 415 patients dans les groupes IDeg et liraglutide.</p>
Tests statistiques	<p>Non infériorité de IDegLira versus IDeg confirmée si l'IC95% était inférieur à 0,3%, équivalent à un test unilatéral avec α à 2,5%.</p> <p>Supériorité de IDegLira versus Lira confirmée si l'IC95% était inférieur à 0%, équivalent à un test unilatéral avec α à 2,5% (population ITT).</p> <p>Le critère principal était rempli si la NI de IDegLira versus IDeg et la supériorité de IDegLira versus Lira étaient démontrées.</p>

Résultats :

Au total, 1663 patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes et 219 patients (13,2%) sont sortis de l'étude. Le taux de patients sortis d'étude était plus important dans le groupe liraglutide, essentiellement en raison des sorties d'étude pour événements indésirables gastro intestinaux.

La population en intention de traiter était de 1660 patients (833 dans la groupe XULTOPHY, 413 dans le groupe IDeg, 414 dans le groupe Lira).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 3 groupes avec un âge moyen de 55 ans, une HbA1c moyenne de 8,3%, une glycémie à jeun de 9,2 mmol/L et un IMC 31,2 kg/m². Une majorité de patients étaient traités par metformine seule (82,7%).

Critère principal de jugement :

A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de -1,91% dans le groupe XULTOPHY (HbA1c = 6,4%), de -1,44% dans le groupe IDeg (HbA1c = 6,9%) et de -1,28% dans le groupe liraglutide (HbA1c= 7,0%). La non-infériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline degludec (différence = -0,47, IC95% [-0,58 ; - 0,36], $p < 0,0001$) et la supériorité de XULTOPHY par rapport à liraglutide (différence = - 0,64, IC95% [-0,75 ; - 0,53], $p < 0,0001$) ont été démontrées.

Critères secondaires de jugement à 26 semaines :

La **glycémie à jeun** était comparable entre les groupes XULTOPHY et insuline degludec et proche de l'objectif cible (respectivement, 5,56 et 5,74 mmol/L), malgré la différence de dose quotidienne

d'insuline administrée à 26 semaines (respectivement 38,11 U et 53,01 U). Dans le groupe liraglutide la glycémie à jeun était de 7,33 mmol/L à 26 semaines (différence de variation par rapport à l'inclusion entre les groupes XULTOPHY et liraglutide : -1,76 mmol/L (IC95% [-2,00 ; -1,53] ; p < 0,0001).

Le traitement par XULTOPHY n'a pas entraîné de prise de **poids** (- 0,55 kg) contrairement au groupe insuline degludec (+ 1,68 kg). Par contre, dans le groupe liraglutide, une perte de poids (- 2,99 kg) a été observée.

80,6% des patients traités avec XULTOPHY ont atteint l'**objectif glycémique d'HbA1c <7%** versus 65,1% avec l'insuline degludec et 60,4% avec le liraglutide. 60,4% des patients traités avec XULTOPHY ont atteint la **cible d'HbA1c < 7% sans épisode d'hypoglycémie confirmé** versus 40,9% avec l'insuline degludec et 57,7% avec le liraglutide.

Le taux d'**hypoglycémie confirmée** était plus faible avec XULTOPHY qu'avec l'insuline degludec, indépendamment du contrôle glycémique. La supériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline degludec a été confirmée avec une réduction du risque de survenue d'un épisode confirmé chez les patients traités par XULTOPHY de 32% (R = 0,68, IC95% [0,53 ; 0,87], p=0,0023, p_{ajusté} = 0,0250).

L'efficacité s'est maintenue à 52 semaines.

