

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 avril 2017***Date d'examen par la Commission : 14 décembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017
a fait l'objet d'une audition le 5 avril 2017.
L'avis ci-après a été adopté.*

insuline degludec/liraglutide**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

Code ATC	A10AE56 (Insulines et analogues d'action lente par voie injectable)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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 un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication.
ASMR	-
ISP	XULTOPHY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge du diabète de type 2.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission n'est pas en mesure de positionner XULTOPHY dans la stratégie thérapeutique des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux).</p> <p>En cas d'échec de l'association insuline basale + antidiabétique(s) oral (oraux), 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 la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé et dans le cadre d'un avis spécialisé.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/09/2014 Extension d'indication : 25/06/2015 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 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 médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'une extension d'indication de XULTOPHY chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral ainsi que d'une demande de positionnement de XULTOPHY dans la stratégie thérapeutique dans le cadre d'une « intensification du traitement chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale ». XULTOPHY est 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).

Dans son avis du 20 janvier 2016 dans le cadre de l'inscription, la Commission avait estimé que son service médical rendu était important chez les patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients DT2.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 un agoniste des récepteurs du GLP-1** ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

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 au même moment chaque jour. La dose de XULTOPHY doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour.

L'administration de XULTOPHY s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de XULTOPHY est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires.

[...]

En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1

Avant de commencer XULTOPHY, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, 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. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par XULTOPHY devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

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) (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 ou modérée¹ 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 sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. »

05 BESOIN MEDICAL

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

¹ Depuis février 2016, l'AMM de XULTOPHY permet son utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

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 HAS² (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 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'ajout de plusieurs médicaments 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 médicamenteuse² :

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.

En cas d'échec des antidiabétiques oraux, l'insuline est le traitement de choix, les analogues du GLP-1 étant réservés à des situations cliniques particulières (IMC \geq 30 kg/m² ou prise de poids ou survenue d'hypoglycémies préoccupantes sous insuline). 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 hypoglycémiant³. 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.

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

³ Avis de la Commission de la Transparence du 18 mars 2015 pour VICTOZA 6 mg/mL.

Dans son avis du 20 janvier 2016, la Commission avait positionné XULTOPHY, qui permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une injection quotidienne, dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en échec d'une association insuline basale et antidiabétique(s) oral (orales) dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En remplacement d'une insuline basale :

Chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale correctement titrée, la stratégie thérapeutique consiste à ajouter une ou plusieurs injections d'insuline d'action rapide à l'insuline basale (cf. tableau 1 et tableau 2).

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

Tableau 2 : 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 1 an.	18/12/2013	Important	V dans la prise en charge	Oui ⁴
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 <i>Lilly</i>	Oui		23/09/2015	Important	V (Biosimilaire de LANTUS)	Oui
TOUJEO Insuline glargine <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement du diabète sucré de l'adulte.	07/10/2015	Important	V dans la prise en charge	Oui
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

⁴ Remboursement en cours d'examen chez l'enfant de 1 an à 23 mois.

Les analogues du GLP-1 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 (cf. tableau 3).

Tableau 3 : 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 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.	08/06/2016	Insuffisant	-	Non
VICTOZA 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	Oui
BYETTA 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	Oui
TRULICITY 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	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

**pour les indications complètes : cf RCP

En cas d'échec d'une association antidiabétique oral + analogue du GLP1

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les associations libres d'insuline basale et d'analogue du GLP-1.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

