

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XULTOPHY (insuline degludec/liraglutide), antidiabétique

 **Intérêt clinique important chez les diabétiques de type 2 mais pas d'avantage clinique démontré en cas d'échec du contrôle glycémique de l'association metformine / insuline basale**

L'essentiel

- XULTOPHY a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association aux antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- Une étude ouverte, ce qui limite la portée de ses résultats, a montré la non infériorité de XULTOPHY versus un schéma insulinaire basal/bolus sur la variation d'HbA1c à 26 semaines chez des patients qui n'étaient pas contrôlés par une bithérapie insuline glargine et metformine,
- Le profil de tolérance de XULTOPHY est caractérisé par des troubles digestifs, notamment des nausées.
- Il n'est pas adapté aux patients diabétiques de type 2 nécessitant une dose d'insuline supérieure à 50 unités.

Stratégie thérapeutique

- En cas d'absence de contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant insuline basale (NPH, detemir ou glargine) et metformine, les possibilités thérapeutiques sont :
 - l'ajout d'un agoniste du GLP-1 : VICTOZA (liraglutide en une injection par jour), BYETTA (exénatide en 2 injections par jour) ou TRULICITY (dulaglutide en une injection hebdomadaire), pour les patients dont l'IMC est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou pour lesquels la prise de poids serait préoccupante,
 - ou l'intensification de l'insulinothérapie selon 3 modalités possibles :
 - le passage progressif à un schéma basal/bolus avec initialement une seule injection d'insuline analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant,
 - le passage d'emblée à un schéma basal/bolus avec 3 injections d'insuline analogue rapide (une injection avant chaque repas),
 - le passage à deux injections d'insuline prémix.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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, en association à la metformine, pour les patients non contrôlés par une bithérapie insuline basale et metformine. Préalablement à la prescription de XULTOPHY, il peut être pertinent d'envisager une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre.

Une surveillance particulière lors de l'instauration de XULTOPHY s'impose en raison du changement de l'insuline basale qu'implique son utilisation. Le patient doit être informé sur les conséquences de l'arrêt du traitement par XULTOPHY, dans le cas d'une intolérance par exemple.

Données cliniques

- Une étude de non infériorité, ouverte, ce qui représente un biais méthodologique, a évalué l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY par rapport au schéma de référence basal/bolus en association à la metformine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par de l'insuline glargine, après 26 semaines de traitement. A l'inclusion, la valeur moyenne d'HbA1c était de 8,22%. La dose moyenne d'insuline glargine reçue par les patients à l'inclusion a été de 34 U dans le groupe XULTOPHY (n=252) et 33 U dans le groupe basal/bolus (n=254). La dose moyenne de metformine était de 2 070 mg/j. L'étude a mis en évidence la non-infériorité de XULTOPHY par rapport au schéma basal/bolus avec une différence de variation d'HbA1c entre les 2 traitements de $-0,02$ $[-0,16 ; 0,12]$ (borne supérieure de l'IC 95% de la différence de variation d'HbA1c strictement inférieure à 0,3%)
- Davantage d'épisodes hypoglycémiques confirmés ou sévères ont été observés dans le groupe insuline basale/bolus (52,6%) par rapport au groupe XULTOPHY (19,8%). A 26 semaines, les patients sous XULTOPHY ont perdu du poids, en moyenne de $-0,92$ kg tandis que les patients sous basal/bolus ont pris du poids, avec un gain moyen de 2,64 kg. Il n'a pas été mis en évidence de différences entre les 2 groupes en termes de taux de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7%. Le pourcentage d'événements indésirables rapportés dans le groupe XULTOPHY a été de 33,3% versus 31,2% sous insuline basale/bolus. Les EI les plus fréquents ont été les nausées dans le groupe XULTOPHY, avec 11,1% des patients rapportant au moins un épisode pendant l'étude versus 1,6% dans le groupe basal/bolus. Davantage de patients du groupe XULTOPHY sont sortis de l'étude en lien avec la survenue d'EI (en majorité des troubles gastro-intestinaux) avec 6 patients dans le groupe XULTOPHY versus 1 dans le groupe basal/bolus (pour aggravation de troubles psychiatriques).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne.
- Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XULTOPHY est important dans l'indication du traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique lorsque la metformine associée à une insuline basale ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- XULTOPHY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport au schéma insulinaire basal/bolus dans la prise en charge du diabétique de type 2 non équilibré par une association metformine et insuline.
- 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 6 décembre 2017 (CT-16477) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 ».