8.1.2.2 En ajout à un sulfamide hypoglycémiant ± metformine (étude DUAL IV)

Type d'étude	Etude randomisée (2 :1), en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo										
Schéma de l'étude	<p>Groupe IDegLira: Insuline dégludec-liraglutide + SU +/- metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–6 mmol/L Dose d'initiation: 10 doses unitaires (= 10 U d'insuline degludec et 0.36 mg de liraglutide) Dose maximum: 50 doses unitaires (= 50 U d'insuline degludec et 1.8 mg de liraglutide)</p> <p>Groupe Placebo: SU +/- metformine Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4–6 mmol/L Dose d'initiation: 10 doses unitaires Dose maximum: 50 doses unitaires</p> <p>26 semaines</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • HbA_{1c} 7.0–9.0% • IMC ≤ 40 kg/m² • Age ≥ 18 ans • Traitement stable par SU (≥ à la moitié de la dose max autorisée) +/- metformine (≥ 1500 mg ou dose max tolérée) <p>Algorithme de titration: IDegLira et Placebo</p> <table border="1" data-bbox="877 1377 1396 1556"> <thead> <tr> <th>Glycémie à jeun</th> <th>Variation de dose</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>Doses unitaires ou U</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4.0</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>4.0–6.0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>6.0</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table>	Glycémie à jeun	Variation de dose	mmol/L	Doses unitaires ou U	<4.0	-2	4.0–6.0	0	>6.0	+2
Glycémie à jeun	Variation de dose										
mmol/L	Doses unitaires ou U										
<4.0	-2										
4.0–6.0	0										
>6.0	+2										
Objectif	Evaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association d'insuline degludec et de liraglutide (IDegLira) par rapport au placebo en termes de contrôle glycémique (HbA1c) après 26 semaines chez des patients DT2 non contrôlés par sulfamide ± metformine.										
Méthode											
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients diabétiques de type 2 ; - HbA1c comprise entre 7,0 et 9,0% ; - Patients traités depuis au moins 90 jours par sulfamide (≥ la moitié de la dose maximale autorisée) ± metformine (≥ 1500 mg ou dose maximale tolérée) ; - IMC ≤ 40 kg/m² 										
Description des	Groupe IDegLira : 1 fois par jour, de préférence au même moment. Posologie initiale de 10 doses unitaires (10 U d'insuline degludec et 0.36 mg de liraglutide).										

groupes de traitement	Titration forcée, individualisée dans l'objectif d'obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 6,0 mmol/L (72-108 mg/dL). Posologie ajustée 2 fois/semaine, par palier de 2 doses unitaires d'IDegLira avec une dose maximale de 50 doses unitaires (50 U d'insuline degludec + 1.8 mg de liraglutide). Groupe placebo
Critère principal de jugement	Variation d'HbA1c à 26 semaines.
Taille de l'échantillon	Test de Student avec un risque bilatéral de 5%, basé sur l'hypothèse d'une différence de variation d'HbA1c entre IDegLira et le placebo de 0,4% avec un écart-type de 1,2%, l'effectif de la population devait être de 286 patients dans le groupe IDegLira et 143 patients dans le groupe placebo.

Résultats :

435 patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes. Parmi eux, 73 patients (16,8%) sont sortis de l'étude, soit 38 patients (13,1%) traités par IDegLira et 35 patients (24,0%) traités par le placebo. La population en intention de traiter comprenait 289 patients dans le groupe IDegLira et 146 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 groupes avec un âge moyen de 60 ans, une HbA1c moyenne de 7,9%, une glycémie à jeun de 9,1 mmol/L, un IMC de 31.5 kg/m². 89,2% des patients recevaient un traitement par sulfamide et metformine.

Critère principal de jugement :

A 26 semaines, les variations d'HbA1c étaient de -1.45% dans le groupe XULTOPHY (HbA1c= 6,4%) et -0,46% pour les patients du groupe placebo (HbA1c= 7,4%). La supériorité du traitement par XULTOPHY a été démontrée versus placebo avec une différence de variation de -1,02% (IC95% [-1,18 ; -0,87], p<0,001).

Critères secondaires de jugement à 26 semaines :

La **glycémie à jeun** était de 6,53 mmol/L dans le groupe XULTOPHY, proche de l'objectif cible, avec une dose quotidienne de XULTOPHY de 28 doses unitaires (28 U d'insuline degludec et 1,0 mg de liraglutide). Dans le groupe placebo, la glycémie à jeun était de 8,83 mmol/L avec une dose quotidienne de 44 doses unitaires, soit une différence en termes de glycémie à jeun $\Delta = -2,30$ mmol/L (IC95% [-2,72;-1,89], p < 0,001).

Près de 80% des patients traités par XULTOPHY avaient une **HbA1c < 7%** contre 28,8% des patients du groupe placebo (OR = 11,95 ; IC95% [7,22 ; 19,77] ; p < 0,001).