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		Pour les patients n'atteignant pas les objectifs glycémiques sous insuline basale en raison d'hypoglycémies répétées.
Royaume-Uni		Libellé du SMC : Pour les patients non contrôlés sous insuline basale (HbA1c >7,5%) et chez qui un analogue du GLP-1 est approprié pour l'intensification d'un traitement sous insuline basale. Libellé de l'AWMSG : Pour utilisation en association avec les hypoglycémiant oraux quand ceux-ci combinés avec l'insuline basale ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.
Allemagne		Sans bénéfice thérapeutique supplémentaire pour les patients non contrôlés sous insuline basale (IQWIG)
Grèce		Pour les patients non contrôlés par insuline basale
Hongrie		Prise en charge dans les indications du RCP
Slovaquie		Prise en charge chez les patients non contrôlés après insuline basale (insuline humaine ou insuline moderne) sans restrictions sur l'IMC, HbA1c>7%. Si HbA1c ne baisse pas de plus de 0,5% pendant 6 mois, le traitement ne sera plus pris en charge

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20/01/2016 (Inscription)
Indication	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 (libellé)	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 (libellé)	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.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données suivantes :

- l'étude clinique NN9068-3851 (DUAL III) comparant l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY versus analogue du GLP-1 (liraglutide et exénatide) chez des adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux),
- l'étude DUAL V⁵, déjà examinée par la Commission dans son avis du 20 janvier 2016, démontrant la non-infériorité puis la supériorité de XULTOPHY à une optimisation de la titration de l'insuline basale, chez des patients insuffisamment contrôlés par insuline glargine et antidiabétiques oraux,
- une analyse groupée⁶ de 5 études cliniques contrôlées randomisées figurant dans la base de données des essais cliniques du laboratoire visant à comparer XULTOPHY aux alternatives thérapeutiques telles que schéma basal-bolus, association analogue du GLP-1 + insuline basale, optimisation de la titration de l'insuline basale. Les résultats de cette comparaison ne seront pas présentés dans la mesure où contrairement aux recommandations de la HAS⁷, il n'a pas été procédé à une recherche exhaustive des essais publiés et non publiés, à une sélection rigoureuse sur la qualité méthodologique des essais et une analyse poussée de l'hétérogénéité pour documenter l'hypothèse de stabilité des effets,
- l'étude LEADER de tolérance à long terme du liraglutide versus placebo.

⁵ Ildiko Lingvay; Federico Pérez Manghi; Pedro García-Hernández et al, for the DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes, The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(9):898-907.

⁶ Nick Freemantle, Muhammad Mamdani, Tina Vilsbøll, et al. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. Diabetes Ther 2015; 6:573-91.

⁷ Haute Autorité de Santé. Les comparaisons indirectes, Méthodes et validité. Juillet 2009.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus analogue du GLP1 (DUAL III)

