

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XULTOPHY (insuline degludec/liraglutide), antidiabétique

Pas d'avantage clinique démontré chez les diabétiques de type 2 dont le traitement est optimisé par metformine + insuline basale + liraglutide, en association libre

L'essentiel

- ▶ XULTOPHY a l'AMM 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.
- ▶ Les données ne permettent pas de mettre en évidence son apport et son intérêt par rapport à un schéma insulinaire multi-injections dans le contexte d'une intensification d'un traitement par insuline basale.

Stratégie thérapeutique

- L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
- En trithérapie en association à l'insuline basale et à la metformine, 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 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 hypoglycémiant.
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.
- **Place de la spécialité 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 chez les patients dont le traitement par metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

Données cliniques

- Les données de 4 études de phase III (dont 2 en ouvert, atténuant 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 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 insulinaire multi-injections dans le contexte d'une intensification d'un traitement par insuline basale. Les patients pouvaient être inclus dans les études si leur taux d'HbA1c était compris entre $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,0$ ou 10% . Ces patients ne justifiaient donc pas tous 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 $<8\%$).
- 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 ont été les événements gastro-intestinaux (liés au liraglutide). Ceux-ci étaient transitoires. Aucun cas de pancréatite n'a été observé. Toutefois, des cas d'augmentation de lipase et/ou amylase ont été observés, ce qui n'était pas le cas avec l'insuline degludec et l'insuline glargine. Les réactions allergiques avec XULTOPHY ont été 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.

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. 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 en raison d'effectifs et d'exposition au médicament trop faibles.

Intérêt du médicament

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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016 (CT-14449) disponible sur www.has-sante.fr

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

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