En cohérence avec l'utilisation concomitante d'un sulfamide et de liraglutide, l'incidence des **hypoglycémies** était plus importante dans cette étude que dans les autres études en association à la metformine avec 41,7% des patients traités par XULTOPHY ayant eu au moins un épisode hypoglycémique confirmé.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'ensemble des 4 études de phase III, plus de 1500 patients ont été exposés au traitement par XULTOPHY dont 623 traités pendant 52 semaines.

Les profils de tolérance de chacun des 2 composants de XULTOPHY, insuline degludec et liraglutide, sont connus. Les événements indésirables les plus fréquents associés au traitement par XULTOPHY sont les événements gastro-intestinaux en raison de la présence de liraglutide. Dans l'étude DUAL I, qui compare XULTOPHY à chacun de ces deux composants seuls (insuline degludec et liraglutide), la fréquence des nausées était respectivement de 10,3%, 3,9% et 22,3%, celle des diarrhées était respectivement de 10,2%, 6,8% et 16,3% et celle des vomissements était respectivement de 5,0%, 2,4%, 9,2%. La fréquence de ces événements plus faible chez les

patients traités par XULTOPHY par rapport à ceux traités par liraglutide s'explique par une dose de liraglutide plus faible et une titration plus lente avec XULTOPHY.

Dans l'ensemble des études ces événements étaient transitoires et après 15 semaines de traitement leur incidence était comparable à celle observée dans les groupes comparateurs notamment dans les études DUAL II et DUAL IV, en double aveugle.

Aucun cas de pancréatite n'a été observé chez les patients traités par XULTOPHY. Des cas isolés d'augmentation des lipases et/ou amylases ont été observés avec XULTOPHY, mais pas dans les groupes comparateurs insuline degludec et insuline glargine.

Les réactions allergiques avec XULTOPHY étaient rares (0,9 E /100 p-a) et moins fréquentes qu'avec les traitements comparateurs. Des réactions au site d'injection ont été observées chez 2,9% des patients traités par XULTOPHY versus 4,6% chez les patients traités par liraglutide et 2,9% chez les patients traités par insuline degludec.

Comme attendu, l'incidence des hypoglycémies était la plus faible dans le groupe Liraglutide dans l'étude DUAL I. L'incidence plus importante des hypoglycémies chez les patients traités par insuline degludec par rapport aux patients traités par XULTOPHY dans cette étude est certainement liée à la dose d'insuline (38 U dans le groupe XULTOPHY versus 53 U dans le groupe insuline degludec à 26 semaines).

Dans l'étude DUAL II, l'incidence des hypoglycémies était comparable entre les patients traités par XULTOPHY et les patients traités par insuline degludec mais la dose d'insuline degludec dans le bras IDeg ne pouvait pas dépasser 50 U.

Dans l'étude DUAL V, comparant XULTOPHY à l'insuline glargine (sans dose maximum définie au protocole), 28,4% des patients du groupe XULTOPHY ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie contre 49,1% des patients dans le groupe insuline glargine. Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmée était plus faible dans le groupe XULTOPHY (223,0 E / 100 p-a) que dans le groupe insuline glargine (504,4 E / 100 p-a). Le ratio estimé XULTOPHY/insuline glargine (critère secondaire confirmatoire) était de 0,43 (IC95% [0,30 ; 0,61], $p < 0,001$).

Dans l'étude DUAL IV, lorsque XULTOPHY est utilisé en association aux sulfamides, le taux d'épisodes hypoglycémiques à 26 semaines était plus important que dans le groupe placebo (respectivement, 351,7 et 135,2 E / 100 p-a) mais également plus important que le taux observé dans les autres études en association à la metformine. Il est précisé dans le RCP de XULTOPHY, qu'en association aux sulfamides, il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfamide (tout comme dans le RCP de VICTOZA).

Une légère augmentation de la fréquence cardiaque (2 à 3 battements/mn) a été observée chez les patients traités par XULTOPHY. Cependant aucun effet délétère sur la pression artérielle n'a été observé (une légère diminution de la pression artérielle est même observée chez les patients traités par XULTOPHY). La pertinence clinique de cette augmentation de la fréquence cardiaque n'est pas connue.

Sur l'ensemble des études, un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires a été observé dans le groupe XULTOPHY et insuline degludec par rapport au groupe liraglutide. Les effectifs et l'exposition sont néanmoins beaucoup trop faibles pour conclure. Des études de morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme sont actuellement en cours avec l'insuline degludec (étude DEVOTE)⁷ et avec le liraglutide (étude LEADER).