Référence	Etude DUAL III										
<p>Type de l'étude</p> <p>Schéma de l'étude</p>	<p>Etude randomisée en 2 groupes parallèles, en ouvert, en titration forcée chez des patients naïfs d'insuline, diabétiques de type 2 et insuffisamment contrôlés à la dose maximum tolérée ou à la dose maximum autorisée d'analogue du GLP-1 (VICTOZA ou BYETTA) associé à metformine ± pioglitazone ± sulfamide.</p> <p>Groupes de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe IDegLira: Insuline dégludec-liraglutide+metformine±pioglitazone±SU Titration forcée: Objectif cible de glycémie à jeun: 4-5 mmol/L Dose d'initiation: 16 doses unitaires (= 16 U d'insuline dégludec et 0,6mg de liraglutide) Dose maximum: 50 doses unitaires (= 50 U d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide) Groupe GLP-1: Analogue du GLP-1+metformine±pioglitazone±SU Dose d'initiation: Dose à l'inclusion Dose maximum: Dose maximum autorisée ou tolérée <p>Randomisation 2:1</p> <p>26 semaines</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 • Traités par metformine+analogue du GLP-1 (aux doses maximales tolérées ou autorisées) • HbA_{1c} 7,0–9% • IMC ≤ 40 kg/m² • Age ≥ 18 ans <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	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline dégludec/liraglutide (IDegLira) versus un traitement inchangé par analogue du GLP-1 sur le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par analogue du GLP-1 en association avec metformine ± pioglitazone ± sulphonylurée après 26 semaines de traitement.										
METHODE											
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <p>Patients diabétiques de type 2 Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans HbA_{1c} comprise entre 7% et 9% IMC ≤ 40 kg/m²</p> <p>Traitement par analogue du GLP-1 à la dose maximum autorisée (1,8 mg de liraglutide (VICTOZA) 1 fois/jour ou 10 µg 2 fois/jour d'exénatide (BYETTA) ou à la dose maximum tolérée (1,2 mg 1 fois/jour de liraglutide ou 5 µg 2 fois par jour d'exénatide) associé à une dose journalière stable de metformine (≥ 1500 mg ou à dose maximum tolérée) ± dose journalière stable de pioglitazone (≥ 30 mg) ± dose journalière stable de sulphonylurée (≥ la moitié de la dose maximale autorisée) pendant au moins les 90 jours avant la visite de pré-sélection.</p> <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <p>Utilisation d'antidiabétique oral (sauf metformine, pioglitazone et sulfamide) dans les 90 jours précédant la sélection.</p> <p>Utilisation de médicament (sauf metformine, pioglitazone et sulfamide) pouvant interférer avec le contrôle glycémique (par exemple corticoïde systémique).</p> <p>Traitement par insuline</p>										
Produits étudiés	<p>Randomisation 2 : 1 (IDegLira: agoniste GLP-1) dans un des 2 groupes suivants :</p> <p>Groupe IDegLira : administré une fois par jour.</p> <p>Une dose unitaire d'IDegLira correspond à 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Posologie initiale d'IDegLira de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). Adaptation posologique d'IDegLira effectuée 2 fois/semaine en fonction de la valeur moyenne des automesures de glycémie à jeun des 3 jours précédents.</p> <p>Une titration forcée, individualisée, a été appliquée avec pour objectif d'obtenir une glycémie à jeun comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L (72-90 mg/dL). Posologie adaptée par palier de deux doses unitaires d'IDegLira avec une dose maximale de</p>										

	50 doses unitaires (50 unités d'insuline degludec associées à 1,8 mg de liraglutide). Groupe analogue du GLP-1 : les patients randomisés devaient garder la dose et leur traitement inchangé pendant la période de l'étude.
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (supériorité).
Principaux critères de jugement secondaires	Taux de patients répondeurs à 26 semaines définis par HbA1c < 7% ou HbA1c ≤ 6,5% Patients sortis d'étude en raison d'un manque d'efficacité du traitement
Taille de l'échantillon	t-test avec un niveau de significativité de 5%. Variation moyenne sur le critère principal entre IDegLira et un traitement inchangé par analogue du GLP-1 estimée à 0,4% avec une déviation standard de 1,2%. Sur ces bases : effectif de la population de 429 patients, dont 286 patients dans le groupe de traitement IDegLira et 143 patients dans le groupe de traitement inchangé par analogue du GLP-1, afin d'obtenir une puissance de 90% sur le critère principal.
Méthode d'analyse des résultats	Full Analysis Set (population ITT) : ensemble des patients randomisés dans l'étude. Les analyses statistiques sur la population FAS ont été réalisées en ITT. Per Protocol Analysis (PP) : tous les patients de la population FAS qui remplissaient les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - respect des critères d'inclusion et d'exclusion - aucune valeur d'HbA1c manquante au moment de la pré-sélection et/ou de la randomisation - au moins 12 semaines d'exposition - au moins une valeur d'HbA1c après 12 semaines d'exposition Safety Analysis Set (population d'analyse de la tolérance) : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude. Completer Analysis Set (CAS) : ensemble des patients randomisés dans l'étude et ayant terminé l'étude. Gestion des données manquantes : la méthode d'imputation de la dernière valeur observée (LOCF) a été appliquée. Evaluation du critère principal d'efficacité : analyse de covariance (ANCOVA). Le traitement et le pays étaient utilisés comme variables fixes et la valeur d'HbA1c à l'inclusion était utilisée comme co-variable. La région était un facteur à 3 niveaux : Australie, Europe et Amérique du Nord. Dans cette analyse, les valeurs d'HbA1c manquantes après 26 semaines de traitement étaient imputées selon la méthode d'imputation de dernière valeur observée. La variable « analogue du GLP-1 » était utilisée pour stratification et était une variable qualitative en deux catégories : Victoza et Byetta. Cette variable était définie comme un traitement du diabète concomitant en cours au moment de la pré-sélection. La supériorité du traitement par IDegLira versus un traitement inchangé par analogue du GLP-1 était établie si l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation d'HbA1c était strictement inférieure à 0%, impliquant que les deux p-values, calculées par un modèle ANCOVA pour tester les hypothèses d'absence de différence entre les traitements, étaient inférieures à 5%. Si la supériorité était testée, l'objectif principal était considéré comme atteint. La méthode du modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) a été utilisée en alternative à la méthode LOCF.

Résultats

Un total de 704 patients a été sélectionné, dont 266 n'ont pas été retenus car ne remplissant pas le critère d'inclusion d'HbA1c comprise entre 7% et 9%.

Au total :

- 438 patients ont été inclus dans l'étude (dont 40 en France soit 9,1% de la population totale) et randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement. 2 patients sont sortis de l'étude avant d'être exposés au produit de l'étude.
- 10,3% des patients sont sortis de l'étude, avec une proportion plus faible dans le groupe IDegLira (5,5%) comparé au groupe analogue du GLP-1 (19,9%).

- 1 patient (0,3%) du groupe IDegLira et 2 patients (1,4%) du groupe analogue du GLP-1 sont sortis de l'étude pour évènement indésirable.
- Le nombre de patients sortis d'étude en lien avec des glycémies élevées continues a été plus important dans le groupe analogue du GLP-1 (11 patients) que dans le groupe IDegLira (2 patients).
- 89,7% des patients ont terminé l'étude après 26 semaines de traitement ; 94,5% des patients dans le groupe IDegLira et 80.1% dans le groupe GLP-1.

Tableau 4 : Suivi des patients

N (%)	IDegLira	GLP-1	Total
Patients randomisés	292 (100,0)	146 (100,0)	438 (100,0)
Patients exposés	291 (99,7)	145 (99,3)	436 (99,5)
Patients sortis d'étude au moment/après la randomisation	16 (5,5)	29 (19,9)	45 (10,3)
<i>Évènement indésirable</i>	1 (0,3)	2 (1,4)	3 (0,7)
<i>Déviaton au protocole</i>	9 (3,1)	3 (2,1)	12 (2,7)
<i>Critère d'abandon</i>	2 (0,7)	14 (9,6)	16 (3,7)
<i>Autre</i>	4 (1,4)	10 (6,8)	14 (3,2)
Patients ayant terminé l'étude	276 (94,5)	117 (80,1)	393 (89,7)
Population ITT	292 (100,0)	146 (100,0)	438 (100,0)
Population per protocole	279 (95,5)	135 (92,5)	414 (94,5)
Population tolérance	291 (99,7)	145 (99,3)	436 (99,5)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 groupes de traitement.

La population, âgée en moyenne de 58,3 ans, était composée d'une majorité d'hommes (52,4%) dans le groupe IDegLira et d'une majorité de femmes dans le groupe analogue du GLP-1 (51,4%). L'IMC était élevé dans les deux groupes (32,9 kg/m²). L'ancienneté du diabète était de 10,36 ans chez les patients du groupe IDegLira et d'environ 10,39 ans chez les patients du groupe GLP-1.

A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était de 7,8% dans le groupe IDegLira et 7,7% dans le groupe analogue du GLP-1.

Les complications les plus fréquemment présentes à l'inclusion étaient des neuropathies (24,4%), des rétinopathies (9,8%), des macro-angiopathies (7,3%) et des néphropathies (7,5%), avec une proportion de patients avec une néphropathie et une macro-angiopathie légèrement plus élevée dans le groupe IDegLira comparé au groupe GLP-1 (néphropathie : 9,2% versus 4,1% ; macro-angiopathie : 8,9% versus 4,1%).