8.2.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec XULTOPHY étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux ».

⁷ La FDA avait refusé l'AMM de Tresiba (insulin degludec) en février 2013 et avait requis des données complémentaires cardio-vasculaires. L'étude DEVOTE a débuté en octobre 2013. En septembre 2015, la FDA a octroyé une AMM pour Tresiba.

Les effets indésirables suivants : hypoglycémie, réactions allergiques, effets indésirables gastro-intestinaux, réactions au site d'injection, lipodystrophie, fréquence cardiaque augmentée sont décrits dans le RCP.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Le PGR ne contient aucune demande d'études complémentaires ou de tolérance. Il est prévu de diffuser des supports d'éducation destinés aux médecins, infirmiers/ères, pharmaciens pour sensibiliser ces professionnels de santé au fait que XULTOPHY est une association fixe contenant de l'insuline ainsi que sur les précautions à prendre lors de l'instauration d'un traitement par XULTOPHY.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de XULTOPHY repose sur les données de 4 études de phase III (dont 2 en ouvert, ce qui atténue la portée de leurs résultats) chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous traitement antidiabétique naïfs ou non de traitement par insuline basale. Les résultats sur le critère de jugement principal, à savoir la variation d'HbA1c à 26 semaines, figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité avec XULTOPHY

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
En remplacement d'une insuline basale et en association à la metformine			
Versus insuline degludec (Etude DUAL II)	DT2 non contrôlés par insuline basale (insuline glargine, insuline détémir, insuline NPH ; dose comprise entre 20 et 40 unités) + metformine 7,5% ≤ HbA1c ≤ 10,0%	ITT : 398 IDegLira : 199 IDeg : 199	A 26 semaines : Différence de variation de -1,05% (IC95% [-1,25 ; -0,84] ; p < 0,0001).
Versus insuline glargine (Etude DUAL V) En ouvert	DT2 non contrôlés par insuline glargine et metformine 7,0% ≤ HbA1c ≤ 10%	ITT : 557 IDegLira : 278 IGlar : 279	A 26 semaines : Différence de variation de -0,59% (IC95% [-0,74 ; -0,45], p < 0,001) (population ITT, confirmé sur population PP). Non-infériorité démontrée de XULTOPHY versus insuline glargine.
En ajout aux hypoglycémifiants oraux			
Versus insuline degludec et versus liraglutide (Etude DUAL I) En ouvert	DT2 non contrôlés par metformine ± pioglitazone (82,7% des patients sous metformine seule) 7,0% ≤ HbA1c ≤ 10%	ITT : 1660 IDegLira : 833 IDeg : 413 Lira : 414	A 26 semaines : Non-infériorité démontrée de XULTOPHY par rapport à l'insuline degludec (Δ = -0,47, IC95% [-0,58 ; -0,36] p < 0,0001) (Population ITT, confirmé sur la population PP). Supériorité démontrée de XULTOPHY par rapport à liraglutide (Δ = -0,64, IC95% [-0,75 ; -0,53], p < 0,0001)
Versus placebo (Etude DUAL IV)	DT2 non contrôlés par sulfamide ± metformine (89,2% des patients sous metformine + sulfamide) 7,0% ≤ HbA1c ≤ 9,0%	ITT : 435 IDegLira : 289 Placebo : 146	A 26 semaines : Différence de variation de -1,02% (IC95% [-1,18 ; -0,87], p < 0,001).

Les patients pouvaient être inclus dans les études si leur taux d'HbA1c était compris entre 7,0% ≤ HbA1c ≤ 9,0 (DUAL IV) ou 10%. Ces patients ne justifiaient donc pas tous d'une escalade thérapeutique, notamment ceux dont l'écart à l'objectif de taux d'HbA1c était <1,0% (soit les patients dont le taux était <8%).

✓ **En remplacement d'une insuline basale et en association à la metformine :**

Dans l'étude DUAL II, XULTOPHY s'est montré supérieur à l'insuline degludec sur la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines, avec une différence de variation de - 1,05% (IC95% [-1,25 ; -0,84]; $p < 0,0001$) reflétant l'effet du liraglutide utilisé majoritairement (chez 65,3% des patients) à la dose maximale de 1,8 mg. A 26 semaines, la dose moyenne d'insuline degludec était identique dans les 2 groupes (soit 45 unités), mais ce résultat doit être interprété avec prudence dans la mesure où la titration d'insuline était limitée à 50 U. Cette limitation de la dose d'insuline à un maximum de 50 U ne permettait pas une comparaison objective dans la mesure où le groupe XULTOPHY pouvaient recevoir du liraglutide jusqu'à la dose maximale autorisée de 1,8 mg/jour.