A l'inclusion, 79,5% des patients étaient traités par liraglutide et 20,5% par exénatide. En association à l'analogue du GLP1, 74,2 % des patients étaient traités par metformine; 21,2 % par metformine + sulfamides hypoglycémiant ; 2,5 % par metformine + pioglitazone et 2,1 % par metformine + sulfamides + pioglitazone, et ce de manière comparable entre les 2 groupes. Au total 23,7 % des patients étaient sous sulfamides (avec ou sans pioglitazone).

Critère de jugement principal :

Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c a diminué en moyenne de 1,3% pour atteindre 6,4% dans le groupe IDegLira et de 0,3% pour atteindre 7,4% dans le groupe analogue du GLP-1.

La diminution d'HbA1c est apparue principalement pendant les 3 premiers mois de traitement dans les 2 groupes.

La différence de variation d'HbA1c était statistiquement plus importante dans le groupe IDegLira versus le groupe analogue du GLP-1 avec une différence de variation : - 0,94 IC95% [-1,11 ; -0,78], $p < 0,001$), démontrant la supériorité du groupe IDegLira versus un traitement inchangé par analogue du GLP-1.

Critère de jugement secondaire :

La proportion de patients ayant atteint la cible d'HbA1c prédéfinie ($HbA1c < 7\%$) après les 26 semaines de traitement était significativement supérieure dans le groupe IDegLira.

Après 26 semaines de traitement, la proportion de patients ayant atteint une $HbA1c < 7\%$ a été de 75,3% dans le groupe IDegLira et 35,6% dans le groupe GLP-1. La proportion de patients ayant atteint une $HbA1c \leq 6,5\%$ a été de 63,0% dans le groupe IDegLira et 22,6% dans le groupe GLP-1.

L'atteinte des objectifs d'HbA1c après 26 semaines de traitement a été significativement plus fréquente dans le groupe IDegLira que dans le groupe GLP-1, avec un odd ratio de 6,84 pour l'objectif d'HbA1c $< 7\%$ et de 7,53 pour l'objectif d'HbA1c $< 6,5\%$.

A l'inclusion, le poids moyen était de 95,6 kg dans le groupe IDegLira et 95,5 kg dans le groupe analogue du GLP-1. Après 26 semaines de traitement, le poids moyen était 97,5 kg dans le groupe IDegLira et de 94,7 kg dans le groupe analogue du GLP-1 respectivement. Le poids moyen a augmenté de 2,0 kg dans le groupe IDegLira et a diminué de 0,8 kg dans le groupe analogue du GLP-1. La différence de variation estimée entre le groupe IDegLira et le groupe analogue du GLP-1 était de 2,89kg IC95% [2,17 ; 3,62], $p < 0,001$.

9.1.1.1 Etude versus insuline glargine (DUAL V)⁸

Cette étude, dont les principaux résultats sont rappelés ci-dessous, a déjà été analysée par la Commission dans son avis du 20 janvier 2016.

Au total, 557 patients ont été randomisés (278 dans le groupe XULTOPHY et 279 dans le groupe IGLar) (=population en intention de traiter). 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 de jugement principal

A 26 semaines, la variation d'HbA1c a été de -1,85% dans le groupe XULTOPHY et de -1,20% dans le groupe insuline glargine, démontrant la non-infériorité de XULTOPHY versus l'insuline glargine avec une différence estimée de variation de -0,65% (IC95% [-0,79 ; -0,51], $p < 0,001$) sur la population PP, avec confirmation sur la population ITT.

Critères de jugement secondaires à 26 semaines

Le taux de **patients répondeurs** définis par $HbA1c < 7,0\%$ 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 a été de 41 U dans le groupe XULTOPHY et de 66 U dans le groupe insuline glargine avec un ratio moyen XULTOPHY/insuline glargine de 0,62 (Différence = - 25,47 U ; IC95% [- 28,90 ; - 22,05] ; $p < 0,001$).

⁸ Etude déjà analysée par la Commission dans son avis du 20/01/2016.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude de tolérance cardiovasculaire au long cours du liraglutide (LEADER)

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, versus placebo qui a inclus 9 340 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, suivis durant 3,5 à 5 ans, dont l'objectif était l'étude de la tolérance cardiovasculaire du liraglutide.

Les patients randomisés ont reçu soit le liraglutide à la dose de 1,8mg/jour ou à la dose maximale tolérée, soit son placebo, en ajout à un traitement standard (antihyperglycémiques, antihypertenseurs, hypolipidémiants, traitements antiplaquettaires). L'ajout de traitement à visée glycémique était autorisé afin de viser un objectif d'HbA1c < 7 % individualisé selon le patient.

Le critère principal de LEADER était un critère composite correspondant à la survenue d'un 1^{er} événement cardio-vasculaire comprenant l'un des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal.

Caractéristiques initiales des patients

	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)
Homme, N(%)	3011 (64,5)	2992 (64,0)
Age, ans	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Durée du diabète, ans	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
HbA1c, %	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
IMC, kg/m ²	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
Poids, kg	91,9 ± 21,2	91,6 ± 20,8
Pression artérielle systolique, mmHG	135,9 ± 17,8	135,9 ± 17,7
Pression artérielle diastolique, mmHG	77,2 ± 10,3	77,0 ± 10,1
Insuffisance cardiaque*, N (%)	835 (17,9)	832 (17,8)
Maladie CV établie	3831 (82,1)	3767 (80,6)
Maladie rénale chronique	1185 (25,4)	1122 (24,0)

*Insuffisance cardiaque incluant les classes NYHA I, II and III

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires entre les 2 groupes de traitement.

Sur les 9 340 patients, la plupart (7598 [81,3%]) avaient une maladie cardiovasculaire établie (6764 patients [72,4%]), une maladie rénale chronique de phase 3 ou plus élevée (2307 [24,7%]), ou les deux (1473 [15,8%]). A l'inclusion, la durée moyenne du diabète était de 12,8 ans, et l'HbA1c moyen était de 8,7%, l'IMC était de 32,5 kg/m².

Résultats :

Critère de jugement principal

Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs a été de 13,0% (608/4668) dans le groupe liraglutide versus 14,9% (694/4672) dans le groupe placebo (HR 0,87; IC95% [0,78-0,97]; p<0,001 pour la non-infériorité (avec une marge de non infériorité de 1,3); p=0,01 pour la supériorité).

Critères de jugement secondaires

L'analyse des composantes individuelles du critère principal a mis en évidence une différence statistiquement significative en terme de mortalité cardiovasculaire en faveur du liraglutide (4,7%, n=219) versus placebo (6,0%, n=248) (HR 0,78; IC95% [0,66-0,93]; p=0,007) et une absence de différence statistiquement significative en termes d'infarctus du myocarde non fatal (HR 0,88; IC95% [0,75-1,03]; NS) et d'accident vasculaire cérébral non fatal (HR 0,89; IC95% [0,72-1,11]; NS).

Le critère cardiovasculaire composite élargi (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronaire, hospitalisation pour angine instable de poitrine ou insuffisance cardiaque) a été en faveur du liraglutide avec une réduction significative du critère composite (HR 0,88; IC95% [0,81-0,96]; p=0,005) et une absence de différence statistiquement significative en termes d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR 0,87; IC95% [0,73-1,05]; NS).