L'étude DUAL V, en ouvert (ce qui en limite la portée), a mis en évidence la non infériorité de XULTOPHY par rapport à l'insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine + metformine, avec une différence modeste de variation d'HbA1c de -0,59% (IC95% [-0,74 ; -0,45], $p < 0,001$). La titration en insuline glargine n'étant pas limitée, l'étude met en évidence l'insuline « épargnée » avec l'ajout du liraglutide, avec une différence de dose d'insuline de 25 U (41 U XULTOPHY versus 66 U insuline glargine), d'où des hypoglycémies plus fréquentes en moyenne dans le groupe insuline seule (49,1% versus 28,4%). Une étude liraglutide versus placebo en association à l'insuline basale et à la metformine avait mis en évidence une différence intergroupe de -1,19% (ITTmodifiée)⁴, une dose journalière d'insuline basale similaire dans les 2 groupes et des épisodes hypoglycémiques chez 18,2% des patients sous liraglutide et 12,4% des patients sous placebo.

✓ **En ajout aux hypoglycémisants oraux :**

Dans l'étude DUAL I, en ouvert (ce qui en limite la portée), une majorité de patients (82,7%) étaient traités par metformine seule avant randomisation. Par conséquent, l'intensification du traitement pour ces patients ne s'inscrit pas dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 actuellement en vigueur. Les patients inclus dans cette étude étaient relativement jeunes (âge moyen de 55 ans). L'épargne en insuline avec XULTOPHY a été faible (15U). Le taux de patients répondeurs était comparable dans les groupes XULTOPHY et liraglutide. Des taux similaires de patients des groupes XULTOPHY et liraglutide ont atteints l'objectif glycémique (HbA1c <7%) sans hypoglycémie confirmée (60,4% XULTOPHY versus 57,7% Lira). Cette étude ne met pas en évidence d'avantage net de XULTOPHY par rapport au liraglutide seul.

L'étude DUAL IV dans laquelle la majorité (89,2%) les patients recevaient un traitement par sulfamide et metformine avant la randomisation, réalisée versus placebo ne présente pas d'intérêt en raison des comparateurs actifs disponibles.

Dans toutes ces études, les résultats en termes de différences de variation de poids exprimés en kg ont peu d'intérêt chez des patients très obèses, il aurait été plus pertinent d'exprimer ces résultats en % par rapport au poids de base.

On ne dispose pas d'étude de comparaison de XULTOPHY versus l'administration de ses 2 composants séparés, ni de données d'observance ou de morbi-mortalité (études de morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme actuellement en cours avec l'insuline degludec et avec le liraglutide).

Les événements indésirables les plus fréquents associés au traitement par XULTOPHY étaient les événements gastro-intestinaux (lié au liraglutide). Ceux-ci étaient transitoires. Aucun cas de pancréatite n'a été observé sous XULTOPHY. Toutefois, des cas d'augmentation des lipases et/ou amylases seules ont été observés, ce qui n'était pas le cas avec l'insuline degludec et l'insuline glargine.

Les réactions allergiques avec XULTOPHY étaient rares et moins fréquentes qu'avec les comparateurs. Des réactions au site d'injections ont été observées chez 2,9% des patients traités par XULTOPHY et 2,9% des patients traités par insuline degludec versus 4,6% de ceux traités par le liraglutide.

L'interprétation des résultats sur les événements hypoglycémiques doit être pondérée par l'inclusion de patients qui ne justifiaient pas tous d'une escalade thérapeutique (HbA1c <8%),

davantage à risque d'hypoglycémie en cas d'intensification de leur traitement antidiabétique. Comme attendu, l'incidence des hypoglycémies était la plus faible dans le groupe liraglutide (étude DUAL I). Dans l'étude DUAL II, l'incidence des hypoglycémies était comparable entre les patients traités par XULTOPHY et ceux traités par insuline degludec, ce résultat doit être pondéré par le fait que la dose d'insuline degludec dans le bras IDeg ne pouvait pas dépasser 50 U.