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe liraglutide par rapport au placebo a été mise en évidence en termes de :

- mortalité totale : HR 0,85; IC95% [0,74-0,97]; p=0,02
- néphropathie and rétinopathie : HR 0,84, IC95% [0,73-0,97, p=0,02
- néphropathies : HR 0,78, IC95% [0,67-0,92]; p=0,003

En termes de résultats métaboliques et cliniques dans le groupe liraglutide versus le groupe placebo, il a été mis en évidence :

- un taux d'HbA1c à 36 mois inférieur (-0,4 %, IC95% [-0,45; -0,34]),
- une perte de poids de 2,3 kg (IC95% [2,5 à 2,0],
- une pression artérielle systolique plus basse (différence 1,2 mm Hg (IC95% [1,9 à 0,5]),
- une pression artérielle diastolique plus élevée (différence 0,6 mm Hg (IC95% [0,2 à 1,0]),
- une fréquence cardiaque plus élevée (différence 3 battements/minute (IC95% [2,5 à 3,4]).

Les événements indésirables les plus fréquents associés au liraglutide ont été gastro-intestinaux, sans mise en évidence de différence sur les pancréatites et cancer (notamment pancréatiques et thyroïdiens) entre le groupe placebo et le groupe liraglutide.

Une moindre incidence des hypoglycémies sévères et des hypoglycémies sévères confirmées a été observée dans le groupe liraglutide par rapport au placebo, en lien avec la prescription plus importante de sulfamides et d'insuline dans le groupe placebo par rapport au groupe liraglutide.

9.2.1.2 Etude versus analogue du GLP1 (DUAL III)

Au total, 436 patients ont été exposés aux traitements de l'étude (n=291 dans le groupe IDegLira et n=145 dans le groupe GLP-1. La durée totale d'exposition a été de 140,9 patients-années dans le groupe IDegLira et de 65,9 patients-années dans le groupe analogue du GLP-1.

Pour la majorité des patients dans les deux groupes de traitement (94,8% dans le groupe IDegLira et 80,7% dans le groupe analogue du GLP-1), la durée d'exposition a été comprise entre 25-28 semaines. La proportion de patients sortis de l'étude en raison de la survenue d'événement indésirable pendant les 26 semaines de traitement a été faible dans les 2 groupes avec 1 patient (0,3%) dans le groupe IDegLira (1 cas d'hyper sensibilité médicamenteuse) et 2 patients (1,4%) dans le groupe analogue du GLP-1 (un cas de « malaise abdominal » et une « fracture du pied »). Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables a été de 65,5% dans le groupe IDegLira et de 63,4% dans le groupe analogue du GLP-1.

La plupart des événements indésirables rapportés n'ont pas été graves, étaient de faible intensité et non imputables aux traitements de l'étude.

Les événements cardiovasculaires (incluant les arythmies) ont été plus fréquents dans le groupe IDegLira comparé au groupe GLP-1 (26 évènements chez 14 patients (4,8%) dans le groupe IDegLira et 3 évènements chez 3 patients (2,1%) dans le groupe analogue du GLP-1 (soit 18,4 et 4,6 évènements pour 100 patients-années pour le groupe IDegLira et le groupe analogue du GLP-1 respectivement).

Moins d'événements indésirables gastro-intestinaux ont été rapportés dans le groupe IDegLira que dans le groupe GLP-1 (44,7 vs 57,7 évènements pour 100 patients années, respectivement). La

majorité des événements a été d'intensité faible ou modérée et seulement 1 événement a été rapporté comme un événement indésirable d'intensité sévère (nausée dans le groupe IDegLira). La proportion de patients ayant rapporté un épisode hypoglycémique confirmé a été de 32% dans le groupe IDegLira et 2,8% dans le groupe GLP-1. Le taux d'épisodes hypoglycémiques confirmés a été de 281,7 et de 12,1 épisodes, respectivement, pour 100 patients-années. Les taux d'événements indésirables graves ont été de 8,5 E/100 patients-années dans le groupe IDegLira et de 4,6 E /100 patients-années dans le groupe analogue du GLP-1. Aucun événement indésirable grave n'est apparu chez plus de 1% des patients. Aucun événement indésirable grave n'était probablement ou possiblement lié au produit de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

9.2.1.3 Etude versus insuline glargine (DUAL V)

Les résultats de tolérance de cette étude déjà examinée par la Commission le 20 janvier 2016 ne sont pas détaillés dans le présent avis.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant les périodes du 30/09/2014 au 31/03/2015, du 01/04/2015 au 30/09/2015 et du 01/10/2015 au 31/03/2016. Ceux-ci ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 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 ».