Une légère augmentation de la fréquence cardiaque (2 à 3 battements/mn) a été observée chez les patients traités par XULTOPHY, sans effet délétère sur la pression artérielle observé. La pertinence clinique de cette augmentation de la fréquence cardiaque n'est pas connue.

Sur l'ensemble des études, un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires a été observé dans le groupe XULTOPHY et insuline degludec par rapport au groupe liraglutide, sans possibilité de conclure car les effectifs et l'exposition sont beaucoup trop faibles.

Il serait impératif de prévoir une éducation du patient pour l'informer sur les conséquences de l'arrêt du traitement par XULTOPHY, en raison d'une intolérance par exemple, afin de prendre toutes les mesures pour éviter la rupture brutale du traitement antidiabétique. Des actions de minimisation de risque, prévues dans le Plan de gestion des risques, seront mises en place avant la commercialisation de XULTOPHY, notamment afin de sensibiliser sur le fait que cette spécialité contient de l'insuline.

En conclusion, les résultats de ces études cliniques ne permettent pas de mettre en évidence l'apport et l'intérêt de l'administration de l'association fixe XULTOPHY par rapport à un schéma insulinique multi-injections dans le contexte d'une intensification d'un traitement par insuline basale.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre d'un avis spécialisé, l'association fixe XULTOPHY qui permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une injection quotidienne, a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 pour les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▀ XULTOPHY entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de XULTOPHY est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▀ L'association fixe XULTOPHY qui permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une seule injection unique quotidienne, a une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 pour les patients dont le traitement par une trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique du diabète de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et de ses complications micro- et macrovasculaires associées. Celui correspondant à la sous population des patients dont le contrôle glycémique

est adéquat avec une association libre comprenant de l'insuline degludec et du liraglutide est moindre.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 sous trithérapie est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

La spécialité XULTOPHY n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur des critères de santé publique (données de morbi-mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prise en charge actuelle du diabète de type 2. Il n'est pas attendu d'impact de XULTOPHY sur l'organisation des soins. En conséquence, XULTOPHY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XULTOPHY est important uniquement dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique, chez les patients dont le traitement par trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de mise en évidence d'un avantage clinique par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, XULTOPHY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2, dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

010.3 Population cible

La population cible de XULTOPHY est constituée des patients diabétiques de type 2 dont le traitement en trithérapie par metformine + insuline basale + liraglutide est optimisé.

Les dernières données épidémiologiques françaises issues d'une part du rapport « Atlas du diabète » publié par la Fédération Internationale du Diabète et d'autre part des données de l'Assurance Maladie estiment la prévalence du diabète à 3,5 millions de personnes en France, dont 2,9 millions traités pharmacologiquement (4,4% de la population générale en 2009). Avec un taux de croissance annuel de la population diabétique traitée estimé à 4,7% (régime général uniquement), 3,33 millions de personnes seraient concernées en 2012. Par ailleurs, les données extraites de l'étude ENTRED 2007-2010 montrent que le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente et représente 91,9% des patients diabétiques (soit 3,06 millions de personnes traités pour un diabète de type 2).

L'étude ENTRED a montré qu'environ 17% des patients traités pour un diabète de type 2 recevaient de l'insuline. Par ailleurs, l'étude ECODIA 2 a montré que 61% des patients sous insulinothérapie étaient traités par une association insuline + ADO et que 40% de ces patients n'étaient pas suffisamment contrôlés.

Tableau 5 : Récapitulatif des données épidémiologiques permettant d'évaluer la population cible de XULTOPHY

Populations considérées	Effectifs	Sources
Patients diabétiques	3 500 000	Fédération Internationale du Diabète
Patients diabétiques traités	3 330 000	Assurance Maladie
Patients diabétiques de type 2	3 060 000	ENTRED
Patients traités par insulinothérapie basale (17% des diabétiques de type 2)	520 200	ENTRED
Patients traités par insuline + ADO (61%)	317 322	Etude ECODIA 2
Sous-population non contrôlée (HbA1c>8%) par un traitement insuline basale + ADO (40%)	126 929	

Conclusion

La population de patients diabétiques de type 2, non contrôlés par un traitement par insuline basale et antidiabétique oral, nécessitant une intensification de leur traitement par un analogue du GLP-1 peut être estimée à environ 127 000.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer avec précision la population cible de XULTOPHY, incluse au sein de ces 127 000 patients.