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.

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

XULTOPHY (médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne) n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans le panel de prescriptions IMS.

09.4 Résumé & discussion

Pour étayer l'indication en remplacement d'un analogue du GLP-1, une étude (DUAL III) ouverte (ce qui en limite la portée) a inclus des patients non contrôlés par un analogue du GLP1 (liraglutide en majorité ou exénatide) associé à des antidiabétiques oraux (metformine ± pioglitazone ± sulfamide hypoglycémiant). Un total de 438 patients a été randomisé entre un groupe XULTOPHY (avec titration forcée, individualisée) associé à la metformine ± pioglitazone ± sulfamide hypoglycémiant et un groupe analogue du GLP1 associé à la metformine ± pioglitazone ± sulfamide hypoglycémiant dans lequel les patients devaient garder la dose et leur traitement inchangé pendant la période de l'étude.

A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était de 7,8% dans le groupe XULTOPHY et 7,7% dans le groupe analogue du GLP-1. Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c a diminué en moyenne de 1,3% pour atteindre 6,4% dans le groupe XULTOPHY et de 0,3% pour atteindre 7,4% dans le groupe

analogue du GLP-1, avec une différence de variation d'HbA1c statistiquement plus importante dans le groupe XULTOPHY que dans le groupe analogue du GLP-1 (différence de variation estimée : -0,94 IC95% [-1,11 ; -0,78], p<0,001) (critère de jugement principal).

Après 26 semaines de traitement, la proportion de patients ayant atteint une HbA1c <7% a été de 75,3% dans le groupe XULTOPHY et 35,6% dans le groupe GLP-1.

Après 26 semaines de traitement, le poids moyen a augmenté de 2,0 kg dans le groupe IDegLira et a diminué de 0,8 kg dans le groupe analogue du GLP-1 (en cohérence avec la présence de l'insuline dans le bras XULTOPHY (dose moyenne d'insuline à 26 semaines : 43 unités).

Dans l'indication en remplacement d'une insuline basale, l'étude DUAL V a déjà été évaluée par la Commission dans son avis du 20 janvier 2016.

On ne dispose pas d'étude de comparaison de XULTOPHY versus l'administration de ses 2 composants séparés, ni de données d'observance.

Les résultats de tolérance de l'étude DUAL III ne modifient pas le profil de tolérance connu de XULTOPHY. L'étude de sécurité cardio-vasculaire au long cours rassure sur la tolérance cardio-vasculaire du liraglutide.

Compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance fournis, il n'est pas attendu d'impact de XULTOPHY sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins. En conséquence, XULTOPHY n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010.1 En cas d'échec de l'association agoniste des récepteurs du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux)

Le principe de XULTOPHY, association dans un ratio fixe d'une insuline basale et d'un analogue du GLP-1, pose question quant à l'adaptation des doses d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques.

La Commission n'est pas en mesure de positionner XULTOPHY dans la stratégie thérapeutique des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux).

010.2 En cas d'échec de l'association insuline basale + antidiabétique(s) oral (oraux)

Dans le cadre d'un avis spécialisé, 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 la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

Chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral :

- ▶ 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 dans l'extension d'indication est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ La Commission n'est pas en mesure de positionner XULTOPHY dans la stratégie thérapeutique des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un analogue du GLP-1 + antidiabétique(s) oral (oraux). Dans le cadre d'un avis spécialisé, XULTOPHY qui permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une injection quotidienne, a une place dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par l'association insuline basale et antidiabétique(s) oral (oraux) dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

▶ Intérêt de santé publique

Les nouvelles données fournies ne modifient pas l'appréciation de la Commission concernant l'impact sur la santé publique de XULTOPHY dans la prise en charge actuelle du diabète de type 2. 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 insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication « chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : sans objet**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.